

## - Zusammenfassung -

Florian Julius Colbatzky

Dr. med.

### **Die Rolle der CN2 in der diabetischen Niere und HK2-Tubuluszellen**

Fach: Kinderheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Verena Peters

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die CN2, entgegen den bisherigen Vermutungen, keine nennenswerte Rolle beim Carnosinstoffwechsel *in vivo* spielt, sondern als CysGly-abbauendes Enzym eine zentrale Funktion im  $\gamma$ -Glutamyl-Stoffwechsel einnimmt. Durch die Etablierung eines CNDP2-Knockouts in HK2-Tubulusepithelzellen liefert diese Arbeit zudem die Grundlage für zahlreiche weitere Experimente zur weiteren Erforschung der Funktion der CN2 in Tubulusepithelzellen.

Die Ergebnisse der Metabolom-Diagnostik lassen auf weitere metabolische Funktionen der CN2 neben dem Abbau von Cys-Gly schließen. Die Unterschiede im Aminosäureprofil deuten auf weitere Di- oder Tripeptide als Substrate der CN2 hin.

Es bleibt zu zeigen, dass die CN2 vielmehr ein multifunktionelles Enzym ist, das Einfluss auf zahlreiche Dipeptid-Stoffwechselwege besitzt.

Mittels immunhistochemischer Färbungen konnte die Ähnlichkeit der Gewebeabundanz der CN2 in Mensch und Maus sowie die Verteilung der CN2 innerhalb der Gewebearten auf verschiedene Zelltypen nachgewiesen werden.

Das reiche Vorkommen von CN2 in Nierentubuli spricht für eine wichtige Rolle in der Nierenfunktion. Noch ist nicht abschließend geklärt, ob eine erhöhte Aktivität oder eine erhöhte Produktion von CN2 für den Organismus nützlich oder schädlich ist. Auch die Krebsforschung wies ein unterschiedliches Verhalten der CN2-Expression in verschiedenen Tumoren nach. Je nach Tumorart wurde eine erhöhte bzw. erniedrigte CN2-Expression gemessen. Auch wenn in dieser Arbeit auf Proteinebene in der diabetischen Niere keine signifikanten Unterschiede erkennbar waren, zeigten sich dennoch Trends, die in weiteren Untersuchungen mit größerer Probenanzahl und gegebenenfalls anderen Methoden wiederholt werden sollten.

Die Rolle der CN2 und ihr Einfluss auf den GSH-Stoffwechsel, der nicht nur beim Krankheitsspektrum Diabetes eine zentrale Rolle bei der Pathogenese einnimmt, muss noch eingehender untersucht werden.