



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

**Schnelle, nicht-genomische Aldosteroneffekte Beteiligung der Mitogen Aktivierten Proteinkinase in renalen Epithelzellen der Maus**

Autor: Qian Zhou  
Institut / Klinik: Institut für Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Das Mineralkortikoid Aldosteron besitzt wichtige Bedeutungen bei der Regulation der Elektrolythomöostase, des extrazellulären Volumens und des Blutdrucks. Während über viele Jahre hinweg angenommen wurde, dass die Wirkungsweise von Aldosteron und anderen Steroidhormonen allein auf genomische Mechanismen basiert, deuten immer mehr Untersuchungsergebnisse auch auf das Vorhandensein eines nicht-genomischen Wirkmechanismus hin. Dieser Mechanismus kennzeichnet sich vor allem durch eine sehr rasch eintretende Wirkung innerhalb Sekunden bis Minuten und durch eine fehlende Sensibilität gegenüber den Hemmstoffen der Transkription, sowie der Translation. Zahlreiche Versuche lassen den Schluss zu, dass Second-messenger und Kinasen bei der Signalweiterleitung von der Zellmembran bis zum Zellkern beteiligt sind.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird in distalen Tubuluszellen der Maus (M-1 Zellen) untersucht, ob über schnelle Aldosteroneffekte die Mitogen Aktivierte Proteinkinase (MAPK) aktiviert wird. Weiterhin sollen die Signalwege „upstream“ und „downstream“ der MAPK rekonstruiert werden und schließlich die mögliche Beteiligung eines membranständigen Rezeptors bei der Signaltransduktion festgestellt werden.

Die Versuche zeigen, dass durch Aldosterongabe im nanomolaren Bereich in M-1 Zellen eine maximale Phosphorylierung von ERK 1/2 nach fünf Minuten möglich ist. Diese Effekte können nicht durch Inhibitoren der Transkription und der Translation gehemmt werden und bestätigen die Vermutung, dass die MAPK in M-1 Zellen durch nicht-genomische Aldosteronwirkungen aktiviert wird. Weitere Untersuchungen mit Inhibitoren des klassischen Mineralkortikoid- und Glukokortikoidrezeptors zeigen, dass die MAPK unbeeinflusst davon weiterhin durch Aldosteron aktivierbar ist. Die genaue Charakterisierung der MAPK-Kaskade zeigt, dass für die Phosphorylierung von ERK 1/2 eine Voraktivierung der Kinasen c-Raf und MEK nötig ist. MEK-Inhibitoren blockieren den Aldosteron-induzierten Effekt vollständig.

Damit ist erstmals ein Teil des Mechanismus der Aldosteron-induzierten MAPK-Aktivierung in M-1 Zellen aufgeklärt und die Vermutung eines membranständigen Rezeptors bei der Vermittlung nicht-genomischer Effekte in M-1 Zellen bestätigt worden.

Die genauen Bedeutungen, die diese Ergebnisse für die Klinik besitzen, müssen noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse könnten jedoch neue Perspektiven in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, wie Hypertonie und Herzinsuffizienz eröffnen.