



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

**Charakterisierung der Nierenfunktion von transgenen Ratten, die podozytär die Angiotensin-II-Rezeptorsubtypen AT1 und AT2 überexprimieren – unter normo- und hypertensiven Bedingungen**

Autor: Claudia Kirst  
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung  
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Die Funktion der glomerulären Filtrationsbarriere wird maßgeblich durch das systemische und lokale Renin-Angiotensin-System (RAS) reguliert. Am Modell der TGR(Neph-hAT1R) konnte erstmalig *in vivo* gezeigt werden, dass Angiotensin II (Ang II) mittels seines AT1-Rezeptors (AT1R) direkt Podozytenschäden induzieren kann, die in einer fokal-segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) und letztendlich in einem Nierenversagen resultieren. Obwohl der transgene AT1R bereits embryonal in den Podozyten hoch exprimiert wird, entwickelt die TGR(Neph-hAT1R) erst im Alter von ca. 3 Monaten eine langsam progrediente Albuminurie. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten mögliche Kofaktoren ermittelt werden, die zur Entwicklung der phänotypisch relevanten Nierenschäden notwendig sind.

Durch Einkreuzen einer zweiten transgenen Rattenlinie, der TGR(CXmAT2R), konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche renale Überexpression des AT2R zu einer Abmilderung des Phänotyps der TGR(Neph-hAT1R) führt. Am Podozyten selbst wirkt der zusätzliche AT2R vermutlich direkt antagonistisch. Histologisch konnte dies bestätigt werden: Bei den AT1R+AT2R-transgenen Tieren waren geringere Schäden im Bereich der Glomeruli feststellbar als bei den ausschließlich AT1R-transgenen Tieren. Ergänzend zu den Vorgängen an der glomerulären Filtrationsbarriere wurde die Albuminurie wahrscheinlich durch eine auch proximal-tubulär stattfindende Überexpression des AT2R weiter reduziert: Dass der AT2R dort eine Rückresorption von Albumin vermittelt, wurde bereits von anderen Autoren belegt.

Ein systemischer Bluthochdruck bzw. ein gesteigertes, glomeruläres Ang-II-Angebot beeinflusst den Nierenphänotyp der TGR(Neph-hAT1R) hingegen nicht. Die beiden Stimuli wurden durch Einkreuzen einer dritten transgenen Rattenlinie erreicht. Diese TGR(Cyp1a1Ren2) entwickelt induzierbar einen Renin-bedingten Bluthochdruck, der von einem ebenfalls systemisch stark erhöhten Ang-II-Spiegel begleitet wird. Für diese Konstellation konnte auch gezeigt werden, dass durch die zusätzliche renale AT2R-Überexpression der Phänotyp beeinflusst wird: Die Albuminurie wurde erstaunlicherweise verstärkt. Eine mögliche Erklärung hierfür ergab die histologische Auswertung: Sie zeigte dilatierte Gefäße im Bereich der Glomeruli der AT2R-transgenen Tiere. Dass der AT2R vasodilatierend wirkt, ist hinlänglich bekannt. Durch die Erweiterung der Vasa afferentes und efferentes kam es vermutlich zu einer Steigerung des intraglomerulären Drucks, der die glomeruläre Filtrationsbarriere zusätzlich zu den AT1R-bedingten Läsionen beeinträchtigte. In der vorliegenden Arbeit konnte somit die intraglomeruläre Drucksteigerung als Kofaktor für die Progression des Phänotyps der TGR(Neph-hAT1R) ermittelt werden.

Parallel zu den beschriebenen Erkenntnissen in Bezug auf die TGR(Neph-hAT1R) wurde im Rahmen der Versuche der vorliegenden Arbeit erstmalig gezeigt, dass die Nierenfunktion der TGR(CXmAT2R) per se unter normotensiven Bedingungen unbeeinträchtigt ist. Die renale Überexpression des AT2R führte dabei zu keinen Veränderungen. Allerdings fielen bei der TGR vom 1. Lebensmonat an signifikant erhöhte Plasma-Harnstoff-Werte auf, deren Ursprung jedoch wahrscheinlich nicht in der renalen Überexpression des Transgens liegt. Vielmehr werden sie vermutlich prärenal durch einen erhöhten Proteinkatabolismus bedingt, der durch die bewiesenermaßen auch in zahlreichen anderen Organen und Gewebearten stattfindende Expression des transgenen AT2R verursacht sein könnte. Zukünftige Untersuchungen hierzu müssen die genauen Mechanismen und Zusammenhänge noch klären.