



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Etablierung eines Nierenfunktionsassays für Zebrafischembryos
und dessen praktische Anwendung**

Autor: Karl Heckler
Institut / Klinik: Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim (CBTM)
- Forschungsbereich Vaskuläre Biologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Kroll

Diabetes mellitus ist eine sehr häufige Erkrankung weltweit, deren Inzidenz immer weiter zunimmt. Die Erkrankung muss wegen zahlreicher Komplikationen behandelt und genau überwacht werden. Langjähriger Diabetes mellitus führt zu verschiedenen mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Dazu gehört ein insgesamt erhöhtes Risiko für Herz- und Kreislauferkrankungen und Komplikationen wie diabetische Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie. Die diabetische Nephropathie ist in entwickelten Ländern einer der häufigsten Gründe für terminales Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit.

In verschiedenen genomweiten Assoziationsstudien konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen im Elmo1-Gen (Engulfment und Cell Motility Protein 1) mit dem Auftreten von diabetischer Nephropathie assoziiert sind.

Das Zebrafischmodell ist ein beliebtes Modell zur Untersuchung diabetischer Komplikationen. Da die diabetische Nephropathie eine wichtige Rolle für unser Gesundheitssystem spielt, ist es essenziell gute Modelle zu ihrer Erforschung zu haben. Daher war es das Ziel der Arbeit, einen verlässlichen Assay zu etablieren, mit dem die Funktion des Zebrafisch Pronephros untersucht werden kann. Dazu wurde ein Dextran, das mit einem fluoreszierenden Farbstoff verbunden ist, ins Herz des 72 Stunden alten Zebrafischembryos injiziert. Im Verlauf der nächsten 48 Stunden wurde beobachtet, wie viel Fluoreszenz, also wie viel Dextran, der Zebrafisch verliert. Haben die Zebrafischembryos einer Testgruppe mehr Fluoreszenz verloren, als die Embryos ihrer Kontrollgruppe wurde ein Defekt der pronephrischen Filterfunktion angenommen.

Ich konnte zeigen, dass Hyperglykämie zu einer pathologischen Morphologie und Funktion des Zebrafisch Pronephros führt. Diese Hyperglykämie induzierten Schäden konnten durch Überexpression von Elmo1 wieder vollständig normalisiert werden. Außerdem konnten wir zeigen, dass die verminderte Expression von Elmo1 ebenfalls zu Pathologien in Morphologie und Funktion des Zebrafisch Pronephros führt.

Zusammengefasst konnte ich also zeigen, dass Elmo1 im Zebrafischembryo unter hyperglykämischen Bedingungen protektiv auf das Pronephros wirkt. Außerdem konnte ein Assay für die pronephrische Funktion im Zebrafischembryo etabliert werden, um weitere Versuche zu ermöglichen.