

Kerstin Ratzlaff

Dr. med.

Der Einfluß von Retinoiden bei Angiotensin II-bedingter Hypertonie im Tiermodell

Geboren am 10.11.1975 in Heidelberg

Reifeprüfung am 27.06.1995 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis SS 2003

Physikum am 25.03.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Parma (Italien, ERASMUS-Stipendium)

Staatsexamen am 16.06.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. E. Ritz

Retinoide besitzen ausgeprägte antiproliferative und anti-inflammatorische Eigenschaften, wobei sie ihre Wirkungen über die Beeinflussung der Transkription spezifischer Wachstums- und Entzündungsfaktoren und weiterer Genprodukte entfalten. Unter diese Faktoren fallen auch die Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), mit Angiotensin II (Ang II) als seinem Effektorpeptid. Während vor allem die antiproliferativen Eigenschaften der Retinoide bekannt sind und klinisch genutzt werden, ist hinsichtlich der Wirkungen auf das RAS wenig bekannt. Da sich in ersten in vitro als auch in vivo Studien eine Interaktion von Retinoiden mit dem RAS bestätigte, sollte mit der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob in vivo ein Ang II-abhängiger Bluthochdruck und dessen Wirkungen auf den Organismus durch Retinoide beeinflusst werden, und inwiefern dies auf Auswirkungen auf Parameter des RAS zurückzuführen ist.

Dafür wurden im ersten Teil dieser Arbeit die Wirkungen des Retinoids Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) in hoher, mittlerer und niedriger Dosis auf den durch chronische Ang II-Infusion

erzeugten Bluthochdruck im Tiermodell untersucht. Dabei entsprach die niedrige Dosis Isotretinoin der der auch beim Menschen üblicherweise eingesetzten Dosis (1mg/kg KG). Unter der Retinoidtherapie zeigte sich bei allen eingesetzten Dosen eine signifikante Verminderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zu den Kontrolltieren, bei denen die Retinoidwirkung im wesentlichen ohne Effekt blieb. Dabei erreichten die drei verwendeten Dosen Isotretinoin jeweils fast das gleiche Ausmaß der Blutdrucksenkung. Gleichermäßen zeigte sich in den mit Retinoiden behandelten Ang II-infundierten Tieren eine deutlich geringere linksventrikuläre Masse. Die durch Ang II-Infusion bedingte erhöhte Aldosteronausscheidung im Urin als auch die darunter verminderte Natriurese blieben von der Retinoidtherapie dagegen jeweils unbeeinflusst. Hinsichtlich des AT1-Rezeptors konnte jede jeweils eingesetzte Retinoiddosis bei den Ang II-infundierten Tieren sehr effektiv funktionell (radioaktive AT1-Bindungsstudie) als auch auf mRNA-Ebene (quantitative PCR) im Ang II-Haupteffektororgan, der Niere, die Expression supprimieren. Gleichermäßen zeigte sich auch die renale Genexpression von c-fos, einem Hauptbestandteil des AP-1-Komplexes, in den Ang II-Tieren unter der Retinoidtherapie jeweils deutlich gemindert. In der Niere wurde zudem die Genexpression der durch Ang II induzierten Proliferationsfaktoren TGF β , TGF-Rezeptor-II, Pro-Kollagen-I und Endothelin-I effektiv durch alle Isotretinoidosen fast gleichermäßen gesenkt, während die Kontrolltiere praktisch unbeeinflusst von der Retinoidwirkung blieben. Histologisch zeigte sich durch die Ang II-Infusion eine insgesamt nur begrenzte renale Gewebsschädigung, welche sich auch unter Retinoidtherapie kaum auszeichnete.

In einem weiteren Experiment wurden die Effekte von Isotretinoin mit denen eines RAR α -Rezeptorantagonisten (AGN 194310) verglichen. Der Einsatz von AGN 194310 in dieser Studie zeigte dabei keine signifikante Antagonisierung der Isotretinoinwirkung. Zum Teil bestanden ebenfalls hemmende Wirkungen hinsichtlich Ang II-induzierter Effekte. Die mit AGN 194310 behandelten Tiere wiesen gegenüber den Ang II-Kontrolltieren zum Teil niedrigere Blutdruckwerte und eine verminderte linksventrikuläre Masse, als auch eine verminderte AT1-Rezeptorexpression auf. Diese Beobachtungen lassen schließen, daß die Wirkungen von Isotretinoin hier nicht direkt über den RAR α -Rezeptor vermittelt werden.

Im dritten Teil dieser Arbeit wurde die Wirkung von Isotretinoin bei bereits etabliertem Bluthochdruck untersucht. Dabei wurde mit der Isotretinoinbehandlung ab dem Erreichen eines Blutdruckplateaus (Tag 14) begonnen. Die Versuchsdauer betrug 28 Tage. Im Gegensatz zu den inhibitorischen Wirkungen von Isotretinoin hinsichtlich der Ang II-induzierten Bluthochdruckentwicklung in den vorausgehenden Experimenten, zeigte sich bei

diesem Versuch keine wesentliche Beeinflussung des Bluthochdrucks durch Isotretinoin bis Versuchsende. Dies läßt auf bestimmte Regelmechanismen schließen, welche sich der Retinoidwirkung entziehen.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigen, daß die durch chronische Ang II-Infusion bedingte Hypertonieentwicklung im Tiermodell unter der Therapie mit Retinoiden effektiv vermindert werden konnte. Dieser Effekt scheint zumindest teilweise über Beeinflussung von Komponenten des RAS durch Retinoide vermittelt zu werden. Im Vordergrund steht dabei die negative Regulation des AT1-Rezeptors. Ein weiterer wichtiger Aspekt stellt die negative Regulation von c-fos, einem Hauptbestandteil des AP-1-Komplexes, durch Isotretinoin dar. Eine direkte rezeptorspezifische Wirkung über den RAR α -Rezeptor konnte nicht beobachtet werden. Dies läßt auf komplexere Wirkmechanismen schließen. Ein bereits etablierter Bluthochdruck zeigt keine Beeinflussbarkeit durch Retinoide, dies läßt ebenfalls bestimmte Regelkreise vermuten, die bei bereits fixierter Hypertonie durch Retinoide nicht mehr beeinflusst werden können.

Insgesamt bestätigte diese Arbeit, dass Ang II-induzierte Effekte nicht nur in vitro, sondern auch in vivo Ziele der Retinoidwirkung darstellen. Eine Ang II-bedingte Hypertonieentwicklung konnte effektiv inhibiert werden unter Therapie mit Isotretinoin. Dies macht den Einsatz von Retinoiden bei durch vasoaktive Faktoren bedingter Gefäßschädigung und Hypertonie zukünftig sehr interessant.