

Melanie Jennifer Kubik, geb. Knop  
Dr. med.

## **Die Regulation von Nierenentwicklungsgenen im neonatalen und adulten Mausmodell der obstruktiven Uropathie**

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. F. Schaefer

Ziel dieser Studie war es, die Regulation verschiedener Nierenentwicklungsgene im Tiermodell der obstruktiven Uropathie während und nach abgeschlossener Nierenentwicklung zu untersuchen. Dabei sollte insbesondere die Frage beantwortet werden, ob eine primär mechanische Obstruktion sekundär zu Genveränderungen führt, und ob diese Genveränderungen in Zusammenhang mit der Nierenentwicklung und der kompensatorischen Hypertrophie der kontralateralen Niere stehen. Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse sollen zum besseren Verständnis der Pathophysiologie obstruktiver Uropathien beitragen.

Bei der Untersuchung verschiedener Nierenentwicklungsgene im Mausmodell der obstruktiven Uropathie zeigte sich in neonatalen Nieren eine frühe und konstante Hochregulation der Genexpression nach Ureterligatur. Interessanterweise reagierten auch kontralaterale Nieren neonataler Mäuse mit einem parallelen Anstieg der Genexpression. Differenzen zeigten sich bezüglich der Expressionsstärke der einzelnen Gene in ureterligierten und kontralateralen Nieren. Im Gegensatz dazu zeigten adulte ureterligierte Nieren eine verzögerte und wesentlich schwächere Genexpression. Bis auf eine transiente *Pax2*-Hochregulation blieb die Expression der untersuchten Entwicklungsgene in kontralateralen Nieren adulter Mäuse unbeeinflusst von der Schädigung durch die Ureterligatur.

In Anlehnung an andere Studien und Untersuchungen kann vermutet werden, dass den untersuchten Genen eine wichtige Rolle für die Proliferationsförderung und Inhibition von Apoptose zukommt und sie somit Potential für Regenerations- und Reparaturprozessen besitzen.

Möglicherweise werden die untersuchten Entwicklungsgene in neonatalen Nieren auch für kompensatorische Hypertrophieprozesse reaktiviert. Die unterschiedlichen Expressionsmuster der einzelnen Gene in den kontralateralen Nieren könnten darauf beruhen, dass einzelne Gene eine spezifische Rolle für die Prozesse der kompensatorischen Hypertrophie spielen, während andere Gene nur reaktiv infolge der Schädigung der Gegenseite vermehrt exprimiert werden. Möglicherweise erfordern die Prozesse der kompensatorischen Hypertrophie nur eine zeitlich begrenzte Re-Expression bestimmter Gene.

Die unterschiedliche Regulation der untersuchten Gene in adulten und neonatalen Nieren zeigt, dass Reparaturprozesse in adulten Nieren offenbar durch andere Gene gesteuert werden als in neonatalen Nieren. Auch für die kompensatorische Hypertrophie scheinen in adulten Nieren andere Gene eine Rolle zu spielen als in neonatalen Nieren.

Möglicherweise führt die Hochregulation von Entwicklungsgenen nach Ureterligatur in neonatalen Nieren zu einer Dysregulation einzelner Gene, die statt der Reparatur von geschädigtem Gewebe zu einer Störung der weiteren Nierenentwicklung führt. Im Gegensatz dazu kann oder muss in adulten Nieren nach Ureterligatur nicht mehr das vollständige Entwicklungsprogramm reaktiviert werden. Dies könnte der Grund dafür sein, dass die Folgen einer Ureterligatur in adulten Nieren mit abgeschlossener Nierenentwicklung geringer ausgeprägt sind als in den Nieren neonataler Mäuse.

Ein wichtiger Ausblick dieser Arbeit liegt im therapeutischen Potential von Entwicklungsgenen, die zur kompensatorischen Hypertrophie beitragen. Möglicherweise können die hier gewonnenen Ergebnisse dazu beitragen, neue Gene zu identifizieren, die den Erhalt von Nierenzellen nach Organschädigung stimulieren.