

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Identifikation eines Genlokus, der im
MWF-Rattenmodell einer polygenetischen Albuminurie
mit der früh einsetzenden Albuminurie
und der renalen interstitiellen Fibrose gekoppelt ist

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dorothea Isabell Sinnecker, geb. Standke

aus Celle

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Kreutz
2. Prof. Dr. M. Digweed
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Beige

Datum der Promotion: 21.11.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Arterielle Hypertonie	6
1.1.1	Blutdruckklassifikation	6
1.1.2	Hypertensive Endorganschäden	7
1.2	Proteinurische Nephropathie und ihre Folgen	7
1.2.1	Albuminurie	8
1.2.2	Renale interstitielle Fibrose	9
1.3	Tiermodelle in der biomedizinischen Forschung	9
1.3.1	Ziel tierexperimenteller Modelle	10
1.3.2	Beispiele für Tiermodelle	10
1.3.3	Eine MWF-SHR-Rückkreuzungspopulation als Modell einer Nephropathie mit Albuminurie	11
1.4	Ziel der Arbeit	13
2	Methoden	14
2.1	Tierstämme	14
2.1.1	Parentaltierstämme	14
2.1.2	MWF-SHR-Rückkreuzung	15
2.2	Phänotypisierung	15
2.2.1	Systolische Blutdruckmessung	15
2.2.2	Albuminurie	15
2.2.3	Plasmaglukose und Serumkreatinin	16
2.2.4	Präparation und Aufbereitung	16
2.2.5	Subkapsuläre Glomeruli und Glomeruli mit Kapselkontakt	17
2.2.6	Glomeruloskleroseindex	17
2.2.7	Renale interstitielle Fibrose	19
2.3	Genotypisierung und Intervallkartierung	19

Inhaltsverzeichnis

2.3.1	Mikrosatellitenmarker	20
2.3.2	Isolierung genomischer DNA	20
2.3.3	Anlegen von DNA-Vorrats- und Arbeitsplatten	20
2.3.4	Radioaktive Markierung der Primer	21
2.3.5	Polymerasekettenreaktion	21
2.3.6	Polyacrylamidgel-Elektrophorese	21
2.4	Statistische Analyse	22
2.5	Sonstige Materialien	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Charakterisierung der Parentalstämme MWF und SHR	24
3.1.1	Körpergewicht, Nierengewicht, Plasmaglukose und Serumkreatinin	24
3.1.2	Systolischer Blutdruck und Albuminurie	24
3.1.3	Histologische Phänotypisierung	25
3.2	Charakterisierung der Rückkreuzungspopulation	26
3.2.1	Systolischer Blutdruck und Albuminurie	27
3.2.2	Histologische Phänotypisierung	27
3.3	Kosegregationsanalyse und Intervallkartierung der MWF-SHR-Rückkreuzungstiere	31
3.3.1	Kopplung zum systolischem Blutdruck	31
3.3.2	Kopplung zur Albuminurie	32
3.3.3	Kopplung zum histologischen Phänotyp der Niere	32
4	Diskussion	36
4.1	Mono- und polygenetisch determinierte Albuminurie	36
4.2	Kandidatengene im QTL-Intervall auf Chromosom 6 der Ratte	38
4.3	Ausblick: Identifizierung von genetischen Faktoren im QTL-Intervall durch kongene Stämme	39
4.4	Identifizierung einer genetischen Ko-Lokalisation von Albuminurie und renaler interstitieller Fibrose	41
4.5	Ausblick am Beispiel des Genlokus <i>Rf-1</i>	43
5	Zusammenfassung	45
6	Anhang	47
	Literaturverzeichnis	47

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	53
Lebenslauf	55
Im Rahmen des Promotionsvorhabens entstandene Publikation	57
Danksagung	58
Erklärung	59