

Sabine Liebler
Dr. med.

Das renale Retinoid-System: Untersuchungen zum Verhalten des endogenen Retinoid-Systems bei akuter Glomerulonephritis

Geboren am 14. 01. 1977 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 19. 06. 1996 in Karlsruhe-Durlach
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis WS 2003
Physikum am 24. 03. 1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 13. 11. 2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. E. Ritz

Retinoide, Derivate des Vitamin A, zeichnen sich durch starke antiproliferative und antiinflammatorische Effekte aus. Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie die Transkription bestimmter Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren beeinflussen. Dadurch verbessern sie die Nierenfunktion und glomeruläre Struktur im Tiermodell der experimentellen mesangioproliferativen Glomerulonephritis (Anti-Thy 1.1-GN). Bisher ist jedoch unbekannt, wie sich die einzelnen Komponenten des lokalen und systemischen Retinoid-Systems bei akuter renaler Schädigung verhalten.

Im Hintergrund dieser Arbeit stand die Annahme, dass es durch ein akutes entzündliches Geschehen zu einem Verbrauch von endogenen Retinoiden und einer gleichzeitigen Aktivierung des endogenen Retinoid-Systems kommt. Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob und inwiefern das renale Retinoid-System im Verlauf einer akuten mesangioproliferativen GN verändert wird. Des Weiteren wurde der Einfluss einer Behandlung mit Isotretinoin (13-*cis* retinoic acid (RA)) auf die einzelnen Komponenten des Retinoid-Systems geprüft.

Im ersten Experiment wurden der systolische Blutdruck, die glomeruläre Zellzahl und die Komponenten des Retinoid-Systems im 14-tägigen Verlauf einer akuten Anti-Thy1.1-GN bei der Ratte untersucht.

Wie schon in früheren Arbeiten zeigte sich ein signifikanter Anstieg des systolischen Blutdrucks und der glomerulären Zellzahl bei den erkrankten Tieren. Die Retinoidrezeptor-Subtypen (RAR α , RAR β , RAR γ und RXR α) sowie die Retinoldehydrogenasen (RoDH 1 und RoDH 2) und Retinaldehydrogenasen (RalDH 1 und RalDH 2) wurden auf mRNA-Ebene in den Glomeruli gemessen. Dabei zeigte sich, dass zu Beginn (Tag 3) der Erkrankung sowohl die mRNA-Konzentrationen der Retinoidrezeptor-Subtypen als auch die der Enzyme des Retinoid-Metabolismus bei den nephritischen Tieren signifikant geringer als bei den gesunden Kontrolltieren waren. Auf dem Höhepunkt der GN (Tag 7) waren die Genexpressionen der Rezeptoren und Dehydrogenasen bei den erkrankten Tieren signifikant erhöht, wohingegen sie mit Abklingen der GN (Tag 14) zum großen Teil wieder Kontrollniveau erreichten. Das RAR α -Protein in den Glomeruli der erkrankten Tiere war ebenfalls am Tag 7 erhöht. Die Expressionen von RAR α und RXR α im Lebergewebe blieben unverändert.

Im zweiten Experiment der Arbeit wurden die nephritischen und gesunden Kontrolltiere mit Isotretinoin behandelt. Diese Therapie führte zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks und einer Normalisierung der glomerulären Zellzahl. Auf die erhöhten

Expressionen der Retinoidrezeptoren und der Dehydrogenasen sowie das erhöhte RAR α -Protein in den Glomeruli hatte die Retinoid-Behandlung keinen Einfluss. Im Serum der mit Plazebo behandelten Gruppen waren bei den erkrankten Tieren niedrigere Konzentrationen von 13-*cis* RA und all-*trans* RA als bei den gesunden zu beobachten. Die Retinoid-Konzentrationen in den Glomeruli befanden sich knapp an oder unterhalb der Nachweisgrenze. Unter Isotretinoin-Behandlung erhöhten sich die Konzentrationen von 13-*cis* und all-*trans* RA im Serum und in den Glomeruli sowohl bei den erkrankten als auch bei den gesunden Tieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen eine deutliche Reaktion des endogenen Retinoid-Systems auf eine akute mesangioproliferative GN. Die Entzündung in den Glomeruli führt zu einem Verbrauch von Retinoiden, den die verminderten Konzentrationen von 13-*cis* und all-*trans* RA im Serum und den Glomeruli belegen. Der lokale Mangel dieser Vitamin-A-Derivate induziert eine vermehrte Expression der Retinoidrezeptoren und Enzyme des Retinoid-Metabolismus in den Glomeruli. Die exogene Zufuhr von Isotretinoin vermag diese erhöhten Expressionen bis zum Tag 7 der Entzündung allerdings nicht zu senken. Es steht jedoch fest, dass in der frühen Phase der akuten glomerulären Schädigung das endogene Retinoid-System aktiviert wird.

Ferner konnte erneut nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Isotretinoin bei den nephritischen Ratten zu einer Verbesserung der glomerulären Struktur und einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks führt. Deshalb sollte man zukünftig Retinoide als neuartigen Therapieansatz für die Behandlung von Glomerulonephritiden in Erwägung ziehen.