



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

**Progression der polyzystischen Nierenerkrankung bei Jungtieren
des Inzuchtrattenstammes PKD/Mhm in Abhängigkeit vom
Phänotyp des Muttertieres**

Autor: Marta Herrero Calle
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Die autosomal dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist mit einer Inzidenz von 1:1000 eine der häufigsten Erbkrankheiten des Menschen. Als geeignetes Tiermodell für die ADPKD hat sich der PKD/Mhm-Inzuchtrattenstamm durchgesetzt. Inwiefern bei Jungtieren dieses Stammes die Progression der Erkrankung durch den Phänotyp der Muttertiere beeinflusst wird, ist nicht geklärt. Aufgabe dieser Arbeit war es daher, einen Kreuzungsversuch durchzuführen, der es ermöglicht, den Effekt des Krankheitsmerkmals des leiblichen Muttertieres getrennt vom Effekt des Krankheitsmerkmals des säugenden Muttertieres im Verlauf der Entwicklung der Jungtiere zu betrachten. Dafür wurden heterozygot erkrankte Weibchen mit gesunden Männchen und gesunde Weibchen mit heterozygot erkrankten Männchen zeitgleich verpaart und einen Tag nach dem Werfen die Würfe der gesunden Mütter zur Hälfte mit denen der erkrankten Mütter ausgetauscht. Es konnte hierbei gezeigt werden, daß erkrankte Nachkommen bei Geburt ein höheres Gewicht aufweisen und daß auch das Abstammen von einer gesunden Mutter unabhängig vom Krankheitsmerkmal ein erhöhtes Geburtsgewicht bedingt. Am 31./32. Lebenstag hob sich diese Gewichtsdivergenz der Nachkommen in Abhängigkeit ihres Krankheitsmerkmals auf, wobei jedoch bei Aufzucht durch eine erkrankte Mutter ein erhöhtes Körpergewicht vorlag; ein Einfluß der leiblichen Mutter konnte ausgeschlossen werden. Nur bezüglich der Zystengröße der Nachkommen konnte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem Krankheitsmerkmal des leiblichen und aufziehenden Muttertieres festgestellt werden, dabei hatte in der Jungtiergruppe "erkrankte aufziehende Mutter" eine erkrankte leibliche Mutter einen positiven Effekt auf die Zystengröße der männlichen erkrankten Nachkommen. Die Ergebnisse haben somit keinen Hinweis dafür gegeben, daß der alleinige Phänotyp der leiblichen Mutter eine Rolle hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung der Jungtiere spielt (auch gesunde Nachkommen, die von einer gesunden Mutter abstammten, waren bei Geburt schwerer). Das höhere Geburtsgewicht der erkrankten Nachkommen kann Zeichen eines krankheitsbedingt veränderten Metabolismus eines Wachstumsfaktors (z.B. des EGFs) sein, wobei der Verlust dieser Körpergewichtsdifferenz am 31./32. Lebenstag auf die bei einigen Jungtieren vor dem 31. Lebenstag einsetzende und diesen Effekt möglicherweise verzerrende Nahrungsaufnahme zurückgeführt werden kann. Die bereits von Gretz et al. 1995 postulierte Hypothese, daß die verstärkte Expression eines Wachstumsfaktors in der Milch der erkrankten Tiere einen Effekt auf die Entwicklung der männlichen Nachkommen ausübt, konnte durch die hier vorliegenden Ergebnisse teilweise bestätigt werden, da das Aufziehen der Nachkommen durch ein erkranktes Muttertier ein höheres Körpergewicht zur Folge hatte. Daß dieser Effekt in dieser Studie nicht so ausgeprägt in Erscheinung tritt als in dem Kreuzungsversuch von Gretz et al. (hier wurden als Muttertiere Hybriden aus PKD/Mhm-Ratten und Wistar-Ottawa-Karlsburg (WOK)-Ratten eingesetzt), kann man als Hinweis auf einen in weiblichen erkrankten WOK/Mhm-Hybriden vorhandenen Heterosis-Effekt werten, der diesen Mechanismus der Muttermilch verstärkt. Letztlich lieferte die Varianzanalyse der Zystengröße bei männlichen erkrankten Nachkommen einen Hinweis dafür, daß die Übertragung des Gens von der Mutter auf die erkrankten männlichen Nachkommen einen Einfluß auf den Schweregrad des Krankheitsbildes haben könnte, der jedoch nur über den Einfluß einer erkrankten aufziehenden Mutter (Effekt der Muttermilch) zur Geltung kommt.