

FROM BENCH TO BEDSIDE

Von der Molekulargenetik des Alport-Syndroms zu Prinzipien der Organprotektion bei chronischen Nierenerkrankungen

Oliver Gross, Manfred Weber<sup>1</sup>

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Die Vernarbung ist gemeinsame Endstrecke fast aller chronischen Nierenerkrankungen, ihre Prävention besitzt entsprechend eine hohe Bedeutung. Eine wichtige – wenn auch seltene – Ursache der chronischen Nierenfibrose ist das Alport-Syndrom, eine erbliche Typ-IV-Kollagen-Erkrankung.

□ **Pathogenese der glomerulären und interstitiellen Nierenfibrose beim Menschen:** Neue Erkenntnisse über die Pathogenese des Alport-Syndroms können dazu dienen, allgemeine Prinzipien der Organprotektion bei chronischen Nierenerkrankungen zu erkennen. Beim Alport-Syndrom führt der Gendefekt über einen gestörten Aufbau der extrazellulären Matrix zu einer defekten Zell-Matrix-Interaktion und damit zur Fibrose. Die Vernarbung wird hier durch vergleichbare Pathomechanismen gesteuert und verursacht wie bei der diabetischen Nephropathie oder chronisch-entzündlichen Nierenerkrankungen.

□ **Nephroprotektion am Tiermodell:** Am Alport-Tiermodell der chronischen Nierenfibrose können so auch Therapieprinzipien der Organprotektion erforscht werden wie die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems oder die Wirkung von HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren.

□ **Ausblick und Umsetzung der Organprotektion beim Menschen:** Die Modellerkrankung dient auch dazu, neue Therapien wie Vasopeptidaseinhibitoren, Stammzelltherapie, die Blockade von Endothelin-, Chemokin- und Kollagenrezeptoren und deren potentiellen Nutzen für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen zu untersuchen.

**Schlüsselwörter:** Präventive Medizin · Nierenfibrose · Organprotektion · Nephroprotektion · Vernarbung · Antifibrotische Therapie

*Med Klin* 2005;100:826–31.  
DOI 10.1007/s00063-005-1114-1

ABSTRACT

From the Molecular Genetics of Alport's Syndrome to Principles of Organprotection in Chronic Renal Diseases

□ **Background:** Scarring is known to be the endpoint of most chronic kidney diseases. Therefore, prevention of renal fibrosis is a very important topic. The hereditary type IV collagen disease Alport's syndrome is a rare, but challenging cause of chronic renal fibrosis.

Einführung: Das Alport-Syndrom als Modellerkrankung der chronischen Nierenfibrose

Das Alport-Syndrom (AS) ist eine erbliche progressive Nierenerkrankung, die mit Hämaturie und Proteinurie, Innenohrschwerhörigkeit und typischen Augenveränderungen [1] sowie charakteristischen Veränderungen der glomerulären Basalmembran (GBM) einhergeht. Diese Veränderungen werden durch Mutationen im Typ-IV-Kollagen verursacht. Elektronenmikroskopisch finden sich Aufsplitterungen und Lamellierungen der GBM. Mittel- bis langfristig entwickelt sich eine glomeruläre und interstitielle Fibrose (Abbildung 1). Die Vererbung des AS erfolgt in 85% der Fälle X-chromosomal, in 10–15% autosomal [2]. Die Häufigkeit des X-chromosomalen AS wird auf 1 : 5 000 geschätzt, die Prävalenz des autosomalen AS auf 1 : 50 000. Fast 1% der Bevölkerung ist Träger für heterozygote Mutationen in den COL4A3/4-Genen [3].

Typ-IV-Kollagen ist Hauptbestandteil aller Gefäß-Basalmembranen. Grundbaustein des Typ-IV-Kollagen-Netzwerkes ist ein aus jeweils drei der sechs  $\alpha$ -Ketten bestehendes Molekül (Abbildung 2). Die  $\alpha 1$ -/ $\alpha 2$ - und  $\alpha 3$ -/ $\alpha 4$ -/ $\alpha 5$ -Netzwerke bestehen separat nebeneinander. Das  $\alpha 3$ -/ $\alpha 4$ -/ $\alpha 5$ -Netzwerk der GBM wird durch Disulfidbrücken zusätzlich stabilisiert. Typ-IV-Kollagen besteht aus einem sehr langen Kollagenschwanz und einer nichtcollagenen NC1-Domäne. Die einzigartige Tripelhelix-Struktur dieses Schwanzes wird durch eine spezielle Aminosäuresequenz ermöglicht: Jede dritte Aminosäure ist Glycin. Nur Glycin passt als kleinste Aminosäure in die inneren Windungen der Tripelhelix. Durch Glycinmutationen mit nachfolgendem Abknicken der Tripelhelix-Struktur oder durch Verkürzung des Genprodukts („premature stop codon“, größere Deletionen, Nonsense-Muta-

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Krankenhaus Merheim, Medizinische Fakultät der Universität zu Köln.

□ **Pathogenesis of Glomerular and Interstitial Renal Fibrosis in Humans:**

Increasing knowledge about the pathogenesis of Alport's syndrome may help to find principles of nephroprotection in chronic renal diseases. The defect gene in Alport's syndrome causes an altered assembly of extracellular matrix leading to a defect cell-matrix interaction and fibrosis. This scarring is regulated by comparable mechanisms as in diabetic nephropathy or chronic inflammatory renal diseases.

□ **Nephroprotection in Animal Models:** By using an Alport animal model of chronic renal fibrosis, principles of nephroprotective therapies such as blockade of the renin-angiotensin system or the effect of HMG-CoA reductase inhibitors can be investigated.

□ **Current and Future Nephroprotection in Humans:** The same model serves for evaluation of new organoprotective therapies such as vasopeptidase inhibitors, blockade of endothelin, chemokine and collagen receptors as well as stem cell therapy and their potential benefit for patients with chronic renal diseases.

**Key Words:** Preventive medicine · Renal fibrosis · Organprotection · Nephroprotection · Fibrosis · Antifibrotic therapy

Med Klin 2005;100:826–31.  
DOI 10.1007/s00063-005-1114-1

tionen) kommt es beim AS zum defekten extrazellulären Aufbau der dreidimensionalen Basalmembran mit Aufsplitterungen und Lamellierungen der GBM [3]. Als Ersatz für die defekten  $\alpha 3$ – $\alpha 5$ (IV)-Ketten werden  $\alpha 1$ - und  $\alpha 2$ (IV)-Ketten eingebaut. Die einzelnen Schritte in der Pathogenese von

der defekten GBM bis zum Untergang der Nephrone und zur Vernarbung, die letztlich zur terminalen Niereninsuffizienz führen, sind unzureichend bekannt und sollen im Weiteren diskutiert werden.

Die terminale Niereninsuffizienz entwickelt sich beim AS innerhalb von

20 Jahren, ohne dass primär bekannte Faktoren einer Nierenfunktionsschädigung wie Entzündung, Hypertonie oder eine verminderte Nephronenmasse mit Hyperfiltration hierfür verantwortlich wären. Der Phänotyp des AS ist bei unterschiedlicher Penetranz der Symptome heterogen. Eine von der Europäischen Union geförderte Studie konnte eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp zeigen [4]. Mutationen, die zu einem verkürzten Protein führen („large rearrangements“, „premature stop codon“, „frameshift“) oder die NC1-Domäne bzw. die „donor splice site“ betreffen, führen im Mittel mit < 20 Jahren und damit signifikant früher zum Nierenversagen als Mutationen, die „nur“ die Proteinstruktur verändern (wie „missense mutation“ und „in-frame mutation“). Glycinmutationen in den Exons 1–20 führen erst mit > 30 Jahren zum Nierenversagen (Abbildung 3) [12].

Der Verlauf des AS wurde bis vor kurzem als schicksalhaft angesehen, obwohl die Molekulargenetik eine frühe Diagnose noch vor Ausbruch der Erkrankung im Kleinkindalter ermöglicht. Keine medikamentöse Therapie beim Menschen hat bisher einen in Langzeitstudien nachgewiesenen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung und deren Verlauf (Tabelle 1).

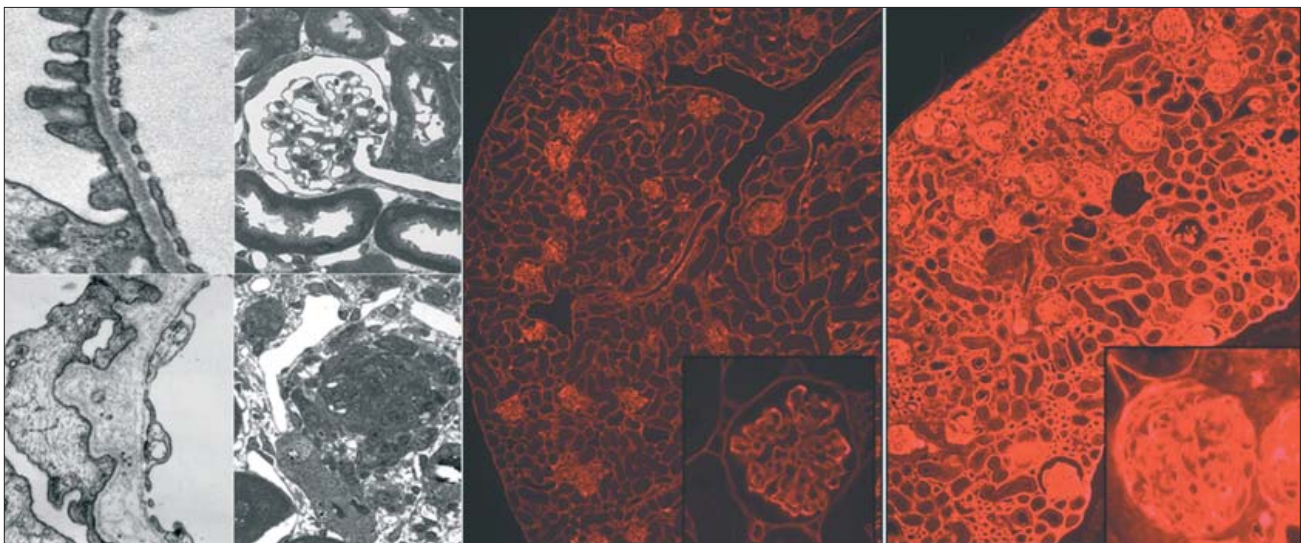


Abbildung 1. Entstehung der Nierenfibrose beim Alport-Syndrom.

Elektronenmikroskopie der glomerulären Basalmembran (GBM) eines gesunden Tieres (oben links) im Vergleich zur Alport-Maus (unten links). Aus dem Defekt der GBM entwickeln sich (unten rechts) im Vergleich zum gesunden Tier (oben rechts) eine Nephrosklerose und tubulointerstitielle Fibrose.

FROM BENCH TO BEDSIDE

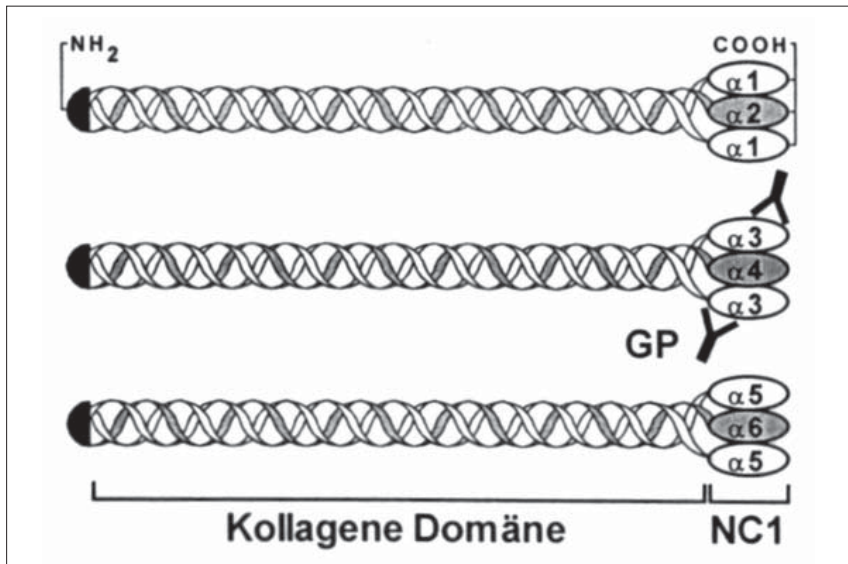


Abbildung 2. Aufbau und Organisation von Typ-IV-Kollagen in der glomerulären Basalmembran (GBM). Jeweils drei der sechs  $\alpha$ -Ketten treten zu einem Typ-IV-Kollagen-Molekül zusammen. Von den gezeigten Isoformen sind nur  $(\alpha 1)_2(\alpha 2)$  und  $(\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5)$  experimentell belegt. Am C-terminalen Ende jeder  $\alpha$ -Kette befindet sich eine evolutionär hochkonservierte NC1-Domäne („non-collagenous“).

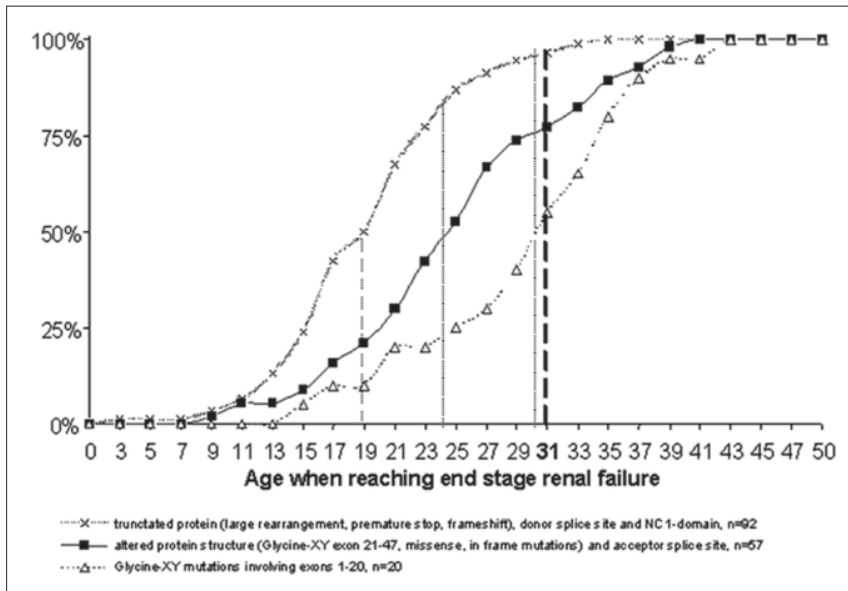


Abbildung 3. Genotyp-Phänotyp-Korrelation beim X-chromosomal vererbten Alport-Syndrom. Mutationen, die zu einem verkürzten Protein führen oder die NC1-Domäne betreffen, führen im Mittel mit < 20 Jahren und damit signifikant früher zum Nierenversagen als Mutationen, die „nur“ die Proteinstruktur verändern. Glycinmutationen in den Exons 1–20 führen erst mit > 30 Jahren zum Nierenversagen [12].

Dieser Mangel an therapeutischen Möglichkeiten erklärt sich insbesondere durch den jahrzehntelangen Krankheitsverlauf, der die Erforschung von Interventionsmöglichkeiten verhindert.

**Die Alport-Maus als Tiermodell der chronischen glomerulären und interstitiellen Nierenfibrose**

Diese Situation hat sich in den letzten Jahren insofern geändert, als mit der

COL4A3<sup>-/-</sup>-Maus ein Tiermodell für das humane AS etabliert werden konnte [5–7]. Die Mäuse erkrankten am Vollbild des AS, entwickeln eine Hämaturie und Proteinurie und versterben am Nierenversagen. Wie beim Menschen kommt es zum fehlenden Einbau der  $\alpha 3$ - $\alpha 5$ (IV)-Ketten und ersatzweisen Einbau von  $\alpha 1$ - und  $\alpha 2$ (IV)-Ketten. Bisherige Studien am Tiermodell ergaben erste Hinweise, dass die abnorme Zusammensetzung der GBM sekundäre Schäden verursacht, die letztlich zum Nierenversagen und zur interstitiellen Fibrose führen (Abbildung 1).

**Etablierte Prinzipien der Organprotektion bei der chronischen glomerulären und interstitiellen Nierenfibrose**

Die Forschungstätigkeit unserer Arbeitsgruppe konzentrierte sich u.a. auf pharmakologische Interventionen an COL4A3<sup>-/-</sup>-Alport-Mäusen als Modell für die chronische glomeruläre und interstitielle Nierenfibrose. So konnte erstmals eine Therapie für das AS gefunden werden: Die präemptive Gabe des ACE-Hemmers Ramipril verlängerte das Überleben der Tiere um > 100% und reduzierte die Proteinurie ebenso, wie parallel hierzu die glomeruläre und tubulointerstitielle Fibrose abnahm (Abbildung 4) [6].

Der ACE-Hemmer wies im Vergleich zum AT<sub>1</sub>-Antagonisten Candesartan ein höheres nephroprotektives Potential auf [7]. Unabhängig vom Therapiebeginn zeigte der HMG-CoA-Reductase-Inhibitor Cerivastatin ebenfalls eine nephroprotektive Wirkung [8] (Tabelle 1).

Die unbehandelten Alport-Mäuse starben nach 71 ± 6 Tagen am terminalen Nierenversagen. Eine frühe Ramipril-Therapie verzögerte das Auftreten von Proteinurie sowie deren Schweregrad. Das Überleben der Tiere verlängerte sich um > 100% (p < 0,01). Parallel hierzu reduzierte die Ramipril-Therapie die Deposition von extrazellulärer Matrix und die interstitielle Fibrose deutlich über Herunterregulierung von TGF- $\beta 1$  („transforming growth factor- $\beta 1$ “; Abbildung 4). Möglicherweise ist die Hemmung der Nierenfibrosierung der „nephroprotektive“ blutdruckunabhängige Ef-

Tabelle 1. Prinzipien der organprotektiven Therapie bei chronischen Nierenerkrankungen am Beispiel des Alport-Syndroms. Auswirkungen auf Proteinurie und Nierenversagen sowie Mechanismus der Fibrosehemmung der verschiedenen Therapien bei Mensch und Maus. Fett gedruckt die Therapien (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist und CSE-Hemmer), die im Rahmen der Alport-Spezialsprechstunde in Köln bereits bei Patienten mit Alport-Syndrom Anwendung finden (www.alport.de). A: plazebokontrollierte Studie; B: kontrollierte Studie; D: Expertenmeinung; ND: „no data“; NS: nicht signifikant.

Therapie	Reduktion der Proteinurie		Verzögerung des Nierenversagens		Einfluss auf Fibrose			Therapiebeginn Mensch
	Mensch	Maus	Mensch	Maus	Mensch	Maus	Mensch	
<b>ACE-Hemmer (1, 2)</b>	> 50% (B)	> 50% (A)	> 50% (D)	> 100% (A)	Deutlich (D)	Deutlich (A)	Hämaturie <sup>a</sup>	
<b>AT<sub>1</sub>-Antagonist (3)</b>	> 50% (D)	> 50% (A)	25% (D)	40% (A)	Mittel (D)	Mittel (A)	Hämaturie <sup>a</sup>	
<b>CSE-Hemmer (4)</b>	> 25% (D)	> 30% (A)	25% (D)	30% (A)	Mittel (D)	Mittel (A)	Nephrotisches	
Vasopeptidaseinhibitor (5)	> 50% (D)	> 50% (A)	> 50% (D)	> 140% (A)	Deutlich (D)	Deutlich (A)	Hämaturie <sup>b</sup>	
TGF-β-Antagonist (6)	ND	Schwach (A)	ND	Schwach (A)	Deutlich (D)	Deutlich (A)	ND <sup>b</sup>	
Gentherapie (7, 8)	ND	> 90% (A)	ND	> 90% (A)	ND	ND	ND	
Stammzelltherapie (9)	ND	NS (A)	ND	NS (A)	ND	Mittel (A)	Nephrotisches Syndrom	
Endothelinrezeptor (10)	ND	> 30% (A)	ND	30% (A)	ND	Mittel (A)	Hämaturie	
Chemokinrezeptor (11)	ND	> 30% (A)	ND	30% (A)	ND	Mittel (A)	Nephrotisches Syndrom	
Kollagenrezeptor (12)	ND	> 30% (A)	ND	30% (A)	ND	Mittel (A)	Hämaturie	

<sup>a</sup> vor Beginn der Proteinurie

<sup>b</sup> Medikament noch nicht zugelassen

Literatur: (1) Adler et al. BMC Nephrol 2002;14:2; (2) Gross et al. Kidney Int 2003;63:438–46; (3) Gross et al. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1716–23; (4) Koepke et al. Kidney Int 2005;in press; (5) Gross et al. Kidney Int 2005;68:458–63; (6) Cosgrove et al. Am J Pathol 2000;157:1649–59; (7) Tryggvason et al. Kidney Int 1997;51:1493–9; (8) Heidret et al. Am J Pathol 2003;163:1633–44; (9) Ninichuk et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:submitted; (10) Licht et al. GfN 2005:abstract 2004; (11) Ninichuk et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:977–85; (12) Gross et al. GfN 2005:abstract

fekt der ACE-Hemmer, der sie von anderen Antihypertensiva unterscheidet. Diese nephroprotektive Wirkung ist entscheidend abhängig vom Zeitpunkt des Beginns der Therapie – je früher, desto besser. Für den AT<sub>1</sub>-Antagonisten und den HMG-CoA-Reductase-Inhibitor konnte ebenfalls eine – allerdings geringer ausgeprägte – nephroprotektive und antifibrotische Wirkung bei Alport-Mäusen nachgewiesen werden.

Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass entscheidende Schritte in der Pathogenese der progredienten Nierenfibrose der COL4A3-Knockout-Maus denen des humanen AS gleichen: fehlender Einbau der α3-, α4- und α5-Kette des Typ-IV-Kollagens, Aufspaltung und Verbreiterung der GBM, Podozytenaktivierung, periglomeruläre und tubulointerstitielle Matrixakkumulation, Akkumulation und Aktivierung von Fibroblasten, Regulierung beispielsweise über TGF-β und verschiedene Matrixmetalloproteinasen (MMPs). Damit deuten die Daten aus dem Tiermodell darauf hin, dass die präemptive Therapie mit Ramipril auch beim Menschen das Auftreten des Nierenversagens möglicherweise um Jahre bis Jahrzehnte hinauszögern könnte. Eine präemptive Therapie vor Auftreten einer großen Proteinurie erscheint bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wie dem AS anhand dieser Daten wichtig zu sein.

### Zukünftige Therapie der chronischen glomerulären und interstitiellen Nierenfibrose

Der derzeit in Phase-III-Studien getestete Vasopeptidaseinhibitor AVE7688 wies zusätzlich zum antifibrotischen Effekt des ACE-Hemmers eine ausgeprägte antiinflammatorische nephroprotektive Wirkung auf. Dies spiegelt sich in einem den ACE-Hemmer noch übertreffenden Überlebensvorteil selbst bei spätem Therapiebeginn wider [9].

Die Hemmung der Leukozytenadhäsion mit dem Chemokinrezeptorantagonisten BX471 bei den COL4A3<sup>-/-</sup>-Mäusen verzögerte signifikant das Fortschreiten der Nierenfibrose [10] und belegt, dass dieses Therapieprinzip in naher Zukunft auch beim Menschen mit chronischen Nie-

## FROM BENCH TO BEDSIDE

renerkrankungen erfolgreich eingesetzt werden könnte.

Das Alport-Tiermodell dient derzeit dazu, noch in der Entwicklungsphase befindliche Prinzipien wie Stammzelltherapie sowie Gabe von Endothelin- und Kollagenrezeptorantagonisten zu evaluieren. Diese Daten werden uns weitere Einblicke in die Möglichkeit der Prävention und Therapie von chronisch-progredienten Nierenerkrankungen ermöglichen. Der Verlust der Kollagenrezeptors DDR1 [11] verlangsamt den Verlauf der Nierenfibrose, so dass die Blockade von Kollagenrezeptoren möglicherweise ebenfalls eine Therapieoption bei chronisch-fibrosierenden Erkrankungen darstellen wird.

### Umsetzung der Versuchsergebnisse bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen

Nach der derzeitigen Datenlage empfehlen wir bei Kindern mit AS unter regelmäßiger kindernephrologischer Betreuung die Gabe von Ramipril ab dem Grundschulalter und noch vor Auftreten der Proteinurie. Ungewöhn-

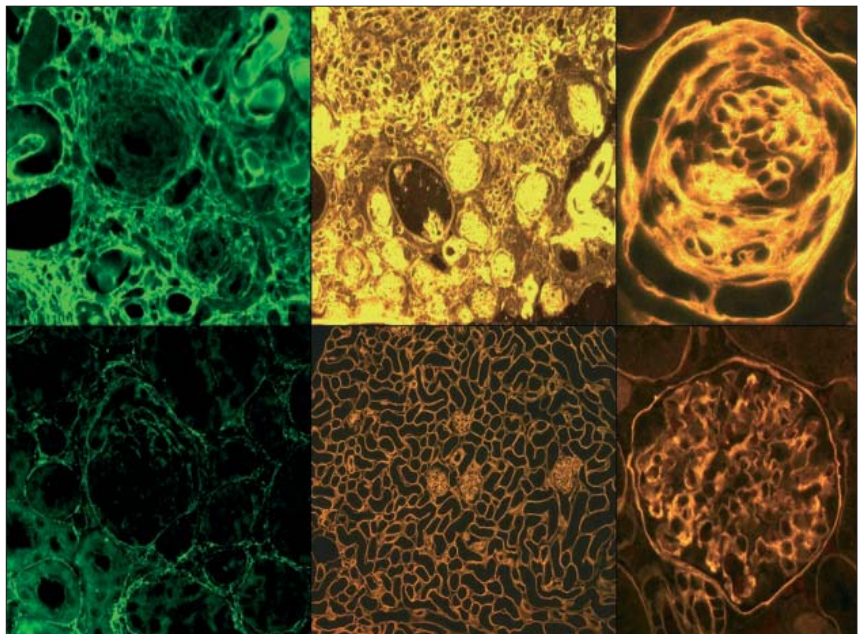


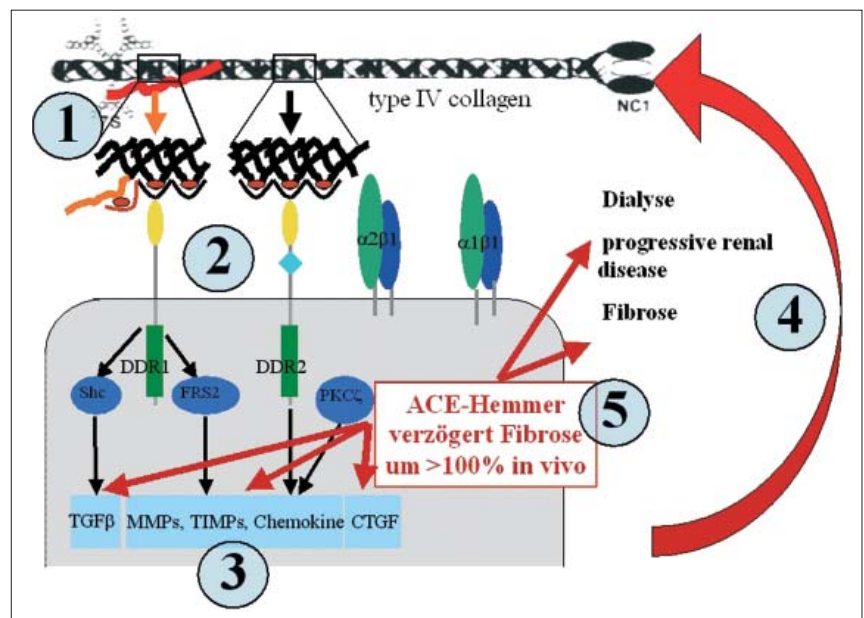
Abbildung 4. Nephroprotektion durch ACE-Hemmung beim Alport-Syndrom. Immunhistochemische Färbung gegen EHS-Laminin (Laminin 1, gelb-orange) und Fibronectin (grün) zeigt eine ausgeprägte Vermehrung extrazellulärer Matrix tubulointerstitiell und periglomerulär mit untergegangenen Nephronen in der Alport-Maus (oben). Eine nephroprotektive Therapie kann zwar den Gendefekt mit Verdickung und Aufsplitterung der GBM nicht verhindern (unten rechts), verhindert bzw. verzögert aber über Senkung der profibrotischen Faktoren TGF- $\beta$  und CTGF die tubulointerstitielle Fibrose deutlich (unten).

Abbildung 5. Entstehungsmechanismus der Nierenfibrose beim Alport-Syndrom (AS) und daraus resultierende Ansatzpunkte zur Nephroprotektion.

1. Typ-IV-Kollagen ist Hauptbestandteil der Basalmembranen. Mutationen in den  $\alpha 3$ - $\alpha 5$ -Ketten des Typ-IV-Kollagens verursachen das AS.

2. Die extrazelluläre Matrix der GBM tritt über Kollagenrezeptoren wie Discoidin-Domain-Rezeptor 1 bzw. 2 (DDR1/2) und  $\alpha 1\beta 1/\alpha 2\beta 1$ -Integrin mit ortständigen Zellen (Podozyten und Endothelzellen) in Kontakt. Die Rezeptoren erkennen die intakte Tripelhelix-Struktur des Typ-IV-Kollagens. Beim AS ist die Schwere des Phänotyps (Zeitpunkt des terminalen Nierenversagens) abhängig von der „Faltbarkeit“ der Tripelhelix-Struktur des Typ-IV-Kollagens. Entsprechend ist der Phänotyp abhängig von der Entfernung der Mutation zur NC1-Domäne, wo die Faltung der Tripelhelix reißverschlussartig beginnt [12].

3. Die ortständigen Zellen (Podozyten und Endothelzellen) nehmen den Kollagendefekt (rot) über ihre Typ-IV-Kollagen-Rezeptoren wahr. Das veränderte Rezeptorsignal (orange) führt zur Hochregulierung von profibrotischen Faktoren wie TGF- $\beta$  und CTGF sowie von verschiedenen Metalloproteinasen (wie



MMP2 und MMP9) und Chemokinen, mit denen die ortständigen Zellen versuchen, die defekte Basalmembran zu reparieren [7]. Die Reparationsversuche der Zellen sind frustan, da die Alport-Mutation die Bildung einer intakten Basalmembran verhindert.

4. Diese Faktoren führen sekundär zur Nephrosklerose und tubulointerstitiellen Fibrose (roter Pfeil), dem gemeinsamen Endpunkt fast aller chronischen Nierenerkrankungen.

5. Der ACE-Hemmer verlangsamt die zur terminalen Nierenfibrose führende Signalkaskade intrazellulär [6].

liche Nebenwirkungen sind bisher nicht aufgetreten. Alternativ kann ein AT<sub>1</sub>-Antagonist verabreicht werden, allerdings nur, wenn die Nebenwirkungen von Ramipril dies erfordern; er ist weniger wirksam. Bei großer Proteinurie mit Dyslipoproteinämie sollte aufgrund der antifibrotischen Eigenschaften zusätzlich die Gabe eines Statins erwogen werden (Tabelle 1).

Die Daten aus dem Tiermodell deuten darauf hin, dass auch beim Menschen die präemptive Therapie mit Ramipril die Nierenfibrose um mehrere Jahre oder gar Jahrzehnte hinauszögern kann. Die Therapiedaten beim Menschen werden in unserem Zentrum derzeit gesammelt. Der lange Krankheitsverlauf bei chronisch-progressiven Nierenerkrankungen bedingt, dass erst in mehreren Jahren harte Endpunktdaten (Verzögerung des Dialysebeginns) vorliegen werden. Hierzu bietet die Medizinische Klinik I, Kliniken der Stadt Köln (Prof. Dr. M. Weber), in Kooperation mit der Kinderneurologie der Universität zu Köln (Prof. Dr. D. Michalk) betroffenen Alport-Familien eine Sprechstunde an (Kontakt per E-Mail: [oliver.gross@uni-koeln.de](mailto:oliver.gross@uni-koeln.de)). Die molekulargenetische Diagnostik erfolgt professionell in einem Untersuchungszeitraum von 6–8 Wochen (Einzelheiten unter [www.alport.de](http://www.alport.de) oder [www.moldiag.de](http://www.moldiag.de)).

#### Ausblick

Die Erforschung des AS ist ein ausgezeichnetes Beispiel für eine Interaktion zwischen klinischer und zell- bzw. molekularbiologischer Forschung.

Nach der Entdeckung des Alport-Gens 1989 wurden zunächst zahlreiche Familien in Europa molekulargenetisch und klinisch charakterisiert, so dass wichtige Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp erkannt werden konnten (Abbildung 3) [4, 12]. Die Frage nach der Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz blieb jedoch unbeantwortet. Zurück im Labor war die Etablierung der Alport-Knockout-Maus hilfreich, einzelne Schritte in der Pathogenese aufzuklären. So scheinen die ortsständigen glomerulären Zellen die defekte Matrix über ihre Zell-Matrix-Rezeptoren erkennen zu können und durch Synthese von neuer Matrix zu versuchen, den Defekt beim AS zu reparieren. Aber – sorry – aufgrund der Mutation im COL4A3/4/5-Gen entsteht eine defekte Matrix (Abbildung 5). An diesem Zeitrastermodell des AS konnten dann erstmals therapeutische Interventionen mit harten Endpunkten (Tod am Nierenversagen) vorgenommen werden, die in den letzten Monaten und Jahren dann zurück in die Klinik übernommen wurden.

From bedside to bench and back to bedside again!

#### Literatur

1. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927;1:504–6.
2. Flintner FA, Cameron JS, Chantler C, et al. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988;ii:1005–7.
3. Gross O, Netzer K-O, Lambrecht R, et al. Novel COL4A4 splice defect and in-frame deletion in a large family as a genetic link between benign familial hematuria and autosomal Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1122–7.
4. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in females belonging to 195 families. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2603–10.

5. Cosgrove D, Meehan DT, Grunkemeyer JA, et al. Collagen COL4A3 knockout: a mouse model for autosomal Alport syndrome. *Genes Dev* 1996;10:2981–92.
6. Gross O, Beirowski B, Koepke M-L, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int* 2003;63:438–46.
7. Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke M-L, et al. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE-inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1716–23.
8. Koepke M-L, Gross O, Schulze-Lohoff E, et al. Antifibrotic effect of the HMG-CoA-reductase inhibitor cerivastatin in a mouse model of progressive renal fibrosis. *Kidney Int* 2005;in press.
9. Gross O, Koepke M-L, Beirowski B, et al. Nephroprotection by antifibrotic and anti-inflammatory effects of the vasopeptidase inhibitor AVE7688. *Kidney Int* 2005;68:456–63.
10. Ninichuk V, Gross O, Reichel C, et al. Delayed chemokine receptor CCR-1 blockade prolongs survival in collagen4A3-deficient mice with Alport disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:977–85.
11. Gross O, Beirowski B, Addicks K, et al. Renal phenotype of discoidin domain receptor 1 knockout mice: localized thickening of glomerular basement membrane causing focal loss of slit-membrane and proteinuria. *Kidney Int* 2004;66:102–11.
12. Gross O, Netzer K-O, Lambrecht R, et al. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on genetic counseling. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17:1218–27.

#### Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. Oliver Gross, FASN  
Medizinische Klinik I  
Kliniken der Stadt Köln gGmbH  
Krankenhaus Merheim  
Medizinische Fakultät  
der Universität zu Köln  
Ostmerheimer Straße 200  
51109 Köln  
Telefon (+49/221) 8907-3200  
Fax -3335  
E-Mail: [oliver.gross@uni-koeln.de](mailto:oliver.gross@uni-koeln.de)