

5. Zusammenfassung

Die pathogenetischen Faktoren, die der essentiellen Hypertonie und assoziierten Endorganschäden wie der progressiven Nierenerkrankung zugrunde liegen, sind derzeit weitgehend ungeklärt. Aufgrund der Komplexität dieser multifaktoriellen Erkrankungen, die auf dem Wechselspiel verschiedener genetischer und umweltbedingter Faktoren beruhen, hat sich der Einsatz von genetisch homogenen Inzuchtrattenstämmen für die Untersuchung der krankheitsfördernden genetischen Ursachen als erfolgreiche Methode erwiesen. Die Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratte stellt aufgrund ihrer charakteristischen Merkmalsausprägungen wie der spontanen Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, einer frühzeitig einsetzenden Albuminurie und damit einhergehenden sekundären strukturellen Veränderungen in der Niere ein aus klinischer Sicht interessantes Modell zur Erforschung der Pathogenese von Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen dar.

Im Rahmen der in der Arbeitsgruppe durchgeführten Kopplungs- und Kosegregationsanalyse einer Backcross-Population aus MWF- und spontan hypertensiven (SHR)-Ratten wurde bei der genomweiten Quantitative Trait Loci (QTL)-Analyse ein QTL auf dem Chromosom 6 der Ratte (RNO6) identifiziert, der mit der sich frühzeitig entwickelnden Albuminurie und der Entstehung der renalen interstitiellen Fibrose bei adulten MWF-Ratten assoziiert ist. Zusätzlich kartiert ein QTL für subkapsuläre Glomeruli mit und ohne Kapselkontakt, welche ein charakteristisches Merkmal der MWF-Ratte sind, in die gleiche Region von RNO6. Um den Einfluss des Albuminurie-QTL auf die Entwicklung der proteinurischen Nierenerkrankung näher zu untersuchen, wurde der konsome Rattenstamm MWF-6^{SHR} gezüchtet, bei dem das Chromosom 6 des kontrastierenden SHR-Stammes in den isogenetischen Hintergrund der MWF-Ratte transferiert wurde. Die genetische Reinheit des neu etablierten MWF-6^{SHR}-Stammes wurde mit Hilfe von 237 Mikrosatellitenmarkern systematisch überprüft und bestätigt. Bei der phänotypischen Charakterisierung zeigte sich, dass die frühzeitige Entwicklung der Albuminurie der MWF-Männchen in der 8. Woche, die eine im Vergleich zu den SHR-Männchen 55fach erhöhte Albuminausscheidung aufwies ($p < 0,0001$), beim konsomen Stamm MWF-6^{SHR} vollständig unterdrückt wurde. In der Verlaufsbeobachtung bis zur 24. Woche ließ sich nur ein moderater Anstieg der Albuminausscheidung bei den MWF-6^{SHR}-Männchen feststellen, während die MWF-Männchen Albuminwerte im nephrotischen Bereich erreichten ($16,56 \pm 15,19$ vs. $162,64 \pm 67,80$ mg/24h, $p < 0,0001$). Die Analyse des Ausmaßes der Glomerulosklerose, der tubulointerstitiellen Schädigungen, der renalen interstitiellen Fibrose und der renalen Kollagen III mRNA Expression zu diesem Zeitpunkt ergab signifikant bessere Werte für alle Parameter bei den MWF-6^{SHR}-Männchen im Vergleich zu den MWF-Männchen ($p < 0,05$). In der 32. Woche wiesen die MWF-Männchen im Gegensatz zu den MWF-6^{SHR}-Männchen eine massive

Albuminurie auf ($354,61 \pm 112,92$ vs. $48,79 \pm 39,59$ mg/24h, $p < 0,0001$), die begleitet war von einer Dyslipidämie und einer messbaren Nierenfunktionseinschränkung. Die MWF-6^{SHR}-Männchen zeigten dagegen signifikant niedrigere Triglycerid-, Cholesterin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum, und eine signifikant höhere Kreatinin-Clearance im Vergleich zu den MWF-Männchen ($p < 0,05$). Der Einfluss von RNO6 auf die erhöhte Anzahl an oberflächlich gelegenen Glomeruli im MWF-Stamm konnte für die subkapsulären Glomeruli mit Kapselkontakt durch eine signifikant reduzierte Anzahl im MWF-6^{SHR}-Stamm bestätigt werden ($p < 0,05$). Die Anzahl der subkapsulären Glomeruli ohne Kapselkontakt unterschied sich in der 24. Woche nicht zwischen den MWF- und MWF-6^{SHR}-Männchen, so dass davon auszugehen ist, dass dieses Merkmal in stärkerem Maße auf dem Zusammenspiel mehrerer QTL beruht. Inwieweit die durch postnatale Entwicklungsstörungen entstehenden subkapsulären Glomeruli die Nierenfunktion der MWF-Ratten beeinflussen, bedarf weiterer struktureller und funktioneller Untersuchungen. Die Blutdruckunabhängigkeit des Effektes von RNO6 auf die Albuminurie und die strukturellen Veränderungen in der Niere konnte durch vergleichende nicht-invasive Blutdruckmessungen der drei Rattenstämme nachgewiesen werden. Dabei zeigten die SHR-Ratten signifikant erhöhte Blutdruckwerte während die Werte der MWF-6^{SHR}-Ratten mit denen der MWF-Ratten vergleichbar waren. In der 24. Woche ließen sich sogar im Vergleich zu den MWF-Männchen signifikant erhöhte systolische Blutdruckwerte bei den MWF-6^{SHR}-Männchen beobachten ($p < 0,05$), so dass ein niedrigerer Blutdruck als Ursache für die verbesserte renale Funktion des MWF-6^{SHR}-Stammes ausgeschlossen werden konnte. Des Weiteren konnte durch die phänotypische Charakterisierung der Weibchen der drei Stämme der geschlechtsunabhängige Effekt von RNO6 auf die Albuminurie nachgewiesen werden. Die MWF-6^{SHR}-Weibchen zeigten ab der 8. Woche bis zum Endpunkt der Verlaufsstudie in der 32. Woche im Vergleich zu den MWF-Weibchen signifikant niedrigere Werte der Albuminausscheidung ($0,82 \pm 0,37$ vs. $17,07 \pm 8,61$ mg/24h, $p < 0,0001$), die den pathologischen Grenzwert von 1 mg/24h nicht eindeutig überschritten. Der QTL auf RNO6 ist demnach auch bei den Weibchen an der Entstehung und Progression der Albuminurie beteiligt und unabhängig von protektiven Faktoren, die für den sexuellen Dimorphismus und damit die im Vergleich zu den Männchen geringere Ausprägung der Albuminurie bei den Weibchen verantwortlich sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit dokumentieren, dass, obwohl die Albuminurie bei der MWF-Ratte durch ein Wechselspiel verschiedener QTL bedingt wird, der genetische Austausch eines Locus auf RNO6 zu einer deutlichen Suppression der sich frühzeitig entwickelnden Albuminurie und konsekutiven strukturellen Nierenschädigungen führt. Die Identifizierung der genetischen Mechanismen dieses entscheidenden Locus verspricht neue Einblicke in die Pathogenese der hypertensiven Nierenschädigungen beim Menschen.