



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Charakterisierung glomerulärer morphometrischer Parameter und Expressionsprofile im Verlaufe der Albuminurie in der transgenen Ratte TGR(Neph-hAT1)185

Autor: Laura de Boni
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Transgene Männchen des Rattenmodells TGR(Neph-hAT1)185 entwickeln aufgrund einer AT1-Rezeptor-Überexpression auf Podozyten blutdruckunabhängig eine Albuminurie und später eine Glomerulosklerose, die letztendlich zum Nierenversagen führt. Mit diesem Tiermodell konnte erstmals *in vivo* gezeigt werden, dass Podozyten ein direktes Ziel für Ang-II-Wirkungen sind und Ang-II-induzierte Podozytenschäden zum Nierenversagen führen können. In der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, dass männliche TGR, im Gegensatz zu weiblichen bis zum Alter von 35 Wochen eine schwere Albuminurie entwickeln. Gleichzeitig nimmt die Größe des glomerulären Kapillarkonvolutes (GTV) zu, die Podozytendichte ab und es treten glomerulosklerotische Schäden auf. Die glomeruläre Hypertrophie und reduzierte Podozytendichte korrelieren eng mit dem Beginn der Albuminurie, sind unabhängig vom Blutdruck und keine Spätfolge der Nierenschädigung. Eine Blockade des RAS mit ACE-Inhibitoren oder ARB verhindert die Entwicklung der Albuminurie und glomerulären Schäden in den männlichen TGR. Zusätzlich zur podozytären AT1-Rezeptorüberexpression identifizierten wir Testosteron und altersbedingte Veränderungen als notwendige Kofaktoren für die Entwicklung des Phänotyps. Eine Androgenrezeptorblockade mit Flutamid hemmt in männlichen TGR die Albuminurie zu 95 % und reduziert die glomerulären Läsionen. Eine kontinuierliche Applikation von Testosteron in ovariektomierten weiblichen TGR und Wildtyp-Ratten (WT) induziert im Alter von 16 Wochen in den TGR, jedoch nicht in WT, eine ausgeprägte Albuminurie, die ähnlich wie in männlichen TGR verläuft. Werden juvenile männliche TGR und WT einer Ang-II-Belastung und Hypertonie ausgesetzt, verläuft die so induzierte Albuminurie transgen unabhängig vergleichbar und ist nicht mit Veränderungen im GTV und der Podozytendichte assoziiert. Das glomeruläre Expressionsprofil im Verlauf der Albuminurie in den TGR zeigt, dass die Expression von podozytenspezifischen Genen (CD2AP, VEGF, WT-1 und α -Tubulin) in 35 Wochen alten TGR, jedoch nicht in jungen TGR, herunterreguliert ist. Interessanterweise scheint die glomeruläre Angiotensinogenexpression unter Testosteroneinfluss zu stehen, da die Flutamidbehandlung in TGR-Männchen dessen Expression reduzierte und die Testosteronbehandlung in TGR- und WT-Weibchen die Angiotensinogenexpression erhöhte. Gleichzeitig war die Expression des Ang-II abbauenden ACE2 in 16 Wochen alten männlichen TGR signifikant niedriger als in WT. Wir schlussfolgern daher, dass in Folge des wachsenden Testosteroneinflusses während der männlichen Entwicklung die glomeruläre Angiotensinogenexpression und somit auch Ang-II-Bildung steigt. Eine gleichzeitig transgen bedingte erniedrigte ACE2-Expression und somit ein reduzierter Ang-II-Abbau in den TGR würde folglich in den TGR-Männchen und testosteronbehandelten TGR-Weibchen eine im Vergleich zu WT erhöhte glomeruläre Ang-II-Konzentration zur Folge haben. Diese erhöhte glomeruläre Ang-II-Konzentration könnte letztendlich in Kombination mit der hohen podozytären AT1-Rezeptordichte spezifisch in den männlichen und testosteronbehandelten weiblichen TGR zu den beobachteten Podozytenschäden sowie zur Albuminurie und letztendlich zur Entwicklung einer Glomerulosklerose und eines Nierenversagens führen.