

Kumudha Ramasubbu

Dr. med.

## **Tubulointerstitielle Veränderungen in einem Hannover:Sprague Dawley Rattenmodell für autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung**

Geboren am 03.09.1973 in Tuticorin, Indien.

Reifeprüfung am 21.06.1991 in Oberursel.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 bis SS 1997.

Physikum am 24.08.1993 an der Universität Heidelberg.

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Mannheim und Houston, USA.

Staatsexamen am 22.10.1997 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Anatomie

Doktorvater: Prof. Dr. Sebastian Bachmann

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist ein sich systemisch auswirkender Defekt, der besonders die Niere durch progrediente Zystenbildung des Tubulus schädigt. Trotz Identifikation der primären Genprodukte, die zur Zystenbildung führen, ist die genaue Pathogenese der ADPKD noch unverstanden. Zellproliferation und veränderte Matrixbildung sollen einen Zustand verminderter Differenzierung der Epithelien herbeiführen, der der Ursprung der zystischen Dilatation sein soll. Das Tiermodell der Han:SPRD Ratte zeigt einen der menschlichen Erkrankung vergleichbaren Verlauf von ADPKD und ist – trotz des unterschiedlichen Genomdefekts – für vergleichende Studien geeignet. Die vorliegende Arbeit untersucht Proliferationsverhalten und Matrixexpression renaler Epithelien mit histochemischen Methoden. Außerdem werden Parameter des Tubulointerstitiums in Hinblick auf den Sauerstoff-Haushalt beleuchtet.

Zur Bestimmung eines Zell- und Zystentyp-bezogenen Index der Proliferationsaktivität wurde ein Fluoreszenz-markierter Antikörper gegen PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) eingesetzt und ein PI-Wert (Proliferationsindex; Anteil der PCNA-positiven Zellkerne bezogen auf die Gesamtkernzahl eines geschnittenen Tubulus- oder Zystenprofils) gebildet. Begleitend dazu wurde die mRNA für Kollagen Typ I und  $\alpha 1(IV)$  qualitativ untersucht. Heterozygot betroffene Han:SPRD Ratten zeigten einen steilen Anstieg der PI-Werte in zystisch veränderten Nephronabschnitten, die in der Mehrzahl dem proximalen Tubulus entstammten. Auch die In-situ-Hybridisierung für die DNase I mRNA gibt einen Hinweis

darauf, daß die Zysten in den Anfangsstadien hauptsächlich aus dem proximalen Tubulus entstehen. Die Zellproliferation war offenbar der Zystenbildung vorausgegangen, da normal erscheinende Tubuli weit höhere PI-Werte aufwiesen, als Profile von Kontrollgewebe (14,1-fach bei 3 Monate alten Ratten, 11,9-fach bei 12 Monate alten Ratten;  $p < 0,05$ ). Spätere Stadien wiesen eine mehr generalisierte Zystenbildung mit 14- bis 31-fachen Anstiegen der PI-Werte auf. Zysten mit distalem Phänotyp zeigten weniger steile Anstiege. Untereinander zeigten die beiden Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede. Gewebstellen mit erhöhten PI-Werten zeigten gleichfalls erhöhte Matrixexpression. Homozygote Tiere wiesen einen extrem viel höheren PI-Anstieg auf.

Auch im Tubulointerstitium wiesen Fibroblasten erhöhte PI-Werte auf und zeigten vermehrte Matrixexpression in der Nachbarschaft zystischer Veränderungen. Die Zellen wurden durch Antikörper gegen ecto-5'-Nucleotidase und die  $\alpha$ -Untereinheit der NADPH-Oxidase charakterisiert. Da beide Genprodukte beim Sauerstoff-Sensing eine Rolle spielen können, wird deren Einfluß auf die renale Erythropoetinsynthese in der normalen und polyzystischen Niere diskutiert und in Bezug zur Lokalisation der endothelialen NO-Synthase in den peritubulären Kapillaren gesetzt. Die Vermehrung von NADPH-Oxidase exprimierenden Interstitialzellen wird überdies als eine Quelle vermehrter Sauerstoff-Radikalbildung angesehen, die die Pathogenese der Zystenniere beschleunigen könnte.

Das Han:SPRD Rattenmodell zeigt eine zystische Malformation des Nephrons, die mit einer ausgeprägten Zellproliferation des proximalen Tubulus beginnt und von einer Überexpression von Matrixkomponenten begleitet wird. Interstitielle Fibroblasten proliferieren ebenfalls und könnten durch Synthese einerseits von Matrix und andererseits von Sauerstoff-Radikalen zur Pathogenese beitragen. Es wird angenommen, daß diese Vorgänge essentiell bei der Verminderung epithelialer Differenzierung beteiligt sind und zum Wachstum der Zysten führen.