

Priska Müller
Dr. med.dent.

Strukturelle Nierenveränderungen bei Apolipoprotein(a) und Apolipoprotein B transgenen Mäusen

Geboren am 08.05.1972 in Völklingen

Reifeprüfung am 24.05.1991 in Lebach

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin SS 1992 bis SS 1998

Physikum am 29.09.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Zahnärztliche Prüfung am 29.07.1998

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr.med. K. Amann

Ziel dieser Untersuchung war es, die Folgen einer isolierten Apo(a)- bzw. ApoB-Überexpression auf den Lipidmetabolismus, die Nierenstruktur und Parameter der Nierenfunktion beurteilen zu können und so die Brauchbarkeit dieser Tiermodelle zur Erforschung der Progressionsmechanismen bei einer chronischen Niereninsuffizienz festzustellen. Die Auswirkungen veränderter Apolipoprotein- und Lipidspiegel auf die Funktion und Struktur einer intakten oder geschädigten Niere werden kontrovers diskutiert.

Patienten mit Niereninsuffizienz zeigen - im Zusammenhang mit niedrigmolekularen Apo(a)-Isoformen - erhöhte Lp(a)-Spiegel, als Hinweis, dass Lp(a) und damit auch Apo(a) an der Ausbildung von Nierenschäden direkt beteiligt sein könnten (31, 34, 46, 63). In einer anderen Studie wird hingegen die Ansicht vertreten, dass die Apo(a)-Ablagerungen in den Glomerulumstrukturen bei nierenkranken Patienten möglicherweise nur eine passive Folge einer vorausgegangenen Verletzung sein könnten und damit nicht unbedingt zur Progression dieser Läsionen beitragen (50).

Bei erhöhten ApoB-Serumkonzentrationen beobachtet man ein schnelleres Fortschreiten der renalen Insuffizienz, allerdings sind die Verletzungsmechanismen auch hier noch nicht

vollständig geklärt; man vermutet allerdings, dass ähnliche Prozesse ablaufen, wie bei der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen in Arterienwänden (2, 60).

Als Tiermodell dienten in der vorliegenden Studie 8-9 Monate alte Apo(a) und ApoB transgene Mäuse, die mit nicht transgenen Kontrolltieren verglichen wurden. Die Apo(a)-Mäuse wiesen Serumspiegel auf, die sich im unteren Drittel der normalen Apo(a)-Serumkonzentration beim Menschen bewegten. Die ApoB transgenen Mäuse überexprimierten sowohl ApoB48 als auch ApoB100, wobei die menschlichen Plasmakonzentrationen erreicht bzw. überschritten wurden. Am Ende der Untersuchung wurden den Tieren Blutproben entnommen, nachfolgend wurden sie perfusionsfixiert, sowie Körper- und Nierengewicht bestimmt. Bei der histologischen Auswertung der Nierenparaffinschnitte wurden sowohl semiquantitative Analysen der Nierenstruktur als auch stereologische Messungen der Glomerulusgeometrie durchgeführt.

Die Blutwerte der ApoB transgenen Gruppe zeigten hinsichtlich der Serumcholesterin-, Triglyceridspiegel, Harnstoffspiegel charakteristische Veränderungen, die auf eine deutliche Störung im Lipidstoffwechsel bzw. geringe Einschränkung der Nierenfunktion hindeuten. Die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertungen zeigten nur in der ApoB-Gruppe eine beginnende sklerosierende Veränderungen der Glomerulumstrukturen. Anhand der Parameter der Glomerulusgeometrie, konnten bei den transgenen Mäusen geringe Nierenstrukturveränderungen festgestellt werden, die auf eine beginnende glomeruläre Hypertrophie, einem der Anpassungsmechanismen bei chronischer Niereninsuffizienz, hindeuten. Diese Strukturveränderungen hatten allerdings in der ApoB-Gruppe einen nur geringen Einfluss und in der Apo(a)-Gruppe keinen Einfluss auf die Nierenfunktion.

Im Vergleich der männlichen und weiblichen ApoB-Mäuse, zeigten die männlichen Tiere signifikante Nierenstrukturveränderungen, die jedoch keine Nierenfunktionseinschränkung zur Folge hatten. Somit konnte ein protektiver Effekt des Östrogens, wie es bei Menschen (59) zu beobachten ist, in diesem Tiermodell nicht nachgewiesen werden.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es durch pathologisch erhöhte ApoB-Serumkonzentrationen zu deutlichen Lipidstoffwechselstörungen und geringen strukturellen und funktionellen Nierenveränderungen kommt. Da in der Apo(a)-Gruppe nur bei der Glomerulusgeometrie Signifikanzen zu beobachten waren, weder Blutanalyse noch die semiquantitativen Auswertungen signifikante Werte aufwiesen, wäre eine Modifizierung dieses Tiermodells sinnvoll. Interessant wäre die Erstellung eines Modells mit einer höheren

Apo(a)-Serumkonzentration oder mit der Expression niedrigmolekularer Apo(a)-Phänotypen, um größere glomeruläre Schäden provozieren zu können und damit den Zusammenhang zwischen den Apo(a)-Serumspiegel und einer chronischen Niereninsuffizienz besser untersuchen zu können. So könnten beide Tiermodelle, das Apo(a)-Modell in veränderter Form, in Zukunft dazu verwendet werden, die Beteiligung der verschiedenen Apolipoproteine und der dazugehörigen Lipoproteine an der Ausbildung renaler Läsionen und die genauen Mechanismen der progressiven Nierenschädigung bei chronischer Niereninsuffizienz zu erforschen und damit zur Entwicklung verbesserter oder neuer Behandlungsmethoden beitragen.