

Hanna Maria Fischer
Dr. med.

Der Einfluss von Desoxyribonukleinsäure-Methyltransferase 3A auf die Entstehung der arteriellen Hypertonie

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Leuschner

Die klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial steht in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das häufigste von einer Treiber-Mutation betroffene Gen ist das der Desoxyribonukleinsäure-Methyltransferase 3A (DNMT3A), welche über die Methylierung von Genabschnitten deren Expression regulieren kann.

In vorliegender Studie sollte untersucht werden, ob eine Funktionsverlustmutation der DNMT3A auch zur Entstehung und Progression der arteriellen Hypertonie beiträgt. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurde mit der nicht-invasiven Volumen-Druck-Aufzeichnungs-Methode (Volume-Pressure-Recording-Methode) der Blutdruck von heterozygoten Trägern der R882H-Mutation und C57 black 6N-Kontrolltieren bestimmt. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, sodass sich die These bestätigte.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit überprüft, ob es Anhaltspunkte für eine sekundäre Genese der arteriellen Hypertonie gibt. Um eine renale Ursache für den erhöhten Blutdruck diagnostizieren zu können, wurden der Kreatininwert, die Kalium- und Natriumkonzentration, die Harnsäurekonzentration und der Hämoglobinwert im Serum gemessen. Es wurden mit Ausnahme der erhöhten, jedoch relativ störanfälligen Harnsäurekonzentration keine Auffälligkeiten beobachtet, sodass eine renale Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Auf einen primären Hyperaldosteronismus deutete die niedrige Kaliumkonzentration hin, allerdings wurde keine erhöhte Natriumkonzentration registriert. Ein Hyperkortisolismus erschien ebenso unwahrscheinlich, da sich Natriumkonzentration, Blutbild, Blutzucker und Lipidwerte der Versuchstiere im physiologischen Bereich befanden. Zudem lagen keine Hinweise für das Vorliegen eines Phäochromozytoms vor, da keine erhöhten Konzentrationen der Katecholamin-Metabolite erfasst wurden.

Überdies sollte untersucht werden, ob die arterielle Hypertonie der Versuchstiere im Rahmen eines metabolischen Syndroms auftritt, um das kardiovaskuläre Risiko besser einschätzen zu können. Zwar wiesen die Versuchstiere ihrem Alter entsprechend ein erhöhtes Körpergewicht und einen erhöhten Hämoglobin A1c-Wert auf, diese Parameter unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Tatsächlich zeigten die Mutationsträger signifikant höhere Konzentrationen der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und der Lipoproteine niedriger Dichte (low density lipoprotein). Das Verhältnis dieser zum Lipoprotein hoher Dichte (high density lipoprotein) unterschied sich jedoch nicht signifikant, zudem lagen die Konzentrationen der Triglyceride und des Gesamtcholesterins im Normbereich. Dementsprechend ist nicht vom Vorliegen eines metabolischen Syndroms auszugehen.

Ein wichtiger Teil dieser Arbeit war die Charakterisierung der Leukozytenpopulationen im peripheren Blut, den Herzen, den Aorten, und den Nieren der Versuchstiere, da eine Funktionsverlustmutation der DNMT3A maßgeblichen Einfluss auf das Immunsystem nimmt und immunologische Prozesse zudem eine wichtige Rolle in der Progression der arteriellen Hypertonie und damit verbundener Endorganschäden einnehmen. Tatsächlich konnten Hinweise auf einen veränderten inflammatorischen Status der transgenen Tiere erhoben

werden. Im peripheren Blut zeigte sich ein höherer Anteil der B-Lymphozyten. Die T-Lymphozyten-Populationen differierten zwischen den Versuchsgruppen kaum, was auf die Relevanz eines höheren inflammatorischen Potenzials der Zellen hindeuten könnte. Ferner gab es Anzeichen für eine lokale Inflammation in Nieren und Herzen der DNMT3A-Mutationsträger durch eine vermehrte Infiltration von neutrophilen Granulozyten in renales und kardiales Gewebe. Im renalen Gewebe wurde zudem ein niedrigerer Anteil der residenten Monozyten und anti-inflammatorischen M2-Makrophagen detektiert, welche eine protektive Funktion bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie ausüben.

Die Aorten der DNMT3A-Mutationsträger wiesen keine morphologischen Veränderungen im Vergleich zu den Wildtypkontrollen auf, ebenso zeigte sich keine Fibrosierung der Niere oder Einschränkung der Nierenfunktion. Allerdings konnte eine signifikant vermehrte kardiale Fibrose, sowie eine Tendenz zur Hypertrophie der Herzen festgestellt werden, was als Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz der Mutationsträger gewertet werden kann.

Zusammenfassend lässt sich also schlussfolgern, dass eine Funktionsverlust-Mutation der DNMT3A als Treibermutation der klonalen Hämatopoiese von unbestimmtem Potenzial die Entstehung der arteriellen Hypertonie fördern kann. Überdies konnten eine lokale Inflammation in Nieren und Herzen, sowie Anzeichen für eine Herzinsuffizienz beobachtet werden. Somit kann postuliert werden, dass eine DNMT3A-Mutation auch zur Entwicklung von hypertensiven Endorganschäden beiträgt.