

Julian-Christoph Müller
Dr. med.

Nephroprotective Effekte des Calcimimetikums R-568 im murinen Modell der progressiven Nephrose

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Claus Peter Schmitt

Podozyten exprimieren den Calcium-sensing Rezeptor (CaSR). In vitro schützt die Aktivierung der CaSR durch Calcimimetika Podozyten vor Apoptose, prosurvival Pathways werden aktiviert und das Actin-Zytoskelett wird stabilisiert.

In der vorliegenden Promotion wurde das gut charakterisierte Puromycin Aminonucleosid (PAN) - Modell der experimentellen Nephrose in Sprague Dawley Ratten zur Untersuchung des nephroprotectiven Potentials des Calcimimetikums R-568 ausgewählt. In einem Pilotversuch wurde der geeignete Zeitpunkt der R-568 Gabe im Verhältnis zur PAN-Gabe eruiert. Bei einer Gabe 4 h vor PAN zeigte sich eine deutliche antiproteinurische Wirkung von R-568. Aber auch Tage nach erfolgte PAN-Gabe konnte noch eine, wenn auch geringere antiproteinurische Wirkung detektiert werden. In den Folgeversuchen wurde R-568 deshalb 4 h vor PAN appliziert. In diesen konnte die antiproteinurische Wirkung von R-568 bestätigt werden. Die PAN- induzierte Proteinurie wurde durch R-568-Vorbehandlung am Tag 6 nach PAN-Gabe auf 10% im Vergleich zu nicht R-568 vorbehandelten Gruppen reduziert. Auch nach 9 Tagen war der Effekt noch hochsignifikant. Der Serum-Harnstoff war 9 Tage nach PAN-Gabe signifikant erhöht, die Gewichtszunahme reduziert. Auch dieser PAN-Effekt konnte durch eine R-568 Gabe verhindert werden. In einer weiteren Versuchsreihe wurden SD-Ratten dreimalig im Abstand von 4 Wochen mit PAN behandelt. Diese Behandlung führte zu einer großen Proteinurie, zu Niereninsuffizienz mit Reduktion der Kreatinin-Clearance auf 15% des Normwertes, Hypalbuminämie und Hyperlipidämie. Die Gewichtszunahme der Tiere war eingeschränkt. Histologisch nahm die Anzahl der Podozyten pro Glomerulus ab und es bildet sich eine Glomerulonephrose ähnlich wie bei Fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS). Durch eine jeweilige R-568-Vorbehandlung ließen sich alle zuvor genannte Charakteristika des nephrotischen Syndroms, der FSGS und der Niereninsuffizienz signifikant verbessern. Die Nierenfunktion betrug noch über 80% des Normwertes, wenn vor PAN-Injektion R-568 verabreicht wurde, die Glomerulosklerose war signifikant verringert und die Zahl der Podozyten lag in den erhaltenen Glomeruli ähnlich wie bei unbehandelten Kontrollen.

Diese Befunde zeigen somit eine stark ausgeprägte nephroprotektive Wirkung des Calcimimetikums R-568 im PAN-Modell der Nephrose. Diese sehr vielversprechende Befunde werden derzeit in anderen Tiermodellen (podozytenspezifische CaSR knock out Maus) überprüft.

Inwieweit sich das nephroprotektive Potential von Calcimimetika am Menschen nachweisen und zur Behandlung proteinurischer Erkrankungen nutzen lässt, wird in entsprechenden klinischen Studien zu prüfen sein.