

Petra Luisa Lehmann

Dr. med.

Renale Schädigung im Östrogenrezeptor alpha knock-out Maus-Modell

Geboren am 03.08.1980 in Bretten

Examen am 16.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Marie-Luise Gross

In zahlreichen experimentellen Studien und klinischen Beobachtungen wurde die Entfaltung einer renoprotektiven Wirkung durch Östrogen festgestellt. Gefäße und Glomeruli als wichtigste Grundeinheiten der Niere reagieren auf physiologische oder pathologische Stimuli mit gezieltem Umbau; dementsprechend weisen alle progressiven Nierenerkrankungen eine Glomerulosklerose und eine tubulointerstitielle Fibrose auf. Offen bleibt inwieweit Östrogen in diese Umbauprozesse eingreift und welche Vorgänge über ER α , ER β oder sogar Rezeptor-unabhängig vermittelt werden. Ebenso unklar ist die Involvierung von Testosteron in diese Prozesse. Das Tiermodell der Knock-out-Maus ermöglicht gezielt Östrogenrezeptor α bzw. β genetisch auszuschalten und dient dazu mindestens einen dieser Aspekte zu klären. In dieser Arbeit untersuchte ich das Modell der Östrogenrezeptor- α -Knock-out-Maus zur Darstellung der Auswirkung des Mangels an Östrogenrezeptor α auf renale Strukturen. Den transgenen weiblichen und männlichen Versuchsgruppen standen entsprechende nicht-transgene Kontrollgruppen gegenüber. Der genetische Status der Tiere wurde bestimmt, diese dann perfusionsfixiert und Gewebsschnitte zur Untersuchung angefertigt. Das Augenmerk wurde auf folgende fünf Schwerpunkte gelegt.

Das Fehlen von ER α bewirkte signifikante Veränderungen bezüglich Nierenvolumen und Volumendichte von Medulla und Cortex. Die Anzahl der Glomeruli und das mittlere glomeruläre Volumen blieben unverändert.

Die ER α -Knock-out-Mäuse entwickelten keinen vermehrten glomerulären, tubulären oder vaskulären Schaden.

Die transgenen Tiere wiesen im Vergleich zu den Wildtyptieren signifikante Unterschiede in der Gesamtlänge der glomerulären Kapillaren auf, die Längendichte der glomerulären Kapillaren dagegen blieb unverändert.

Eine zentrale Rolle in diesem Gefügesystem spielen die glomerulären Zellen. Schädigungen dieser Zellen können in eine Schädigung der gesamten Niere und deren Funktion münden. Hier hatten die Knock-out-Gruppen bezüglich der glomerulären Zellen ebenfalls ein schlechteres Outcome als die anderen Gruppen. Die Anzahl der Podozyten der Knock-outs war signifikant erniedrigt und das mittlere Podozytenvolumen erhöht. Parallel dazu war auch das mittlere Mesangiumzellvolumen der männlichen Knock-outs signifikant erhöht.

Eine weitere wichtige Rolle bei der Entstehung der Glomerulosklerose und der tubulointerstitiellen Fibrose spielt die vermehrte Expression von TGF- β 1 und Collagen IV. Immunhistologisch konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass unter Mangel an ER α vermehrt TGF- β 1 und Collagen IV gebildet werden.

Der Östrogenrezeptor Typ α spielt anscheinend bei der Vermittlung der renoprotektiven Funktion des Östrogens eine wichtige Rolle. Es sind wohl diese kleinen Details, die den Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Individuen ausmachen. Hieraus eröffnen sich neue Wege für die klinische Therapie renaler Erkrankungen mit dem Ziel isoliert die renoprotektive Funktion des Östrogens zu nutzen und die Progression renaler Erkrankungen zu bremsen oder gar zu stoppen, ohne unerwünschte Östrogenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. Die Entwicklung neuer hochselektiver ER α -Agonisten bzw. die Weiterentwicklung bestehender Östrogenrezeptormodulatoren entfalten hier interessante Perspektiven.