



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Entwicklung, Charakterisierung und Einsatz eines Zellkulturmodells
für die polyzystische Nierenerkrankung**

Autor: Jürgen Bach
Einrichtung: Zentrum für Medizinische Forschung (ZMF)
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Die autosomal dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung ist mit einer Inzidenz von 1/1000 eine der häufigsten erblichen Nierenerkrankungen und führt bei 50 % aller betroffenen Patienten etwa in der 5. Lebensdekade zu einem terminalen Nierenversagen. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung. Das beste derzeit verfügbare Tiermodell dieser Erkrankung ist der PKD/Mhm-Rattenstamm. Basierend auf diesem Rattenmodell wurde erstmals ein Zellkulturmodell etabliert, welches eine Untersuchung des Zystenwachstums unter definierten Zellkulturbedingungen zulässt. Bereits wenige Stunden nach Aussaat primär isolierter Nierenzellen wurde die Bildung sphärischer, flüssigkeitsgefüllter *in vitro*-Zysten beobachtet. Die *in vitro*-Zystenbildung ist eine intrinsische Eigenschaft von Nierenzellen, sie trat jedoch verstärkt bei Zellen aus Zystennieren der PKD/Mhm (cy/+)-Ratten auf. Die an der *in vitro*-Zystenbildung beteiligten Zellen wurden immunhistochemisch als tubuläre Epithelzellen identifiziert. Die Anzahl der gebildeten *in vitro*-Zysten war pharmakologisch modulierbar und stellte somit einen geeigneten Meßparameter dar. Durch Einsatz verschiedener Wachstumsfaktoren, Inhibitoren des renalen Ionentransportes sowie weiterer Substanzen wurde deren Einfluß auf die *in vitro*-Zystenbildung untersucht und dargestellt. Bei Einsatz von humaner Zystenflüssigkeit und von EGF wurde eine Stimulation der *in vitro*-Zystenbildung gefunden. Bei Zugabe von hGH, IGF-1, TGF- β 1, bFGF, HGF, Ouabain, Bumetanid, Furosemid, Torasemid, dem Torasemid-Metaboliten M5, Taxol, TNF- α oder 4-(Hydroxyphenyl)retinamid zum Kulturmedium wurde eine Hemmung der *in vitro*-Zystenbildung bei Zellen aus Zystennieren nachgewiesen. Für NGF, Furosemid, Dimethylamilorid, Lovastatin und Bezafibrat konnte dagegen kein Einfluß nachgewiesen werden.

Abschließend wurde die Wirkung einer Kombination von IGF-1 und des Torasemid-Metaboliten M5, die selektiv die *in vitro*-Zystenbildung von Zellen aus Zystennieren hemmten, in einem Tierexperiment untersucht. Dabei wurde nach Substanzgabe neben einer geringeren Zystengröße eine signifikante Verbesserung von Nierenfunktionsparametern bei den behandelten PKD/Mhm (cy/+)-Tieren nachgewiesen.

Somit wurde ein Modell für ein bisher nicht mögliches Medikamenten-Screening etabliert. Dieses Modell erlaubt eine quantitative Untersuchung der Zystenbildung *in vitro*. Neben der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze in der Humanmedizin wurde auch dem Tierschutz Rechnung getragen, da durch dieses Modell die für Versuche erforderlichen Tierzahlen drastisch reduziert werden können.