

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	i
1 Einleitung	1
1.1 Chronische Nierenerkrankung	2
1.2 Das kardiorenale Syndrom	5
1.3 Nierenfibrose: typisches Merkmal der progressiven chronischen Nierenerkrankungen	8
1.3.1 Physiologische Fibrosierung.....	9
1.3.2 Theorien zur Entstehung von Nierenfibrose	9
1.3.2.1 Myofibroblasten: die Hauptquelle für die extrazelluläre Matrix während der Nierenfibrose.....	9
1.3.2.2 Residente Mesenchymzellen	11
1.3.2.3 Epithelial-mesenchymale Transition.....	12
1.3.2.4 Endothelial-mesenchymale Transition	13
1.3.2.5 Knochenmark-abstammende Zellen	14
1.3.2.6 Fibrogene Nische	14
1.3.2.7 Involvierte Signalwege in der Nierenfibrose	16
1.3.3 Ansätze zur antifibrotischen Therapie	19
1.4 Sortilin	20
2 Ziel der Arbeit	24
3 Material und Methoden	26
3.1 Material	26
3.1.1 Materiallisten	26
3.1.2 Puffer und Lösungen	33
3.2 Methoden	35
3.2.1 Gewebe aus dem Tiermodell.....	35
3.2.2 Zellbiologische Methoden.....	35

3.2.2.1 Kultivierung von humanen renalen Perizyten und humanen renalen tubulären Epithelzellen	36
3.2.2.2 Zellstimulation	37
3.2.2.3 Zellviabilität	39
3.2.2.4 RNA-Interferenz mittels Lipofektion.....	39
3.2.3 Molekularbiologische Methoden	42
3.2.3.1 RNA-Isolation	42
3.2.3.2 Reverse Transkription	43
3.2.3.3 Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion.....	45
3.2.3.4 Proteinlyse	47
3.2.3.5 Proteinkonzentration	48
3.2.3.6 Western Blot.....	49
3.2.3.7 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	53
3.2.3.8 Immunhistochemie	55
3.2.4 Visualisierung extrazellulärer Kollagen Typ I Fasern.....	56
3.2.5 Statistik	57
4 Ergebnisse.....	58
4.1 Die Induktion von Fibrose in murinen Nieren führte zur Erhöhung der Sortilin Protein-Expression	58
4.2 Transforming Growth Factor- β 1-vermittelte Induktion von Nierenfibrose <i>in vitro</i>	60
4.2.1 Untersuchung des Einflusses ausgewählter Wachstumsfaktoren auf die Sortilin-Expression.....	60
4.2.2 Transforming Growth Factor- β 1 induzierte die mRNA-Expression von Fibrosemarkern in humanen Nierenperizyten.....	63
4.3 Inhibierung von Sortilin <i>in vitro</i>	64
4.3.1 Die Inhibierung der Sortilin-Expression führte zu reduzierter Fibrose in Nierenperizyten <i>in vitro</i>	64

4.3.2 Cyclotriazadisulfonamid inhibierte Sortilin partiell und führte zu reduzierter Fibrose in Nierenperizyten <i>in vitro</i>	68
4.4 Rekombinantes Sortilin führte in renalen Perizyten zu keiner Veränderung in Transforming Growth Factor β 1-induzierter Fibrose	73
5 Diskussion.....	77
5.1 Fibrose und der Zusammenhang mit der Sortilin-Expression	77
5.2 Fibroseinduktoren <i>in vitro</i>	77
5.3 Die Reduktion der Sortilin-Expression und die Rolle in der TGF- β 1-induzierten Fibrose <i>in vitro</i>	82
5.3.1 Silencing von Sortilin in renalen Perizyten führte zu partieller Reduktion der Nierenfibrose <i>in vitro</i>	82
5.3.2 Die partielle Inhibierung von Sortilin durch CADA resultiert auf funktioneller Ebene in totaler Hemmung von Nierenfibrose <i>in vitro</i>	85
5.4 Extrazelluläres Sortilin beeinflusst TGF- β 1-induzierte Nierenfibrose <i>in vitro</i> nicht.....	87
6 Zusammenfassung und Ausblick.....	89
7 Literaturverzeichnis.....	91
8 Anhang	102
Danksagung	105
Erklärung zur Datenaufbewahrung	106
Erklärung über den Eigenanteil.....	107