

## **Identifizierung von Kandidatengenomen renaler Programmierung mittels Gene-Array nach experimenteller Plazentainsuffizienz bei der Ratte**

Eva Nüsken, Lisa Sprenger, Maria Wohlfarth, Gregor Lippach, Felix Lechner, Jörg Dötsch, Kai-Dietrich Nüsken  
Universitätskinderklinik Köln

---

### ***Hintergrund:***

Ein pathologisch verändertes intrauterines Milieu kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Erkrankungen im späteren Leben führen (=perinatale Programmierung). Ein möglicher Mechanismus ist die veränderte Expression von Genen in kritischen Zeitfenstern der Entwicklung. Dies kann in der Folge sowohl eine gestörte Organentwicklung als auch eine dauerhafte Dysbalance physiologischer Abläufe bedingen. In der vorliegenden Arbeit wurden mittels Gene-Array Kandidatengene für die Programmierung renaler Störungen nach experimenteller Plazentainsuffizienz bei der Ratte gesucht.

### **Methodik:**

Neonatale Ratten nach bilateraler Ligatur (LIG, n=5) der Aa. und Vv. uterinae an Tag 19 der Gestation (normale Gestationsdauer 22 Tage) wurden mit Nachkommen von unoperierten Kontrolltieren (C, n=5) am ersten Lebenstag verglichen. Die Tiere wurden per Dekapitation getötet, die Nieren sofort entnommen und schockgefroren. Anschließend wurde aus den Nieren RNA isoliert und ein Gene-Array durchgeführt (Affymetrix Rat Gene 2.0 ST Array).

### **Ergebnisse:**

Wir werteten alle Gene aus, die zwischen den Gruppen mehr als 1,5 fach verändert waren (Signifikanz-Niveau  $p < 0,05$ ). Von den >27.000

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Protein-kodierenden Transkripten (16.771 mit einer NM-Referenz versehen), die analysiert wurden, waren 17 nach diesen Kriterien verändert. Mit Hilfe der Pubmed-Datenbank recherchierten wir, ob ein Zusammenhang mit der Nierenentwicklung oder mit Nierenschädigung (akut und chronisch) bekannt ist. Fünf Gene verblieben als Kandidatengene:

1. Glutathione S-transferase alpha 2 (-2,8 fach bei LIG),
2. kidney androgen regulated protein (-2,2 fach bei LIG),
3. chemokine (C-C motif) ligand 20 (+1,9 bei LIG),
4. hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15 (-1,6fach bei LIG),
5. 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (-1,6 fach bei LIG).

Interessanterweise spielen alle Kandidatengene funktionell vorwiegend im Tubulusapparat eine Rolle.

#### **Diskussion:**

Eine experimentelle Plazentainsuffizienz bei der Ratte führt bei den Nachkommen zu einer veränderten Expression renal-tubulär bedeutsamer Gene in der Perinatalphase. Dies könnte ein Mechanismus sein, der den renal-tubulären Phänotyp (erhöhter Salzverlust und vermehrte tubuläre Proliferation) im späteren Lebensalter erklärt.

In weiteren Projekten soll untersucht werden, in wieweit diese Gene eine Rolle für die morphologische und funktionelle Nephrogenese unserer Tiere spielen.