



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Morphologische, metabolische und vaskuläre Veränderungen in der Niere von *pdx1*^{+/-} Zebrafischen

Autorin: Lena Metzger
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS)
Doktorvater: Prof. Dr. J. Kroll

Die diabetische Nephropathie und Retinopathie stellen mortalitätssteigernde und Lebensqualität reduzierende Spätfolgen des Diabetes mellitus dar, die bisher nicht kausal therapiert werden können. Zur Modellierung ihres Entstehungsprozesses wurden Zebrafische mit einer *pdx1* Mutation verwendet. Diese Mutation führt durch den Verlust von β -Zellen und dem damit einhergehenden verminderten Insulinspiegel zu einer diabetischen Stoffwechsellage. Es ist bereits bekannt, dass die homozygote *pdx1* Mutation (*pdx1*^{-/-}) zu einem proangiogenetischen Phänotyp der Retina führt und im Larvenalter glomeruläre Veränderungen der Niere induziert. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der heterozygoten *pdx1* Defizienz (*pdx1*^{+/-}) auf diabetische Spätfolgen zu charakterisieren und in adulten Tieren die morphologischen und metabolischen Veränderungen der *pdx1*^{+/-} Niere zu analysieren.

Hierfür wurden stets heterozygote *pdx1* Zebrafische mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe ohne *pdx1* Mutation verglichen. Die morphologische Analyse erfolgte mittels Konfokalmikroskopie, Elektronenmikroskopie und Lichtmikroskopie nach PAS und HE Färbung. Zudem wurde eine Metabolomanalyse von Nieren und Lebern durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass Fische mit heterozygotem Verlust des *pdx1* Gens die gleichen proangiogenetischen Veränderungen der Retina aufweisen wie ihre Geschwister mit homozygoter *pdx1* Mutation. Die Ausprägung des Phänotyps war jedoch entsprechend des Gendosiseffekts geringer als in den *pdx1*^{-/-} Tieren. Zudem lässt sich in den *pdx1*^{+/-} Tieren erst im fortgeschrittenen Alter eine messbare postprandiale Hyperglykämie nachweisen, welche sich bei den *pdx1*^{-/-} Fischen ab dem Larvenalter zeigt. Die heterozygote Mutation scheint deshalb besser für die Analyse früher diabetischer Folgeschäden geeignet. Die *pdx1*^{+/-} Nieren adulter Tiere wiesen Pathologien entsprechend einer beginnenden diabetischen Nephropathie auf, welche eine glomeruläre Hypertrophie und eine gesteigerte Zellzahl beinhalteten. Zur morphologischen Analyse des Gefäßnetzes der Niere wurde eine Methode etabliert, um die Tg(*flil*:EGFP) Reporterfluoreszenz, welche Endothelzellen markiert, mittels konfokaler Mikroskopie zu visualisieren. Weder das Gefäßnetz noch die Ultrastruktur zeigten in den *pdx1*^{+/-} Nieren einen Unterschied zur Kontrollgruppe. Folglich scheint die diabetische Stoffwechsellage auf die Vaskulatur verschiedener Organe unterschiedlich starken Einfluss zu haben, was auf die Heterogenität der Endothelien zurückzuführen sein könnte. In der Metabolomanalyse ergaben sich metabolische Anpassungen im Sinne einer hypoinsulinämen Stoffwechsellage, welche durch die *pdx1* Defizienz erwartet wurde. Außerdem konnten einige Primärmetabolite identifiziert werden, die in der frühen Entwicklung der diabetischen Nephropathie eine Rolle spielen könnten. Die höchste Signifikanz zeigte Phosphoethanolamin, weshalb dieser Metabolit und sein Stoffwechsel einen vielversprechenden Prozess in der Entwicklung der diabetischen Nephropathie darstellen könnten.

Zusammenfassend stellt der *pdx1*^{+/-} Zebrafisch ein geeignetes Modell dar, um den frühen Einfluss einer diabetischen Stoffwechsellage auf die Niere zu untersuchen. Diese zeigt sowohl morphologische Pathologien sowie Veränderungen im Metabolismus.