



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluß der konstitutiven Überexpression von Endothelin-1 auf
Blutdruck, Nierenfunktion und Nierenmorphologie: Phänotypische
Charakterisierung eines neuen human Endothelin-1 transgenen
Mausmodells**

Autor: Volker Burst
Einrichtung: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Rohmeiß

Seit ihrer Entdeckung im Jahr 1988 wurde durch zahlreiche Untersuchungen die vielfältige biologische Bedeutung der Endothelin (ET)-Isopeptide deutlich. Als potentestes vasokonstriktorisches Peptid rückte zunächst vor allem ET-1 in den Mittelpunkt des Interesses der Hypertonusforschung. Wie man in der Folge erkannte, besitzt ET-1 darüber hinaus noch andere weitreichende Eigenschaften. So konnte gezeigt werden, daß das Endothelinsystem an den strukturellen Umbauvorgängen, die zur chronischen Niereninsuffizienz führen, beteiligt zu sein scheint. Inwiefern ET-1 dabei ein kausaler Faktor ist, war bislang unklar. Um diese Zusammenhänge näher zu beleuchten, sind gentechnisch veränderte Tiermodelle von besonderem Interesse.

Ziel des Projektes war es, zu untersuchen, ob die Überexpression von ET-1 in einem human ET-1 transgenen Mausmodell zu hämodynamischen Veränderungen im Sinne eines Einflusses auf den Blutdruck führt, und ob es zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Niere kommt.

In die Untersuchung wurden 3 und 14 Monate alte männliche, heterozygote ET-1 transgene Mäuse eingeschlossen. Vor allem in Niere und Gefäßen konnte eine ET-1 Überexpression mit erhöhten ET-1-Gewebespiegeln nachgewiesen werden. Beide heterozygot transgenen Linien zeigten keinen relevant veränderten Blutdruck, insbesondere keinen arteriellen Hypertonus, auch nicht nach Auftreten einer deutlichen Nierenfunktionseinschränkung. Eine fehlende ET-1-Expression in den Gefäßen konnte durch in situ-Hybridisierung ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kam es als Folge der ET-1 Überexpression zu einer Mediahypertrophie der Aorta und der intrarenalen Arterien. Hieraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß eine chronische ET-1-Exposition nicht zur Ausbildung eines arteriellen Hypertonus führt. Damit in Übereinstimmung stehen die Ergebnisse von Untersuchungen an ET-1 knock out Mäusen, bei denen es trotz einer geringeren Expression von ET-1 zu einer Erhöhung des Blutdrucks kommt.

Histologisch zeigte sich das Bild einer ausgeprägten interstitiellen Fibrose und einer Glomerulosklerose, einhergehend mit der Ausbildung von zahlreichen Nierenzysten. Dabei kam es zu einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion. Es ist bekannt, daß ET-1 einen wachstumsfördernden Einfluß auf Glomerulus- und Tubuluszellen besitzt. Weiterhin ist bekannt, daß die gesteigerte Proliferation eben dieser Zelltypen ein initiales Ereignis bei der Entwicklung einer interstitiellen Fibrose darstellt. Somit läßt sich die hier beobachtete Entwicklung einer Fibrose als Folge der bestehenden ET-1 Überexpression erklären.

Da sich auch in der Kontrollgruppe in geringem Maße Nierenzysten fanden, liegt die Vermutung nahe, daß ET-1 ein Cofaktor in der Zystogenese darstellt. Ähnliche Schlußfolgerungen ergeben sich aus Studien an Patienten, die an polyzystischer Nierendegeneration leiden.

Weiterhin ergab sich bei den 14 Monate alten Mäusen eine gesteigerte Apoptoserate bei normaler Proliferationsrate. Ein solches Ungleichgewicht wird auch in der Pathogenese der autosomal dominanten Form der polyzystischen Nierendegeneration, die ebenfalls durch Zystenbildung und interstitielle Fibrose charakterisiert ist, als ursächlich für die strukturellen Veränderungen angesehen. Darüberhinaus weiß man, daß bei dieser Erkrankung die ET-1 Gewebespiegel in der Niere stark erhöht sind. Ob und in welcher Weise ET-1 die Apoptose und die Proliferation direkt beeinflusst, bleibt zur Zeit noch unklar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß uns mit der human ET-1 transgenen Maus ein monogenetisches Tiermodell zur ET-1 induzierten progredienten chronischen Niereninsuffizienz zur

Verfügung steht, bei dem unabhängig vom Blutdruck strukturelle Umbauvorgänge im Sinne einer interstitiellen Fibrose und Zystenbildung als direkte oder indirekte Folge der ET-1-Überexpression eine zentrale Rolle spielen.