

Matthias Schaier
Dr. med.

Untersuchungen zur Wirkung von synthetischen Retinoiden bei akuter und chronischer experimenteller Nierenschädigung

Geboren am 22.07.1975 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 23.06.1995 in Pfinztal
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002
Physikum am 11.09.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg/ Wien
Praktisches Jahr in Heidelberg/ G'Mangia (Malta)
Staatsexamen am 25.11.2002 an der Universität Heidelberg

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

Nach wie vor sind die Behandlungsoptionen bei Patienten mit chronischer mesangialproliferativer Nephropathie auf wenige Maßnahmen wie sorgfältige Blutdruckeinstellung unter vorzugsweise Verwendung von ACE-Hemmern beschränkt.

Bei der Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten erscheinen Retinoide aussichtsreich. Diese Substanzen haben eine aus der Dermatologie und Onkologie bekannte antiproliferative, antifibrotische und antiinflammatorische Wirkung und besitzen damit das Potential auf wesentliche Pathomechanismen der renalen Schädigung einzugreifen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Isotretinoin, einem synthetischen Retinoid der 1. Generation, welches im Körper in andere Retinoide isomerisiert und oxidiert werden kann und neuartigen rezeptorspezifischen Retinoiden, welche spezifisch an einem Retinoidrezeptor binden und nicht im Körper in andere Retinoide umgewandelt werden, an verschiedenen Modellen einer Anti-Thy-1.1-Glomerulonephritis untersucht.

Zur Beurteilung der Wirkung der unterschiedlichen Retinoide auf die Nierenschädigung dienten Messungen des Blutdruckes, der Albuminurie und der Kreatinin-Clearance. Auf pathohistologischer Ebene wurden sowohl Parameter der glomerulären als auch der tubulointerstitiellen Schädigung untersucht. Zur Verifizierung der renalen Inflammation, Proliferation und Fibrose dienten zusätzlich noch immunhistologische Färbungen, sowie die Bestimmung der Genexpression von für die Nierenschädigung relevanter Faktoren mit Hilfe der quantitativen Polymerase-Ketten-Reaktion.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass alle eingesetzten Retinoide sowohl im akuten wie auch im chronischen Modell der experimentellen Glomerulonephritis der Ratte günstige Effekte auf die Nierenschädigung haben. Retinoide konnten nicht nur die glomeruläre

Schädigung deutlich verringern, sondern auch den Grad der tubulointerstitiellen Schädigung, welche gerade im chronischen Modell eine wesentliche Rolle spielt, signifikant reduzieren. Die eingesetzten Substanzen zeigten nicht nur, dass sie durch Sofortbehandlung die Entwicklung einer Nierenschädigung wesentlich verhindern, sondern dass sie auch noch durch eine Spätbehandlung, bei Behandlungsbeginn ca. drei Wochen nach Induktion der Erkrankung, eine bestehende chronische Nierenschädigung deutlich reduzieren. Dabei konnten Retinoide die drei wesentlichen Pathomechanismen der renale Schädigung Proliferation, Inflammation und Fibrose günstig beeinflussen. Die Verringerung der Nierenschädigung spiegelte sich nicht nur in den verbesserten histologischen Parametern wider, sondern auch in einer signifikanten Reduzierung der Albuminurie und des Blutdruckes. Weiterhin konnte auch die Genexpression von für die Entwicklung der Nierenschädigung wesentlicher Faktoren wie zum Beispiel TGF- β 1 und Endothelin-1 vermindert werden.

Alle eingesetzten Retinoide waren in der niedrigen Dosis ebenso wirksam wie in der hohen Dosis. Das schon zugelassene Retinoid Isotretinoin konnte mit einer der humanen Langzeittherapie entsprechenden Dosierung, die Entwicklung einer chronischen Nierenschädigung signifikant verringern. Darüber hinaus waren auch die neuartigen selektiven Retinoidagonisten, welche weniger Nebenwirkungen und eine geringere Teratogenität aufweisen, gleichermaßen wirksam wie die Retinoide der 1. Generation.

Durch den Einsatz von rezeptorspezifischen Retinoiden konnte gezeigt werden, dass nicht nur ein bestimmter Retinoidrezeptorsubtyp für die Wirkung der Retinoide verantwortlich ist, sondern sowohl der RAR- wie auch der RXR-Rezeptor eine Rolle spielen. Durch Untersuchung der glomerulären Genexpression verschiedener Retinoidrezeptorsubtypen wurde deutlich, dass diese unterschiedlich zwischen gesunden und erkrankten Tieren reguliert sind. Dies lässt vermuten, dass Veränderungen im renalen Retinoidsystem von Wichtigkeit sein könnten bei der Progression der Nierenschädigung.

Die vorliegenden Daten unterstreichen die Wirksamkeit von Retinoiden bei der mesangioproliferativen Glomerulonephritis der Ratte. Durch das breite Wirkungsspektrum der Retinoide im Hinblick auf die wesentlichen Pathomechanismen der Nierenschädigung und durch die Entwicklung von neuartigen nebenwirkungsärmeren rezeptorspezifischen Retinoiden sollte ein möglicher Einsatz von Retinoiden für die Therapie humaner Nierenkrankheiten geprüft werden.