

Christian Morath

Dr. med.

## **Retinoide bei experimenteller Nierenschädigung: Untersuchungen zur Wirkung auf das Transforming growth factor- $\beta$ System**

Geboren am 04.06.1973 in Heidelberg

Reifeprüfung am 11.05.1993 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/1995 bis WS 2001/2002

Physikum am 12.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 19.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. E. Ritz

**Einleitung:** Retinoide sind Substanzen mit stark anti-proliferativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften. Durch Bindung an spezifische Retinoid-Rezeptoren, RAR und RXR, sowie durch Regulation von Transkriptionsfaktoren, wie AP-1, NF- $\kappa$ B u.a., beeinflussen Retinoide die Expression von Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren. Aufgrund dieser Eigenschaften sind Retinoide auch im Bereich der Nephrologie von großem Interesse. Bei zahlreichen Nierenerkrankungen kommt es nach initialer glomerulärer Schädigung zu Proliferation, Inflammation und schließlich zur terminalen Niereninsuffizienz. Vermittelt werden diese Vorgänge durch verschiedene Zytokine, u.a. TGF- $\beta$ 1. Viele Nierenerkrankungen gehen mit einer erhöhten Expression dieses Zytokins einher, wobei TGF- $\beta$ 1 zumindest teilweise für die Expansion des glomerulären Mesangiums, sowie die Entwicklung der Glomerulosklerose verantwortlich gemacht wird.

**Zielsetzung:** Anhand der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob Retinoide aufgrund ihrer anti-proliferativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften günstige Effekte

auf experimentelle Formen der Nierenschädigung zeigen, und ob diese Effekte auf einer Beeinflussung des TGF- $\beta$  Systems und der Extrazellulärmatrix beruhen.

**Anti-Thy 1.1-Nephritis:** In einem ersten Versuch wurden die Wirkungen von *all-trans* Retinsäure und Isotretinoin auf die Anti-Thy 1.1-Nephritis untersucht. Die Behandlung Anti-Thy 1.1-nephritischer Tiere mit Retinoiden hatte sowohl im Versuch mit Frühbehandlung, als auch im Versuch mit Spätbehandlung günstige Effekte auf die Nierenschädigung. Die Retinoide normalisierten den systolischen Blutdruck und die Kreatininclearance und verminderten die Albuminurie bei Anti-Thy 1.1-nephritischen Tieren um 70 %. Mikroskopische Untersuchungen an PAS- und immungefärbten Anti-Thy 1.1-nephritischen Nierenschnitten zeigten eine deutliche Minderung der glomerulären Schädigung, sowie eine Reduktion der Proliferation (PDGF-B, PCNA) und der Inflammation (ED-1, Fibrin) bei Retinoid-Behandlung.

**TGF- $\beta$  System:** Die Untersuchung des TGF- $\beta$  Systems zeigte eine Senkung der Ausscheidung von TGF- $\beta$ 1 Protein im Urin bei Retinoid-behandelten, Anti-Thy 1.1-nephritischen Tieren. Retinoide reduzierten außerdem die kortikale TGF- $\beta$ 1 und TGF Rezeptor II Genexpression. *All-trans* Retinsäure verminderte den Anstieg der glomerulären TGF- $\beta$ 1 und TGF Rezeptor II Genexpression bei Anti-Thy 1.1-nephritischen Tieren. Bei Kontroll-Tieren senkte *all-trans* Retinsäure die glomeruläre TGF- $\beta$ 1 und TGF Rezeptor II Genexpression ebenfalls signifikant. Der Anstieg des glomerulären TGF- $\beta$ 1 Protein bei Anti-Thy 1.1-nephritischen Tieren wurde durch die Behandlung mit Retinoiden verhindert.

**Extrazellulärmatrix:** Die Effekte von *all-trans* Retinsäure und Isotretinoin auf die Extrazellulärmatrix-Proteine waren unterschiedlich. Während Isotretinoin Kollagen III, Kollagen IV und Fibronectin bei Anti-Thy 1.1-Nephritis effektiv senkte, hatte *all-trans* Retinsäure keine positiven Effekte.

**Subtotale Nephrektomie:** An diesem chronischen Nierenschädigungsmodell wurden die Wirkungen von Niedrigdosis-Isotretinoin und Hochdosis-Isotretinoin auf die Nierenschädigung untersucht. Niedrigdosis-Isotretinoin normalisierte den systolischen Blutdruck bei subtotal nephrektomierten Tieren. Histologische Untersuchungen der Nieren 16 Wochen nach subtotaler Nephrektomie zeigten eine deutliche Reduktion der glomerulären Zellzahl, des Glomerulosklerose-Index und der interstitiellen Schädigung durch Niedrigdosis-Isotretinoin. Auch bei Kontroll-Tieren hatte Niedrigdosis-Isotretinoin positive Effekte auf die Morphologie. Die Behandlung mit Hochdosis-Isotretinoin zeigte dagegen negative Wirkungen. Die glomeruläre Struktur war gegenüber Vehikel-behandelten, subtotal

nephrektomierten Tieren stärker geschädigt, und auch die Albuminurie war bei Hochdosis-Isotretinoin-behandelten Tieren deutlich erhöht.

**TGF- $\beta$  System:** Die TGF- $\beta$ 1 Genexpression war nach subtotaler Nephrektomie gegenüber Kontroll-Tieren nicht erhöht. Während Niedrigdosis-Isotretinoin keine Auswirkungen hatte, war die TGF- $\beta$ 1 Genexpression nach Behandlung mit Hochdosis-Isotretinoin bei subtotal nephrektomierten Tieren gesteigert.

**Schlußfolgerungen:** Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Retinoide sowohl bei der Anti-Thy 1.1-Nephritis, als auch bei der subtotalen Nephrektomie die renale Schädigung deutlich vermindern. Dies ist v.a. auf eine Reduktion inflammatorischer und proliferativer Prozesse zurückzuführen. Die effektive Senkung von TGF- $\beta$ 1 durch Retinoide im Versuch zur Anti-Thy 1.1-Nephritis führt zu einer verminderten Ablagerung von Bestandteilen der Extrazellulärmatrix in erkrankten Glomeruli und damit zu einer besseren glomerulären Struktur und erhaltenen Nierenfunktion. Diese positiven Eigenschaften machen die Retinoide auch interessant für einen Einsatz beim Menschen. In der Dermatologie und Hämatologie sind Retinoide heute schon in Gebrauch. In Zukunft könnten synthetische Retinoide mit verbesserten Nebenwirkungsprofilen als anti-inflammatorische und anti-proliferative Substanzen in den klinischen Einsatz zur Behandlung von Nierenerkrankungen gelangen.