



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

Expression vaskulärer Angiotensin II-Rezeptoren in transgen-hypertensiven Ratten: Beeinflussung durch zirkadiane Phasenlage, Angiotensin II und antihypertensive Therapie

Autor: Thomas Rueff
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

In der vorliegenden Arbeit wurde die vaskuläre Angiotensin II-Rezeptor-Expression von normotensiven Sprague-Dawley-Ratten (SDR) und transgen-hypertensiven TGR(mRen2)27-Ratten (TGR) unter verschiedenen Bedingungen untersucht. TGR werden als Hypertonie-Modell angesehen werden, bei dem eine Störung des Renin-Angiotensin-Systems ursächlich ist. Die vorliegende Arbeit untersuchte qualitativ und quantitativ mittels RT-PCR die mRNA der Rezeptor-Subtypen AT_{1a}, AT_{1b} und AT₂ in Gewebeproben von Aorta abdominalis, A. mesenterica superior und A. renalis. Die Arbeit gliederte sich in zwei Abschnitte mit unterschiedlichen Schwerpunkten und Fragestellungen. Im ersten Abschnitt waren generelle Expressionsunterschiede zwischen SDR und TGR von Interesse. Weiterhin wurde untersucht, ob sich die Tag-/Nacht-Blutdruckprofile auch auf transkriptioneller Ebene widerspiegeln und ob unterschiedliche Expressionsmuster in den einzelnen Gefäßregionen vorliegen. Hierzu wurden unbehandelten, 11-13 Wochen alten SDR und TGR die genannten Gewebe entweder zur Tageszeit (je n=5) oder zur Nachtzeit (je n=5) entnommen. In allen Geweben wurde jeder Rezeptor nachgewiesen und in Übereinstimmung mit anderen Studien dominierte AT_{1a}. Die bei TGR verminderte Expression der AT_{1b}- und AT₂-Rezeptoren bei identischer AT_{1a}-Expression deutet auf unterschiedliche Regulationsmechanismen bei den einzelnen Rezeptoren hin. In Verbindung mit anderen Studien, die eine verminderte AT₁-Rezeptor-Dichte bei TGR belegen konnten, zeigt dies, daß die Downregulation posttranskriptionell geschieht. Tageszeitliche Transkriptionsdifferenzen wurden nicht nachgewiesen, und auch die einzelnen Gefäßregionen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Im zweiten Abschnitt wurde die Auswirkung einer pharmakologischen Therapie der Hypertonie bei TGR auf die Transkription der Rezeptoren untersucht. TGR wurden im Alter von 11 Wochen in drei Gruppen (je n=8) mit vergleichbaren Blutdruckwerten eingeteilt. Während der 8-wöchigen Therapie wurde die erste Gruppe mit dem Kalzium-Kanalblocker Amlodipin behandelt, die zweite mit dem ACE-Hemmer Enalapril und die dritte Gruppe blieb zur Kontrolle unbehandelt. Als zusätzlicher Vergleich diente eine altersentsprechende SDR-Gruppe (n=8). Die telemetrische Blutdruckmessung ermöglichte es die Medikamentendosis so zu wählen, daß in beiden Verumgruppen vergleichbare Blutdruckwerte vorlagen. Am Studienende wurde zudem die Plasmakonzentration von Angiotensin II bestimmt. Wiederum wurde jeder Subtyp in sämtlichen Gewebeproben nachgewiesen und AT_{1a} zeigte die stärkste Expression. Die Pharmakotherapie hatte keinen Einfluß auf die Gen-Expression der Rezeptoren. Da Amlodipin zu einem starken reflektorischen Anstieg der Angiotensin II-Konzentration führte, während Enalapril die Plasmakonzentration leicht verminderte, kann ein unterschiedlicher Einfluß auf die Angiotensin II-Rezeptor-Regulation vermutet werden. Eine derartige Regulierung müßte dann jedoch wiederum posttranskriptionell stattfinden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind somit Hinweise darauf, daß die einzelnen Rezeptor-Subtypen unterschiedlich reguliert werden, daß Angiotensin II hauptsächlich posttranskriptionell auf die Rezeptor-Expression einwirkt und posttranskriptionelle Mechanismen von größerer Bedeutung für die Regulation des Subtyps AT_{1a} sind, als Veränderungen auf der Ebene der Transkription.