

Michele Musci  
Dr. med.

**Stimulation der epitheloiden, reninpositiven Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Ratte nach Behandlung mit Nafenopin. Eine immunhistochemische und elektronenmikroskopische Studie.**

Geboren am 11.05.1966 in Bisceglie-Bari (Italien)  
Reifeprüfung am 21.05.1985 in Calw  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1985 bis SS 1992  
Physikum am 25.08.1987 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg/Chicago-Urbana  
Staatsexamen am 18.05.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie  
Betreuerin: Frau Prof. Dr. rer. nat. K. Gorgas

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von Nafenopin auf die Struktur des juxtaglomerulären Apparates (JGA) in der Rattenniere unter besonderer Berücksichtigung der myoendokrinen, reninproduzierenden Zellen sowohl vergleichend licht- und elektronenmikroskopisch, als auch immunzytochemisch untersucht sowie die Konzentration des Plasma- und Nierenrenins bestimmt. Nafenopin (2-Methyl-2-(p(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)phenoxy)-propionsäure) ist ein Abkömmling der Clofibrinsäure und Struktur analogon von klinisch eingesetzten Lipidsenkern, wie z.B. Bezafibrat, Fenofibrat oder Gemfibrozil, und gehört zur heterogenen Gruppe der sog. Peroxisomenproliferatoren, die in der Rattenleber in Abhängigkeit von Dosishöhe und Applikationsdauer nicht nur eine Proliferation des peroxisomalen Kompartiments und die Induktion der DNS-Synthese sowie verschiedener Enzymsysteme in Hepatozyten bewirken, sondern über einen nicht-genotoxischen Mechanismus auch hepatozelluläre Karzinome initiieren.

Unsere Befunde zeigen, daß schon nach siebentägiger Applikation von Nafenopin in einer Dosis von 100 mg/kg am JGA nach Markierung der reninpositiven Gefäßstrecke mit einem monospezifischen Reninantikörper und der Peroxidase-Antiperoxidase (PAP)-Methode sowie nach Analyse von Dünnschnittserien auffallende Effekte nachzuweisen sind:

1. Hypertrophie der myoendokrinen Zellen und Metaplasie der glatten Muskelzellen zu granulierten, reninpositiven Zellen in der afferenten Arteriole.
2. Hypergranulation der myoendokrinen Zellen im präglomerulären Bereich mit Zunahme der Proto granula, Intermediärgranula und der reifen Reningranula.
3. Ausdehnung der granulierten, epitheloiden Zellen in den glomerulären Gefäßstiel. Über eine einheitliche Basallamina bilden die myoendokrinen Zellen ausgedehnte Kontaktzonen sowohl zu Podozytenfüßchen, als auch zum gefensterten Endothel glomerulärer Kapillarschlingen. Diese morphologischen Daten weisen auf eine Induktion der renalen Reninsynthese, Granulopoese und Reninsekretion schon nach kurzfristiger Nafenopinapplikation hin und korrelieren mit einem signifikanten Anstieg der Reninkonzentration im Plasma und in der Niere (Bestimmung mit einem Angiotensin I-Radioimmunoassay).

Unsere Studie belegt erstmalig, daß Nafenopin als potenter Peroxisomenproliferator bei der Ratte auch zu den renotrophen Agentien zählt, die eine spezifische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) bewirken. Da Fibrate als Lipidsenker therapeutisch Bedeutung

haben, sollten die molekularen Mechanismen, die direkt oder indirekt zu einer Erhöhung der Transkriptionsrate des Renings führen, abgeklärt werden.