

Andreas Hug

Dr. med.

Modulation der podozytären Expression von Cathepsin L in einem experimentellen Nephrosemodell

Geboren am 10.03.1973 in Donaueschingen

Reifeprüfung am 26.05.1992 in Donaueschingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 1999

Physikum am 29.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 12.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. P. Mundel

Die Pathomechanismen, die zum Nephrotischen Syndrom führen, sind immer noch nicht vollständig aufgeklärt und stellen somit heutzutage eine der wichtigsten unbeantworteten Fragen der Nephrologie dar.

Der frühpodozytäre Schaden beim Nephrotischen Syndrom ist, unabhängig vom auslösenden Ereignis, durch stereotype Veränderungen gekennzeichnet. Um die Veränderungen auf molekularer Ebene besser zu verstehen, haben wir in einem etablierten experimentellen Nephrosemodell (PAN) die podozytäre Genexpression untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Dazu wendeten wir die DDPCR-Methode an. Mit dieser Methode können Expressionsunterschiede in komplexen Systemen detektiert werden. Wir haben eine

differentielle podozytäre Expression der Cysteinproteinase Cathepsin L bei der PAN nachgewiesen. Die podozytäre Cathepsin L-Gen- und Proteinexpression wurde initial induziert. Der podozytäre Cathepsin L-Gehalt war bereits 2 Tage nach Applikation von PA erhöht und erreichte nach 4 Tagen das Maximum. Danach reduzierte sich der Cathepsin L-Gehalt, war aber am 8. Tag immer noch erhöht. Nach 28 Tagen erreichten die Cathepsin L-Proteinspiegel wieder Kontrollwerte. Zu diesem Zeitpunkt waren die Cathepsin L-mRNA-Transkriptspiegel supprimiert. Ein verzögerter Abbau von Cathepsin L könnte diesen Befund erklären. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß Cathepsin L bei der Induktion der Proteinurie eine entscheidende Rolle spielt. Die Induktion der Cathepsin L-Expression könnte bei der PAN über die Schädigung der extrazellulären Matrix einen entscheidenden Einfluß auf die Struktur der Podozyten haben und somit einen Faktor bei der Entstehung des Frñhschadens darstellen. Die Tatsache, daß bei Tieren mit anhaltender Proteinurie 28 Tage nach PA-Behandlung die podozytäre Cathepsin L Expression deutlich erhöht blieb, weist darauf hin, daß Cathepsin L nicht nur bei der Induktion sondern auch bei der Persistenz der Proteinurie beteiligt sein könnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen den Einsatz von Cathepsin L-Inhibitoren in der Therapie des Nephrotischen Syndromes zur Behandlung der Proteinurie sinnvoll erscheinen. Dies muß in weiteren Studien untersucht werden.