

Axel Schmutz  
Dr. med.

## **Expression und Regulation des Vitamin D Rezeptors bei experimenteller Urämie**

Geboren am 17.01.1967 in Sindelfingen  
Reifeprüfung am 11.06.1986 in Eberbach  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 1994/95  
Physikum am 29.8.1990 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Boston (USA)  
Staatsexamen am 22.05.1995 an der Universität Heidelberg

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

Parathormon (PTH) und 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> sind die wichtigsten Regulatoren der Calciumhomöostase. Die chronische Niereninsuffizienz führt zu einer Resistenz gegenüber den biologischen Wirkungen des 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, die über ein intrazelluläres Rezeptorprotein (Vitamin D Rezeptor, VDR) vermittelt werden. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist in weiten Bereichen noch unklar. Die vorliegende Arbeit beschreibt anhand experimenteller Untersuchungen in vivo die abnorme Regulation und Expression dieses Rezeptors bei experimenteller Urämie.

Wir modulierten den 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>- und PTH-Zustand von nierengesunden und urämischen Ratten und ermittelten die spezifische 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Bindungskapazität und die VDRmRNS-Konzentration in Dünndarm und Nebenschilddrüsen.

Unsere Beobachtungen zeigen:

- (1) Urämische Tiere wiesen im Vergleich mit scheinoperierten Kontrolltieren eine erhöhte spezifische 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Bindungskapazität in intestinaler Mukosa und Parathyroidea auf. Diese Erhöhung des Vitamin D Rezeptor-Bestandes zeigte sich sowohl bei kurzfristiger als auch bei länger andauernder Urämie.
- (2) Bei urämischen Tieren fand sich im Vergleich mit scheinoperierten Kontrolltieren kein signifikanter Unterschied der Vitamin D Rezeptor mRNS Konzentration in intestinaler Mukosa und Parathyroidea. Die Hochregulation des Rezeptors auf Proteinebene ist damit als posttranskriptionell anzusehen.
- (3) Urämische Tiere wiesen eine atypische Verminderung des Rezeptorbestandes nach homologer Stimulation auf. Dies zeigte sich sowohl für das VDR-Protein als auch für die VDRmRNS. Dies steht im Gegensatz zur bekannten homologen Hochregulation nierengesunder Ratten.
- (4) Urämische Tiere die zusätzlich parathyreoidektomiert waren, wiesen eine deutliche Reduktion der spezifischen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Bindungskapazität in intestinaler Mukosa auf. Dieser Effekt war durch Zufuhr von PTH reversibel. Eine PTH-Applikation an nierengesunde oder nicht-parathyreoidektomierte Tiere veränderte den Vitamin D Rezeptor-Bestand nicht.

(5) Die homologe Stimulation urämischer parathyreoidektomierter Tiere führte zu einer Hochregulation der spezifischen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Bindungskapazität in intestinaler Mukosa. Dies steht im Gegensatz zur Reduktion der spezifischen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Bindungskapazität in intestinaler Mukosa nach homologer Stimulation nicht-parathyreoidektomierter urämischer Ratten.

(6) Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Rezeptor-Bestand und der Induktion der intestinalen 25-Hydroxyvitamin  $\text{D}_3$ -24-Hydroxylase. Damit erhalten Änderungen des VDR-Bestandes in unserem experimentellen Modell funktionelle Bedeutung.

Die Parathyroideae sind offenbar für die unter subtotaler Nephrektomie gezeigte abnorme Regulation notwendig. Stimuliert man parathyreoidektomierte urämische Tiere mit  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , beobachtet man eine Hochregulation der spezifischen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Bindungskapazität. Damit scheint die homologe VDR-Hochregulation bei experimenteller Urämie vom vom PTH-Status abhängig zu sein.

Die Regulation des VDR ist wesentlich komplexer als früher angenommen. In unserem urämischen Tiermodell kehrt sich die Wirkung der anerkannten physiologischen Regulatoren um, es liegt eine abnorme Regulation vor. Der primäre Regulator bei Urämie muß Gegenstand künftiger Untersuchungen sein. Über den physiologischen Nutzen dieser abnormen Regulation kann man nur spekulieren. Unsere Ergebnisse eröffnen trotzdem einen weiteren Einblick in das wichtige Gebiet der Calciumhomöostase.