

Claudius Dechow  
Dr. med.

### **Einfluß von Retinoiden bei experimenteller Nierenschädigung: Effekte auf das Renin-Angiotensin-System**

Geboren am 02.07.1973 in Ludwigshafen  
Reifeprüfung am 18.06.1993 in Neustadt/Weinstr.  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994 bis SS 2001  
Physikum am 09.09.1996 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg, New York (USA) und Luzern (CH)  
Staatsexamen am 18.06.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dres h.c. mult E. Ritz

Retinoide besitzen ausgeprägte antiproliferative und anti-inflammatorische Wirkungen, die sie über Beeinflussungen der Transkription von Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren und weiteren Genprodukten ausüben. Darunter fallen auch solche, die bekanntermaßen zum Entstehen und Fortschreiten von Glomerulonephritiden beitragen. Dabei zählt Angiotensin II, das Effektorpeptid des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), zu den wesentlichen Vermittlern einer Nierenschädigung. Daher sollte untersucht werden, ob Retinoide günstige Auswirkungen bei experimentellen Formen der Nierenschädigungen zeigen, und inwieweit diese auf Beeinflussungen von Komponenten des RAS zurückzuführen sind.

Im Wesentlichen wurden die Effekte von *all-trans* Retinsäure (RA) bei der Anti-Thy 1.1-Nephritis, einer immunvermittelten Glomerulonephritis der Ratte, untersucht. Die Therapie nephritischer Tiere mit diesem Retinoid-Prototyp führte zu einer Normalisierung des systolischen Blutdrucks, sowie zu einer deutlichen Besserung der glomerulären Funktion, wie Bestimmungen von Albuminurie und Kreatinin-Clearance darlegten. Mikroskopische Beurteilungen von standard- und immungefärbten nephritischen Nieren zeigten ebenfalls eine deutliche Minderung der glomerulären Schädigung unter Retinoid-Behandlung, die hauptsächlich auf eine Reduktion proliferativer und inflammatorischer Vorgänge zurückzuführen war.

Untersuchungen des RAS zeigten eine Senkung der renalen Genexpression von Angiotensinogen und Renin bei nierengeschädigten Tieren unter Retinoid-Therapie. Auch bei den Kontrolltieren war unter der Behandlung mit *all-trans* RA eine Reduktion von Plasma-Renin und der renalen Renin-Expression nachzuweisen. Die Retinoid-Therapie senkte die renale und glomeruläre

Expression des AT<sub>1a</sub>-Rezeptors, die bei nephritischen Tieren deutlich erhöht waren. In ähnlicher Weise wurde das bei Anti-Thy 1.1-Nephritis erhöhte Serum-ACE ebenso wie die renale ACE-Expression durch die Behandlung mit *all-trans* RA signifikant reduziert.

In einem weiteren Experiment wurden die Effekte von *all-trans* RA mit denen des AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockers Candesartan verglichen. Die histologische Untersuchung nephritischer Glomeruli ergab bei beiden Wirkstoffen einen Erhalt der glomerulären Struktur und der renalen Funktion. Eine Kombinationstherapie mit beiden Substanzen zeigte allerdings bei allen Schädigungsmarkern keine additiven Effekte, was für eine bedeutende Suppression des RAS unter Behandlung mit *all-trans* RA spricht.

Als chronisches, nicht-immunvermitteltes Modell einer Nierenschädigung diente die <sup>2</sup>/<sub>3</sub>-Nephrektomie. Hierbei wurden Auswirkungen des synthetischen Retinoids Isotretinoin untersucht, das über einen Zeitraum von 16 Wochen in niedriger oder hoher Dosis verabreicht wurde. Eine Verlaufsmessung des systolischen Blutdrucks zeigte dabei eine Normalisierung der hypertonen Werte nephritischer Tiere durch Isotretinoin-Behandlung in niedriger Dosierung. Histologische Untersuchungen der Glomeruli nierengeschädigter Gruppen ließen dabei eine deutliche Reduktion der Zellkerne und der Glomerulosklerose erkennen. Die Behandlung mit Isotretinoin in hoher Dosierung zeigte hingegen toxische Wirkungen. Die glomeruläre Struktur war weitaus stärker geschädigt als bei unbehandelten nephritischen Tieren, und der systolische Blutdruck verschlechterte sich während der Versuchsdauer von 16 Wochen zunehmend. Die Veränderungen der systemischen Komponenten des RAS zeigten bei diesem Experiment wiederum eine negative Regulation von Renin, wogegen das Serum-ACE mit dem Ausmaß der Schädigung stieg.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß eine Retinoid-Therapie bei experimenteller Glomerulonephritis die renale Schädigung deutlich mindert. Die günstigen Effekte liegen vor allem in einer Reduktion proliferativer und inflammatorischer Prozesse, was die glomerulären Strukturen schützt und zu einer Besserung der renalen Funktion bei Nierenschädigungen beiträgt. Diese günstigen Wirkungen von Retinoiden werden zum Teil durch Effekte auf das Renin-Angiotensin-System vermittelt. Dabei steht eine negative Regulation von Renin und dem Angiotensin-Rezeptor (Typ 1) im Vordergrund. Diese Auswirkungen können zu einer geminderten Synthese des schädigungsrelevanten Angiotensin II, sowie zu einer herabgesetzten Sensitivität des Nierengewebes für dieses proliferativ und inflammatorisch wirksame Peptid führen. Insgesamt zeigen die bei dieser Arbeit erhobenen Befunde, daß Retinoide in Zukunft

durchaus als neuartige Wirkstoffe in der Therapie von Nephritiden eingesetzt werden könnten.