



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

**Einfluß von Metalloproteinasen und ihrer Inhibition auf die
Entwicklung der polyzystischen Nierenerkrankung**

Autor: Natividad Morente Medina
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Die Ausbreitung von Zysten in der polyzystischen Nierenerkrankung zeigen Parallelen zu der Ausbreitung extrazellulärer Matrix beim Wachstum gutartigen Tumorer. Es wurde deswegen vermutet, daß die die Zysten auskleidenden Epithelzellen extrazelluläre Matrix abbauende (Matrix-Metalloproteinase) MMPs bilden. Die Inhibierung dieser Enzyme könnte somit ein möglicher Ansatz zur Therapie dieser Krankheit darstellen.

Mit Hilfe der in situ Hybridisierung wurde zunächst die Expression der mRNA der Metalloproteinase MMP-14 und deren natürlichen Inhibitors ("tissue inhibitors of metalloproteinase") TIMP-2 im Rattenmodell PKD/Mhm (cy/+) untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, daß es zu einer Hochregulierung der MMP-14 und TIMP-2 mRNA kommt.

Während TIMP-2 mRNA fast ausschließlich in Fibroblasten exprimiert wurde, konnte die Expression von MMP-14 mRNA im distalen Tubulus und in Zysten auskleidenden Epithel detektiert werden.

Im nächsten Schritt wurde daher in einer weiteren Studie der Effekt von Batimastat, einem synthetischen MMP-Inhibitor, auf die polyzystische Nierenerkrankung untersucht. Dafür wurden 53 männliche PKD/Mhm (cy/+) und (+/+) Ratten 8 Wochen lang mit Batimastat behandelt.

Die Auswertung dieser Studie zeigte, daß durch die Batimastatbehandlung die Zystenanzahl statistisch signifikant zurückging. Insbesondere zeigte sich dieser Effekt im Hinblick auf die Reduktion kleiner Zysten. Desweiteren ergab die Behandlung mit Batimastat, daß sie zu einer signifikanten Verringerung des Nierengewichts führt. Die vorliegende Studie läßt somit vermuten, daß Metalloproteinaseinhibitoren ein neues therapeutisches Konzept bei der polyzystischen Nierenerkrankung repräsentieren könnten.