

Nifurpirinol induziert einen zuverlässigen FSGS-ähnlichen Phänotyp in transgenen Zebrafischlarven

Marianne Klawitter, Maximilian Schindler, Nicole Endlich

Chronische Nierenerkrankungen sind ein weitverbreitetes Problem mit zunehmender Inzidenz. 2020 litten weltweit bereits mehr als 10 % der Bevölkerung an einer Funktionsstörung des Organs.

Führt die chronische Nierenerkrankung zum Verlust der Organfunktion, stehen dem Patienten nur noch die Dialyse und die Transplantation zur Verfügung.

In 80 % der Fälle ist ein bestimmter Zelltyp der Niere, der Podozyt, geschädigt, was zu Glomerulopathien führen kann.

Podozyten des Menschen, der Maus und der Zebrafischlarven sind Teil der Filtrationsbarriere der Niere und für eine intakte Funktion essenziell. Ein Verlust ihrer komplexen 3-D-Morphologie führt zum Verlust der Filtrationseigenschaft.

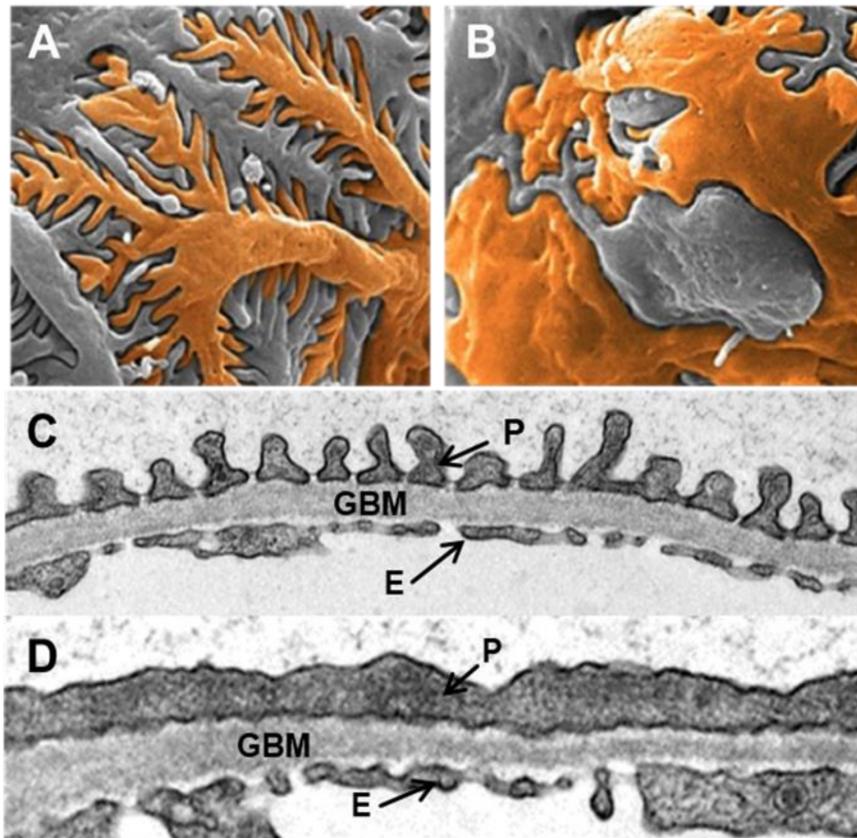


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der renalen Filtrationsbarriere.

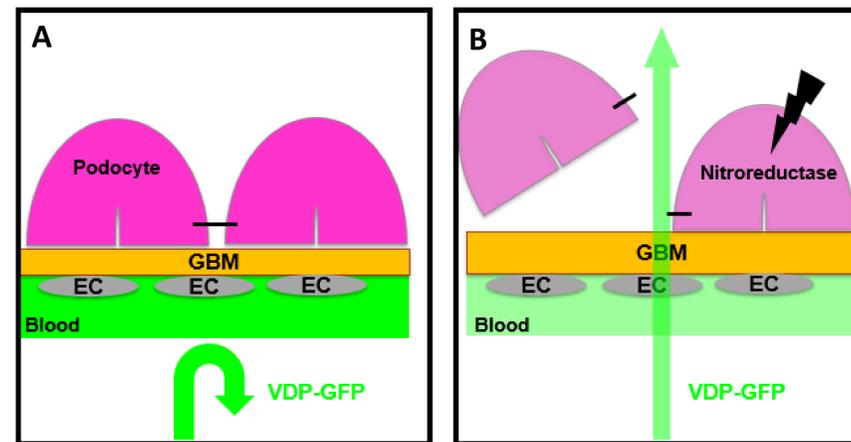


Abb. 2: Schematische Darstellung der Podozytendepletion mittels Nitroreduktase

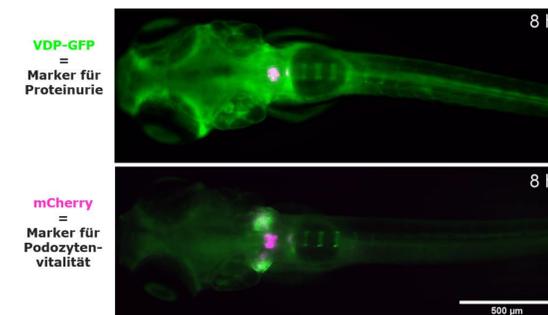


Abb. 3: Verlust des vaskulären eGFP and glomerulären mCherry

Gentechnisch veränderte Zebrafische exprimieren podozytenspezifisch die bakterielle Nitro-reduktase, welche Nifurpirinol (NFP) zu einer toxischen Substanz umwandelt und selektiv die Podozyten schwer beeinträchtigt. Die Induktion solch eines Defektes führt zu einem FSGS-ähnlichen Nierenschaden. Die transparenten Larven exprimieren sowohl das rot-fluoreszierende Protein mCherry podozytenspezifisch als auch das grün fluoreszierende eGFP im Blut.

Die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS), ist gekennzeichnet durch morphologische Veränderung der Podozytenfußfortsätze, dem sogenannten Effacement (Abb. 1 **B, D**). Ganze Podozyten lösen sich von der Kapillare, wodurch dieser Bereich unbedeckt ist und nun auch hochmolekulare Proteine über den Urin ausgeschieden werden.

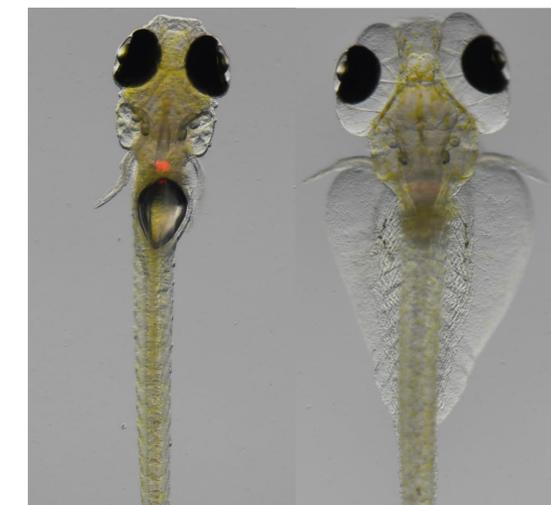


Abb. 4: Gesunde Zebrafischlarve (links) im Vergleich zu einem nierengeschädigten, ödematösen Phänotyp (rechts)

