



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

**Der Effekt von Carnosinase 1 auf die diabetische Nephropathie und die Identifikation eines Carnosinase 1 - Inhibitors**

Autor: Jiedong Qiu  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Krämer

Ein mit einer niedrigen Carnosinase 1 (CN1)-Konzentration assoziierter Genotyp ist gleichzeitig mit einer Protektion vor der diabetischen Nephropathie (DN) assoziiert. Jedoch fehlen weitere direkte Hinweise auf einen Effekt von CN1 im Blut auf die DN. Da Mäuse keine CN1 im Blut besitzen, haben wir humane CN1 (hCN1)-transgene BTBR<sup>Ob/Ob</sup>-Mäuse, welche einen DN-ähnlichen Phänotyp entwickeln, generiert. Das Ziel war, zu untersuchen, inwieweit das Vorhandensein von CN1 im Blut die renale Pathologie beeinflusst und ob bzw. wie es das renale Transkriptom verändert. Darüber hinaus suchten wir in einer Kleinmolekül-Bibliothek mit 6080 Substanzen nach einem Inhibitor für die humane CN1.

Im ersten Teil dieser Arbeit zeigten hCN1-transgene (TG) Mäuse niedrigere Konzentrationen an Carnosin sowohl im Blut als auch im Nierengewebe. In BTBR<sup>Ob/Ob</sup>-Mäusen führte hCN1 zu signifikant höheren Werten von glykosyliertem Hämoglobin, Glukosurie, Proteinurie und Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin ( $p < 0,05$ ). Der glomeruläre Tuft war signifikant vergrößert und es gab einen Trend zu größeren Glomeruli ( $p = 0,08$ ). Die Verschlimmerung der DN wurde außerdem von Veränderungen im renalen Transkriptom begleitet. Die in Anwesenheit von hCN1 veränderten Gene in der Niere wie Claudin-1, Thrombospondin, Nephronectin und Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha könnten im Einklang mit der Literatur die Verschlimmerung des DN-Phänotyps vermittelt haben. Im zweiten Teil dieser Arbeit konnten wir SAN9812, von uns Carnostatin genannt, in einer Bibliothek mit 6080 Substanzen als einen potenten Inhibitor ( $IC_{50} = 18$  nM) von CN1 identifizieren. In weiteren Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Experimenten zeigte sich Carnostatin als kompetitiver ( $K_i = 11$  nM) und in einem Panel von 33 verschiedenen Rezeptoren, Kanälen etc. als selektiver Inhibitor. Eine gleichzeitige Administration von Carnosin und Carnostatin konnte die Carnosinkonzentration in der Niere auf das 100-Fache im Vergleich zu Kontrollen erhöhen.

Zusammengefasst zeigen wir erste direkte Hinweise, dass Carnosinase 1 im Blut über die Depletion von Carnosin Organe wie die Niere anfälliger für die durch Hyperglykämie induzierten Schäden machen und dadurch die diabetische Nephropathie negativ beeinflussen kann. Außerdem haben wir mit einer neuen Hochdurchsatz-Methode einen potenten und hochselektiven CN1-Enzyminhibitor gefunden, der in-vivo in hCN1-TG Mäusen die CN1-Aktivität substantiell über längere Zeit hemmen und eine potentiell neue Therapie für DN darstellen kann.