



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

Über die Rolle von L-Carnosin bei der Entstehung der diabetischen Nephropathie

Autor: Sibylle Jenny Sauerhöfer
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die diabetische Nephropathie (DN) ist eine der schwersten Komplikationen des Diabetes mellitus (DM) Typ 1 und 2. Sie ist die mit Abstand häufigste Ursache für terminales Nierenversagen und trägt zusammen mit der weltweit starken Zunahme von Typ 2 Diabetespatienten zu einer unübersehbaren Kostenzunahme im Gesundheitswesen bei. Es existieren viele Hinweise, dass die diabetische Nephropathie familiär gehäuft auftritt und dass eine genetische Prädisposition bei der Entwicklung der DN eine wichtige Rolle spielt. Vor kurzem wurde eine Assoziation eines Polymorphismus im Signalpeptid des Enzyms Carnosinase1 (CN1) mit einem erhöhten Risiko für eine DN identifiziert. Somit könnte das Substrat der CN1, L-Carnosin (L-CAR), eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der DN spielen.

In dieser Arbeit wurde mittels eines *in vitro* Modells (humane Podozyten/Mesangialzellen) der Einfluss von L-CAR auf die mesangiale Matrixproduktion unter normo- und hyperglykämischen Bedingungen untersucht. Immunhistochemische Färbungen zeigten eine verstärkte Expression der CN1 in den Glomeruli von Patienten mit DN. Es konnte eine signifikante Reduktion mesangialer Matrixakkumulation unter Hochglukose in der Gegenwart von L-CAR nachgewiesen werden, welche eine fundamentale Rolle bei der Entwicklung einer diffusen Glomerulosklerose spielen. Um den molekularen Wirkmechanismus von L-CAR aufzuklären wurde geprüft, ob L-CAR einen Einfluss auf mRNA-Ebene oder auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B unter Hochglukose ausübt. Hierbei zeigte sich keine Beeinflussung durch L-CAR. Jedoch konnte durch L-CAR eine verstärkte TGF β -2-Produktion, ein Schlüsselmediator der DN, signifikant gesenkt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse ist an einen positiven Effekt durch L-CAR auf posttranslationaler Ebene zu denken.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde in einem *in vivo* Modell (db/db-Mausmodell, DM Typ 2 Modell) überprüft, ob die Schwere und der Verlauf eines Diabetes und das damit verbundene Risiko für eine DN durch L-CAR beeinflusst werden. Hierzu wurden transgene diabetische Mäuse generiert, die humane CN1 (hCN1) in der Leber und im Serum exprimierten, was zu einem signifikant erniedrigten L-CAR-Serumspiegel führte. Diabetische transgene Tiere verloren an Gewicht und verstarben früher (66% der erwarteten Lebenszeit), was Folge einer signifikant schlechteren diabetischen Stoffwechsellaage war. In einem zweiten Ansatz wurde in db/db Mäusen, die L-CAR-Konzentration im Serum künstlich durch Substitution im Trinkwasser angehoben. Hierdurch ließ sich die diabetische Stoffwechsellaage in nicht-transgenen diabetischen Mäusen signifikant verbessern. Weitere Experimente zeigten, dass L-CAR primär die Insulinspiegel im Serum beeinflusste. Histologisch zeigte sich eine erhöhte Anzahl β -Zellen im Pankreas als eine Konsequenz erhöhter L-CAR-Spiegel im Serum. Nach 23 Wochen wurden die Nieren histologisch auf sekundäre Endorganschäden untersucht. Das Ausmaß der DN war in allen diabetischen Gruppen gleich stark und korrelierte nicht mit der diabetischen Stoffwechsellaage. Interessanterweise beeinflusste L-CAR in diesem Mausmodell in erster Linie den Glukosestoffwechsel und beeinträchtigte die Entwicklung einer DN nicht. Dies weist darauf hin, dass die genetische Assoziation zwischen der CN1-Aktivität und den Komplikationen des DM die Folge eines primären Effekts auf den Glukosestoffwechsel sein könnte. Möglicherweise ist die humane CN1 ein „modifizier“-Gen für die diabetische Erkrankung. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass es sich bei einem DM um eine multifaktorielle Erkrankung handelt.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass der L-CAR-Spiegel die diabetische Stoffwechsellaage beeinflussen kann. Ein Anheben des L-CAR-Spiegels im Serum stellt einen potentiellen neuen therapeutischen Ansatz für Patienten mit Typ 2 DM dar.