

Dietlinde Monika Omlor

Dr. med.

Pharmakologische Modulation der tubulointerstitiellen Nierenfibrose durch Rho-Kinase-Inhibition und Angiotensin-II-Rezeptorblockade

Geboren am 03.09.1979 in Neustadt

3. Staatsexamen am 8.12.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizin/ Pädiatrie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Obstruktive Nephropathien gehören zu den häufigsten Fehlbildungen des Harntraktes und stellen eine der Hauptursachen der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter dar. Obstruktive Nephropathien werden charakterisiert durch Hydronephrose, tubuläre Atrophie und tubulointerstitielle Fibrose.

Ziel dieser Arbeit war es, die pathogenetischen Zusammenhänge der obstruktiven Nephropathie auf molekularbiologischer und histopathologischer Ebene aufzuarbeiten und neue Therapieoptionen zu analysieren.

Hierzu wurde das etablierte Tiermodell einer experimentellen unilateralen Ureterobstruktion (UUO) an der Ratte gewählt. Insgesamt erhielten 112 Tiere eine UUO oder Scheinligatur. Über einen Versuchszeitraum von 10 bzw. 28 Tagen erfolgte anschließend eine Behandlung mit dem Rho-Kinase-Inhibitor Y-27632 (350 µg/kg/d intraperitoneal), dem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Valsartan (20mg/kg/d als Trinkflüssigkeit), einer Kombination aus beiden Substanzen, oder einer Scheinbehandlung ohne Wirkstoff. Bei Versuchsende wurden die Nieren entnommen und je zur Hälfte molekularbiologischen und histopathologischen Analysen zugeführt.

Die Auswertungen zeigen, dass eine unilaterale Ureterobstruktion zu einem signifikanten Anstieg der Expressionen für die Gene TGF- $\beta_1$  und cTGF führt und somit diesen Faktoren eine große Bedeutung bei der Pathogenese der obstruktiven Nephropathie zuzukommen scheint. Ein Anstieg der Genexpression für  $\alpha$ -SMA und der dazu parallele Abfall der Col IV-Expression unterstreicht die Theorie der Epithelial-Mesenchymalen Transdifferenzierung im Rahmen einer obstruktiven Nephropathie, bei der  $\alpha$ -SMA-produzierende Myofibroblasten entstehen und Kollagen-IV-haltige Basalmembranen abgebaut werden. Bei den histopathologischen Untersuchungen mittels PAS- und Masson-Trichrome-Färbung zeigt sich eine deutliche Zunahme der tubulointerstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie im Rahmen der obstruktiven Nephropathie.

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals die Effekte einer Langzeittherapie mit Y-27632 und einer Kombinationstherapie mit Y-27632 und Valsartan bei einer unilateralen Ureterobstruktion. Während die Angiotensin-II-Rezeptorblockade anhaltend antifibrotisch wirkt, übt Y-27632 nur im Frühverlauf einen verlangsamenden Effekt auf die Pathogenese der obstruktiven Nephropathie aus. Mit fortschreitender Obstruktionsdauer schwächt sich der antifibrotische Effekt von Y-27632 jedoch ab. In Komedikation mit Valsartan scheint Y-27632 dessen antifibrotische Wirkung sogar zu antagonisieren. Zwar hemmt Y-27632 nachweislich die Epithelial-Mesenchymale Transdifferenzierung der Tubulusepithelzellen, jedoch wird dadurch die Ausbildung einer tubulointerstitiellen Fibrose nur geringgradig beeinflusst. Zur Verminderung der tubulointerstitiellen Fibrose zeigt sich Valsartan hingegen als vielversprechend im Sinne eines langfristigen Abfalls pathogenetisch bedeutsamer Faktoren der obstruktiven Nephropathie wie TGF- $\beta_1$ , cTGF und  $\alpha$ -SMA.

Diese Arbeit belegt renoprotektive Effekte einer Angiotensin II-Rezeptor-Blockade bei der ureteralen Obstruktion, die nach einem längeren Zeitraum besonders ausgeprägt sind. Die Applikation von Y-27632 zeigt hingegen nur kurzzeitige antifibrotische Effekte und führt nach 28 Tagen als Kombinationstherapie sogar zu einer Aufhebung positiver Effekte durch Valsartan.