



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

**Veränderungen der löslichen Guanylylcyclase in transgen
hypertensiven TGR(mREN2)27- und spontan diabetischen Goto-
Kakizaki-Ratten**

Autor: Kerstin Jacke
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Die Aktivität der löslichen Guanylylcyclase (sGC) wurde in Geweben transgen hypertensiver TGR(mREN2)27-Ratten (TGR) und spontan diabetischer Goto-Kakizaki-Ratten (GK) in 3 Altersstufen untersucht. Die in glatten Gefäßmuskelzellen lokalisierte sGC katalysiert die Bildung des vasodilatierenden cGMP, und ist damit entscheidend an der Blutdruckregulation beteiligt. Anhand der Tiermodelle wurde geprüft, ob bei der Hypertonie und dem Diabetes mellitus Typ II Veränderungen der sGC vorliegen.

Die basale, die NO- und Protoporphyrin IX-stimulierte vaskuläre sGC-Aktivität war bei 12 und 20 Wochen alten TGR vermindert, dagegen bei 4 Wochen alten prähypertensiven Tieren unverändert. Die achtwöchige Hemmung des überaktiven Renin-Angiotensin-Systems durch den ACE-Hemmer Enalapril normalisierte die reduzierte sGC-Aktivität annähernd bis auf die Werte der normotensiven Kontrollen. Die alleinige Blutdrucksenkung mit dem Ca²⁺-Kanal-Blocker Amlodipin bewirkte eine geringere Anhebung der NO-Stimulierbarkeit. Die Verteilung der sGC-Untereinheiten mRNA (RT-PCR) war bei beiden Stämmen gleich, die sGC-Proteinmenge (Western Blot) war in TGR-Aorten vermindert. Die Daten zeigen eine reduzierte sGC-Aktivität der transgenen Tiere. Diese basiert auf einer verminderten Enzymexpression und nicht auf einem Mißverhältnis von sGC-Menge zu Strukturproteinen, das durch einen Angiotensin II-bedingten Anstieg von Strukturproteinen in TGR-Aorten verursacht sein könnte. Das Alter, die Krankheitsdauer und das überaktive Renin-Angiotensin-System beeinflussten die sGC-Aktivität der TGR-Ratten.

Die GK wiesen in allen 3 Altersstufen eine reduzierte NO-Stimulierbarkeit der vaskulären sGC auf. Die basale und die Protoporphyrin IX-stimulierte sGC-Aktivität blieb bei den 5, 15 und 30 Wochen alten Tieren unverändert. In der Niere war die basale und NO-stimulierte sGC-Aktivität dagegen erst bei 30 Wochen alten GK reduziert. Sowohl in der Aorta als auch in der Niere war die sGC-Proteinexpression 30 Wochen alter GK und Kontrollratten vergleichbar. Wahrscheinlich führte bei GK die Hyperglykämie zu erhöhtem oxidativen Streß, dieser zur Oxidation des Häm-Eisen(II), und schließlich zur reduzierten NO-Stimulierbarkeit der sGC.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei der Hypertonie und beim Typ II-Diabetes sGC-Veränderungen vorliegen. Bei der Hypertonie basiert die reduzierte sGC-Aktivität auf einer „Down-Regulierung“ der sGC-Proteinexpression, beim Typ II-Diabetes führte die Hyperglykämie zur verminderten NO-Antwort der sGC. Möglicherweise tragen diese sGC-Veränderungen zum kardiovaskulären Risiko der beiden Erkrankungen bei.