

5. Zusammenfassung

Von den 50 untersuchten männlichen ACI/Seg-Ratten zeigten 6 Tiere eine unilaterale renale Agenesie (5 Tiere auf der rechten und 1 Tier auf der linken Seite) und 1 Tier eine Hydronephrose auf der linken Seite. Die Hoden waren bei den Tieren mit renaler Agenesie ipsilateral atrophisch und die Samenblasendrüsen hypoplastisch verändert. Die Ratte mit der Hydronephrose zeigte dagegen keine genitalen Veränderungen. Die für die ACI/Seg-Ratten charakteristischen Prostata-Adenokarzinome konnten in keinem der untersuchten Tiere nachgewiesen werden. Ob die fehlenden Veränderungen des Chromosom 4, die bei der Ratte in Verbindung mit Tumore in der Prostata auftreten, oder Umwelteinflüsse die Ursache dafür sind, bleibt an dieser Stelle ungeklärt. Die ACI x Wistar-Ratten (50 Tiere) wiesen keine urogenitalen Veränderungen auf. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß bei den ACI-Ratten - anders als Morgan (1953) vermutete - die urogenitalen Veränderungen polygenetisch und intermediär vererbt werden.

Die urogenitalen Veränderungen der ACI-Ratte wurden dem Krankheitsbild der Hereditären Renalen Adysplasie (HRA) des Menschen gegenübergestellt. Dieser Vergleich hat ergeben, daß phänotypisch zwischen den beiden Krankheitsbildern große Übereinstimmungen bestehen. Daraufhin wurde überprüft, ob die bei bis zu 30 % der Karyotypen der betroffenen ACI/Seg-Ratten auftretende Trisomie des Chromosom 8 der Trisomie des Chromosom 7, welche bei Patienten mit der HRA gefunden wurde, entspricht. Die vergleichende Genkartierung und die Bandenhomologien zwischen Maus, Ratte und Mensch haben ergeben, daß zwischen dem humanen Chromosom 7 und dem Rattenchromosom 8 keinerlei Homologien bestehen. Die Vermutung, daß neben den phänotypischen Homologien zwischen der ACI-Ratte und der HRA auch genotypische Übereinstimmungen bestehen, konnte somit nicht bestätigt werden. Die ACI/Seg-Ratte kann deswegen nur eingeschränkt als Tiermodell für die HRA des Menschen gelten. Homologien bestehen dagegen zwischen den humanen Chromosomen 3,6,11,15 und 19 und dem Rattenchromosom 8. Duplikationen dieser Chromosomenabschnitte gehen unter anderem mit urogenitalen Veränderungen einher. Der Abschnitt des humanen Chromosoms 15, der Homologien zu dem Rattenchromosom 8 besitzt, enthält zudem den LD-Lokus, dessen Homolog bei der Maus u. a. für die Entwicklung der urogenitalen Organe von Bedeutung ist. Dies läßt vermuten, daß die Trisomie des Chromosom 8 für die urogenitalen Veränderungen der ACI-Ratte verantwortlich ist.

Aufgrund der Ergebnisse der computerunterstützten Chromatinanalyse, bei der nach Feulgen gefärbte Zellen mit einem Mikrophotodensitometer ausgewertet wurden, konnten die Zellen der Tiere mit urogenitalen Veränderungen deutlich von denen der Tiere ohne urogenitale Veränderungen unterschieden werden. Zellen der Tiere mit urogenitalen Veränderungen zeigten eine signifikant höhere optische Dichte als die Zellen der Tiere ohne urogenitale Veränderungen. Ob diese Erhöhung auf die Trisomie des Chromosom 8 in bis zu 30% der untersuchten Zellen zurückzuführen ist, oder ob der höhere Anteil an tetraploiden Zellen der Grund dafür ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

Margit Kneidl

Cytogenetical investigations of the ACI-rat in connection with urogenital malformations

6. Summary

In this studies 50 male ACI-Seg-rats were histo-pathologically examined. Six animals showed renal agenesis (5 animals on the right and 1 animal on the left side) and 1 animal showed hydronephrosis on the left side. The animals with a missing kidney also had ipsilateral a combination of atrophic testis and hypoplastic seminal gland. The animal with hydronephrosis had no genital malformations. Prostate adenocarcinomes, characteristic for the ACI/Seg-rat, were not found in the examined animals. Whether the missing anomalies of chromosome 4, normally associated with tumors in the prostate in rats, or enviromental factors are responsible for the absence of prostate malformation is unknown. In the 50 offsprings of the ACI- x Wistar-rat breeding no urogenital malformation were found. These results suggest that, in contrast to the report of Morgan (1953), the urogenital malformations are polymorphically and intermediatly inherited.

Comparison of the urogenital malformations in the ACI/Seg-rat and the symptomes of the Hereditary Renal Adysplasia (HRA) revealed a great homology with regard to the phenotypic symptomes. Therefore it was analysed whether the trisomy 8 (in 30 %) in the ACI-rat is comparable to the trisomy 7 found in cells of HRA patients. Comparative gene mapping and banding homologies showed that there is no homology between chromosome 8 in the rat and chromosome 7 in human. Therefore the assumption that there is a similar genetic basis for the urogenital malformations in the ACI/Seg-rat and HRA in humans could not be confirmed. In this sence the ACI-rat is only of limited value an animal model for HRA. Comperative gene mapping and banding homologies showed that there are homologies between rat chromosome 8 and certain segments of the human chromosomes 3,6,11,15 and 19, whose duplication are associated with urogenital malformations. One of these segments of human chromosome 15 includes the LD-locus, whose homolog in the mouse plays an important role in the development of the urogenital organs. It is proposed that there is a relation between trisomy 8 in the examined ACI-rats and the urogenital malformations.

The results of the computer-assisted chromatin analysis by using Feulgen staining and microphotodensitometer showed that there is a difference between the cells of animals with or without urogenital malformations. Cells of animals with urogenital malformation had a higher optical density than those of animals without urogenital abnormalities. Whether the trisomy 8 in 30 % of the cells is responsible for this high optical density or it is due to the higher percentage of tetraploid cells requires further investigations.