



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

Der Effekt von Atorvastatin® auf die Expression der Aldosereduktase aus der Superfamilie der Aldo-Keto-reduktasen

Autor: Tobias Ruf
Institut / Klinik: Institut für Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Benito Yard

Nach geltender Meinung kann die Hemmung bestimmter AKR behilflich sein, einige häufige und schwere Krankheiten wie die Folgen des Diabetes, Kardiomyopathie, Mikroangiopathie als auch Polyneuropathie oder Alzheimer lindern. Sogar verspricht man sich eine positive Beeinflussung mancher Krebsarten. Die bisher gefundenen Aldosereduktase-Inhibitoren sind in ihrem Nebenwirkungsprofil nicht ungefährlich, was dazu geführt hat, dass sie auf dem deutschen Markt nicht erhältlich sind. In dieser Arbeit wurde ein alternativer Weg untersucht, der diese Enzyme in der Expression der Zelle so beeinflusst, dass sie nur vermindert gebildet werden.

Die Versuche wurden in verschiedenen Modellen durchgeführt: Zuerst am Nierengewebe der Ratte von Lewis- und Fisher-Tieren und dann an menschlichen Endothelzellen aus Nabelschnüren und proximalen Tubuli der Niere. Zur Untersuchung der Transkriptionsebene der AKR wurde stets die mRNA der Gewebe isoliert, in cDNA umgeschrieben und dann mittels RT-PCR untersucht. Die Resultate wurden daraufhin digitalisiert und semiquantitativ ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigen, dass Atorvastatin® die Expression der Aldosereduktase im Nierengewebe der Ratte und in HUVEC deutlich herunterreguliert. Dies gilt auch für die Aldehydreduktase in HUVEC. Außerdem hat das Medikament den gleichen Effekt auf die *small intestine reductase*, welche in vielen Tumorgeweben nachgewiesen werden konnte. Zudem zeigte sich, dass der Beeinflussungsmechanismus unabhängig von der kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase ist. Als einzige Ausnahme entziehen sich in PTEC die AKR1 A1 und B1 der Wirkung des Statins, während die AKR1 B10 im Sinne einer Expressionsminderung reguliert wird. Dies suggeriert einen komplexen und gewebespezifischen Regulationsmechanismus der Enzyme.

Die vorliegende Arbeit zeigt also Aspekte eines völlig neuen Weges, wichtige Mitglieder der AKR im Sinne einer Expressionsminderung zu beeinflussen. Es sollte bedacht werden, dass Statine im Gegensatz zu den ARI nicht nur jetzt schon in Deutschland erhältlich sind, sondern auch seit Jahren bereits erfolgreich zur Behandlung der Hypercholesterinämie und der primären Herzinfarktprophylaxe beim Diabetes mellitus Typ II und der generellen sekundären Herzinfarktprophylaxe eingesetzt werden. Sie sind günstiger, besser erforscht, in Ihrem Nebenwirkungsprofil ärmer als Aldosereduktase-Inhibitoren und als sichere Medikamente etabliert. Es eröffnet sich die mögliche Konsequenz zu intensiverer Forschung an dem Wirkungsmechanismus, um noch spezifischere und potentere Statine zur Beeinflussung der AKR zu finden und der Untersuchung der möglichen Auswirkung auf das klinische Einsatzgebiet.