

Helen Kübert  
Dr. med.

## **Die Wirkung von Retinoiden auf genetisch bedingte arterielle Hypertonie**

Geboren am 05.12.1977 in Frankfurt am Main  
Staatsexamen am 25.10.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Wagner

Retinoide, Derivate der Vitamin A Säure, besitzen antiinflammatorische und antiproliferative Eigenschaften. Sie wirken über Bindung an intrazelluläre Steroidrezeptoren und beeinflussen die Genregulation. Retinoide besitzen nephroprotektive Wirkungen und wirken antifibrosierend sowie hemmend auf die Bildung von extrazellulärer Matrix. Sie verhindern die Bildung von AP-1 aus den Protoonkogenen c-fos und c-jun. Das TGF $\beta$ -Gen trägt eine AP-1-Bindungsstelle und kann somit durch Retinoide in seiner Expression inhibiert werden. In Tiermodellen mit experimenteller Nierenschädigung konnte durch Retinoidgaben eine Struktur- und Funktionsverbesserung der Nieren und eine Minderung des sekundären arteriellen Hypertonus gezeigt werden.

Desweiteren konnte sowohl auf molekulargenetischer Ebene als auch tierexperimentell eine Angiotensin II-antagonisierende Wirkung gezeigt werden. Angiotensin II wirkt vasokonstriktorisch, blutdrucksteigernd, fördert die Aldostersonausschüttung und wirkt positiv auf Zytokine und Wachstumsfaktoren wie TGF $\beta$ .

Vorliegende Arbeit benutzt zwei Angiotensin II-abhängige Tiermodelle, die der humanen ideopathischen Hypertonie nahe stehen: Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) mit einer angezüchteten Hypertonie und Transgene Rats (TGR), die das mouse ren-2d Gen überexprimieren.

In Experiment 1 wurden 12 Wochen alte SHR mit einem bereits entwickelten Hypertonus und 5 Wochen alte SHR mit einem sich in der Entstehung befindenen Hypertonus mit Isotretinoin gefüttert und mit placebogeprägten SHR sowie mit normotensiven Wistar Kyoto Ratten (WKY) verglichen. Bei den 12 Wochen alten Tieren zeigte die Retinoidbehandlung keine antihypertensive Wirkung, bei den 5 Wochen alten Tieren konnte der Blutdruckanstieg signifikant vermindert werden. Die linksventrikulären Massen wiesen jedoch keine Unterschiede zwischen verum- und placebogeprägten Tieren auf. Echocardiographisch stellte sich bei den retinoidbehandelten fünföchigen Tieren ein dilatierter dünnwandiger linker Ventrikel bei gleicher Auswurfleistung dar. Mittels RT-PCR wurde die Genexpression von TGF $\beta$ , Fibronectin und Collagen IV in der Niere sowie im Herzen bestimmt. Es konnten in den unterschiedlichen Tiergruppen weder in der Niere noch im Herzen signifikante Unterschiede der Genexpression dieser Proteine der extrazellulären Matrix nachgewiesen werden.

Experiment 2 untersuchte die Wirkung von Isotretinoin auf Transgene Ratten, welche zur Erzielung höherer Blutdruckspitzen zusätzlich uninephrektomiert wurden. In den retinoidbehandelten Tiergruppen konnte eine deutliche Blutdrucksenkung erzielt werden, Nierenmassen und Herzmassen wurden ebenfalls signifikant gesenkt und erreichten fast das Niveau der scheinphrektomierten Tiere. Auch die Expression von TGF $\beta$  und Fibronectin war in den retinoidbehandelten Tiergruppen signifikant vermindert.

Sowohl am Modell der SHR als auch der TGR verhinderten Retinoide in vorliegender Arbeit einen während des Versuchsverlaufs auftretenden Blutdruckanstieg, eine vorbestehende Hypertonie konnte dagegen nicht gesenkt werden.

Bei den SHR konnte durch Retinoidbehandlung keine Verminderung der Genexpression von Proteinen der extrazellulären Matrix in der Niere gezeigt werden. Hierfür erscheint die Versuchsdauer für eine deutliche Zunahme der Nierenfibrosierung bei nur allmählicher Zunahme des arteriellen Blutdrucks zu gering, so dass zwischen behandelten und placebobehandelten Tieren keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten. Bei den uninephrektomierten TGR konnte durch Retinoidbehandlung direkt nach der experimentellen Schädigung die Fibrosierung der verbleibenden Niere und die dortige TGF $\beta$  und Fibronektinexpression herabgesetzt werden.

Am Herzen ließ sich analog zur Niere bei den SHR aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraums keine Verminderung der Genexpression von Proteinen der extrazellulären Matrix darstellen. Bei gleich bleibender Masse des linken Ventrikels konnte jedoch ein struktureller Umbau im Sinne einer Dilatation bei unveränderter Funktion gezeigt werden. Bei den TGR kommt es durch die Uninephrektomie zu einer deutlichen Blutdruckzunahme mit einer ebenfalls deutlichen Zunahme der linksventrikulären Masse der placebogefütterten Tiere, welche durch Retinoide gemindert werden konnte.

Setzt man Retinoide zu Beginn eines ausreichend starken schädigenden Stimulus ein, können sie an in dieser Arbeit verwendeten Angiotensin II-abhängigen Rattenmodellen ihre antiproliferativen und nephro- und cardioprotektiven Wirkungen voll entfalten und antihypertensiv wirken. Vorbestehende Schädigungen können jedoch nicht repariert werden, so dass eine allgemein antihypertensive Wirkung nicht erzielt werden kann. Ein präventiver Einsatz von Retinoiden zur Organprotektion und Verhinderung der Entstehung einer arteriellen Hypertonie erscheint aufgrund zahlreicher beschriebener Nebenwirkungen von Isotretinoin nicht indiziert. Da Vitamin A und das Retinoidsystem für die embryonale Nephrogenese wichtig sind, und bei Vitamin A-Mangel oder Fehlfunktion des Retinoidsystems in der Schwangerschaft die Hypertonieentstehung im Erwachsenenalter begünstigt werden kann, könnte eine gezielte Substitution bei diesen Schwangeren in Betracht gezogen werden.