



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

**Über den Einfluss von Carnosin auf die Entwicklung des Diabetes
und der diabetischen Nephropathie im BTBR *ob/ob* Mausmodell**

Autor: Thomas Albrecht
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die diabetische Nephropathie ist in den Industrieländern die führende Ursache für ein terminales Nierenversagen. Aufgrund der stetig steigenden Inzidenz wird die Bedeutung dieser Organkomplikation in Zukunft weiter zunehmen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass bei der diabetischen Nephropathie neben metabolischen, hämodynamischen und inflammatorischen Ursachen auch eine genetische Prädisposition besteht. Unsere Arbeitsgruppe konnte im Jahr 2005 nachweisen, dass ein Polymorphismus im Signalpeptid des Carnosinase-1 Gens (CNDP1) signifikant mit dem Auftreten einer diabetischen Nephropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist. Carnosin, das Substrat des von diesem Gen codierten Enzyms, besitzt anti-oxidative Eigenschaften und inhibiert die Bildung von Advanced Glycation/Lipoxidation Endproducts, die zunehmend als Mediatoren diabetischer Komplikationen diskutiert werden.

In dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich eine Behandlung mit Carnosin günstig auf die diabetische Stoffwechsellage und die Entwicklung der diabetischen Nephropathie im BTBR *ob/ob* Mausmodell auswirkt, welches eine dem Menschen ähnliche, fortgeschrittene Nierenpathologie entwickelt und eine ausgeprägte Proteinurie aufweist. Hierfür wurde eine Gruppe homozygoter Mäuse für 18 Wochen mit einer 4 mM Carnosin-Trinklösung behandelt und hinsichtlich der Stoffwechsellage und der Nierenfunktion überwacht. Am Versuchsende wurden nach Perfusionsfixierung die Nieren entnommen und einer licht- und elektronenmikroskopischen Analyse unterzogen. In einem zweiten Versuch wurden Endothelzellen aus humanen Nabelschnurvenen mit unterschiedlichen Konzentrationen des reaktiven Carbonyls Acrolein inkubiert und überprüft, ob eine Koinkubation mit 20 mM Carnosin protektiv wirkte. Dazu erfolgte eine Vitalitätsprüfung unter Anwendung des MTT-Tests, eine Quantifizierung der Protein-Carbonylierung in Zellysaten unter Anwendung des OxyBlot-Tests und eine massenspektrometrische Identifikation von Carnosin-Carbonyl-Addukten in den Zellüberständen. Die Carnosin-Behandlung der BTBR *ob/ob* Tiere führte zu einer Reduktion des Nüchternblutzuckers und HbA1c, die mit einer Erhöhung der Seruminsulin Konzentration einherging. Lichtmikroskopisch fiel in der Behandlungsgruppe insbesondere eine verminderte glomeruläre Hypertrophie auf, wobei kein signifikanter Unterschied in der mesangialen Matrixexpansion festgestellt werden konnte. Die Expression von Fibronektin und Kollagen war in der Behandlungsgruppe auf Protein- und Genebene reduziert. Elektronenmikroskopisch blieb in der Behandlungsgruppe im Gegensatz zur diabetischen Kontrollgruppe die Integrität der glomerulären Filtrationsbarriere weitgehend erhalten. Funktionell führte die Behandlung mit Carnosin zu einer deutlichen Reduktion der Albuminurie um mehr als 50 %. Sowohl im Serum als auch im Urin wurden in der Behandlungsgruppe Carnosin-Acrolein-Addukte festgestellt, deren Höhe im Urin positiv mit der Albuminurie korrelierte. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Carnosin Zellen vor der Acrolein-Toxizität schützen kann und dabei die Acrolein-induzierte Carbonylierung von Proteinen im Zellysate inhibiert. Der massenspektrometrische Nachweis von spezifischen Carnosin-Acrolein-Addukten in den Zellüberständen legt nahe, dass der protektive Effekt auf einer chemischen Neutralisation des reaktiven Carbonyls beruht.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass Carnosin die diabetische Stoffwechsellage und Charakteristika der diabetischen Nephropathie im BTBR *ob/ob* Mausmodell günstig beeinflusst. Als möglicher Mechanismus wurde *in vitro* und *in vivo* die Neutralisierung reaktiver Carbonyle und damit eine inhibierende Wirkung auf die Bildung von Advanced Glycation/Lipoxidation Endproducts nachgewiesen. Die Ergebnisse der Arbeit spiegeln das Potenzial des Dipeptids Carnosin als neue Therapieoption für die Behandlung des Diabetes mellitus und der diabetischen Nephropathie wider.