

1. Einleitung

1.1 Primäre Hypertonie-Erkrankungen

Komplexe Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie zum Beispiel Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Schlaganfall sind in den Industrieländern die häufigste Todesursache (Kreutz, Paul, Ganten, 2000). Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen um so größer sind, je höher der Blutdruck ist. Die das Herz strukturell und funktionell schädigende primäre (essentielle) Hypertonie tritt bei 25% der Bevölkerung auf (Kreutz, Paul, Ganten, 2000) und gehört zu den sog. polygenetischen und multifaktoriellen Erkrankungen, deren Ursachen und physiologische Mechanismen noch weitgehend ungeklärt sind. Genetische, umweltbedingte und demographische Faktoren führen zu einem äußerst heterogenen Erscheinungsbild der Hochdruckerkrankung innerhalb der Bevölkerung. Arterielle Hypertonie kann beim Menschen zu kardiovaskulären und renalen Erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und peripheren vaskulären Erkrankungen führen.

Einige seltene Formen der Hypertonie werden auf monogenetische bzw. mendelsche Vererbungsmuster zurückgeführt. Beim Menschen konnten bislang 10 Mutationen detektiert werden, die ursächlich zu Hypertonie-Erkrankungen führen. Hierzu zählen u. a. das autosomal dominante Liddle-Syndrom und der glukokortikoid-reagible Aldosteronismus (GRA; Lifton et al., 2001). Die Studien zeigten, daß die identifizierten Genmutationen die Natriumrückresorption in der Niere beeinflussen. Unterschiedliche Mutationen können einerseits über eine gesteigerte Salzreabsorption zu Blutdruckerhöhungen und über eine erniedrigte Salzreabsorption zu geringeren Blutdrücken (arterieller Hypotonie) führen (Lifton et al., 2001).

Die Aufklärung der genetischen Ursachen der polygen und multifaktoriell determinierten primären Hypertonie ist wesentlich schwieriger. Bisher konnte noch kein einziges Gen als Mitauslöser der primären Hypertonie mit Sicherheit identifiziert werden.

Bei der primären Hypertonie nimmt die Niere vermutlich auch eine Schlüsselrolle bei der Blutdruck-Entwicklung ein. Reduzierte Nephronanzahlen und/oder verminderte Filtrationsoberflächen beeinflussen das Bluthochdruck-Geschehen und liefern wichtige pathogene Faktoren insbesondere bei salzsensitiver Hypertonie-Prädisposition (Kreutz et al., 2000; Brenner et al., 1988). Salzsensitive Hypertonie-Erkrankungen sind vor allem unter der

schwarzen Bevölkerung der Industrieregionen weit verbreitet und gehen vermutlich auf eine renale Natriumreabsorptions-Störung in der Niere zurück (Baker et al., 2001). Die Inzidenz von Nierenendorganschäden und Schlaganfallraten bei dieser Bevölkerungsgruppe manifestiert sich mit 400% bzw. 60-70% wesentlich höher als bei der weißen Bevölkerung (Poulter et al., 1997).

Als ein wichtiger Indikator für Nierenschädigungen bei der primären Hypertonie gilt die Mikroalbuminurie (Mann et al., 2001; Ruilope et al., 2001). Die Mikroalbuminurie stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer hypertensiven Nephropathie (Nephrosklerose) und hypertensiver Endorganschäden wie Gefäßläsionen und endotheliale Dysfunktion dar. Diese Erkrankungen wiederum führen zu erhöhten Risiken für die Entwicklung von Schlaganfall und koronaren Herzerkrankungen (Abb. 1).

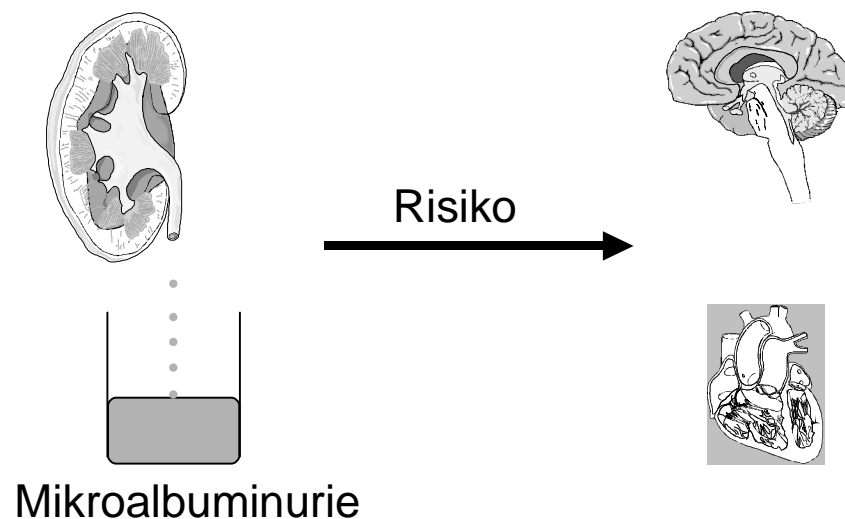


Abb. 1: Mikroalbuminurie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall und koronare Herzerkrankungen.

1.2 Tiermodelle für die Untersuchung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Ratte eignet sich aufgrund einfacher, standardisierter Zucht- und Haltungsbedingungen, einer relativ kurzen Generationsdauer und ihrer detaillierten physiologischen Charakterisierung als Tiermodell für die Pathogenese der Hypertonie. Darüber hinaus liefert sie aufgrund ihrer Körpergröße gute Einblicke in Organ- und Gewebestrukturen und ermöglicht erfolversprechende physiologische Untersuchungen.

Bei wildtypisch lebenden Ratten treten blutdruckregulierende Allele auf, die sich ähnlich wie beim Menschen gegenseitig beeinflussen (epistatische Interaktionen) oder mit Umweltfaktoren interagieren (ökogenetische Interaktionen). Um die genetischen Ursachen des heterogenen Krankheitsbildes bei der primären Hypertonie zu untersuchen, wurden über selektive Bruder-Schwester-Verpaarungen verschiedene ingezüchtete hypertensive Rattenstämme entwickelt. Dazu wurden Tiere mit sehr hohen Blutdrücken über mehr als 10 Generationen miteinander verpaart. Bei diesen ingezüchteten hypertensiven Ratten kommt es durch die Kombination der natürlich selektionierten Allele zur Ausbildung der spontanen Hypertonie. Die Inzuchtstämme weisen neben dem Phänotyp Hypertonie anders als wildtypisch lebende Ratten eine genetische Homogenität gleichgeschlechtlicher Tiere von über 99% auf (Ganten et al., 1994). Die Verwendung ingezüchteter Rattenstämme ermöglicht somit die Vermeidung genetischer Heterogenität, so daß Kandidatengene und Mutationen gezielt im Gesamtorganismus oder in einzelnen Organ- und Zellsystemen analysiert werden können.

Bluthochdruck ist ein quantitatives Merkmal und weist eine Normalverteilung von niedrigen zu hohen Werten auf. Genloci, die für ein quantitatives genetisches Merkmal kodieren, werden als Quantitative Trait Loci (QTL) bezeichnet. Tierexperimentelle Untersuchungen bei der Ratte ermöglichten die Detektion zahlreicher blutdruckregulierender QTL (Rapp, 2000). Die Erkenntnisse können nachfolgend durch vergleichende Genomuntersuchungen und gezielte klinische Untersuchungen im humanen Kontext analysiert und überprüft werden. Genetische Studien bei der polygenen primären Hypertonie werden als Geschwisterpaaranalysen oder als Fallkontrollstudien bzw. Assoziationsstudien vorgenommen und ermöglichen daraufhin die gezielte klinische Untersuchung identifizierter Kandidatengen-Polymorphismen (Abb. 2).

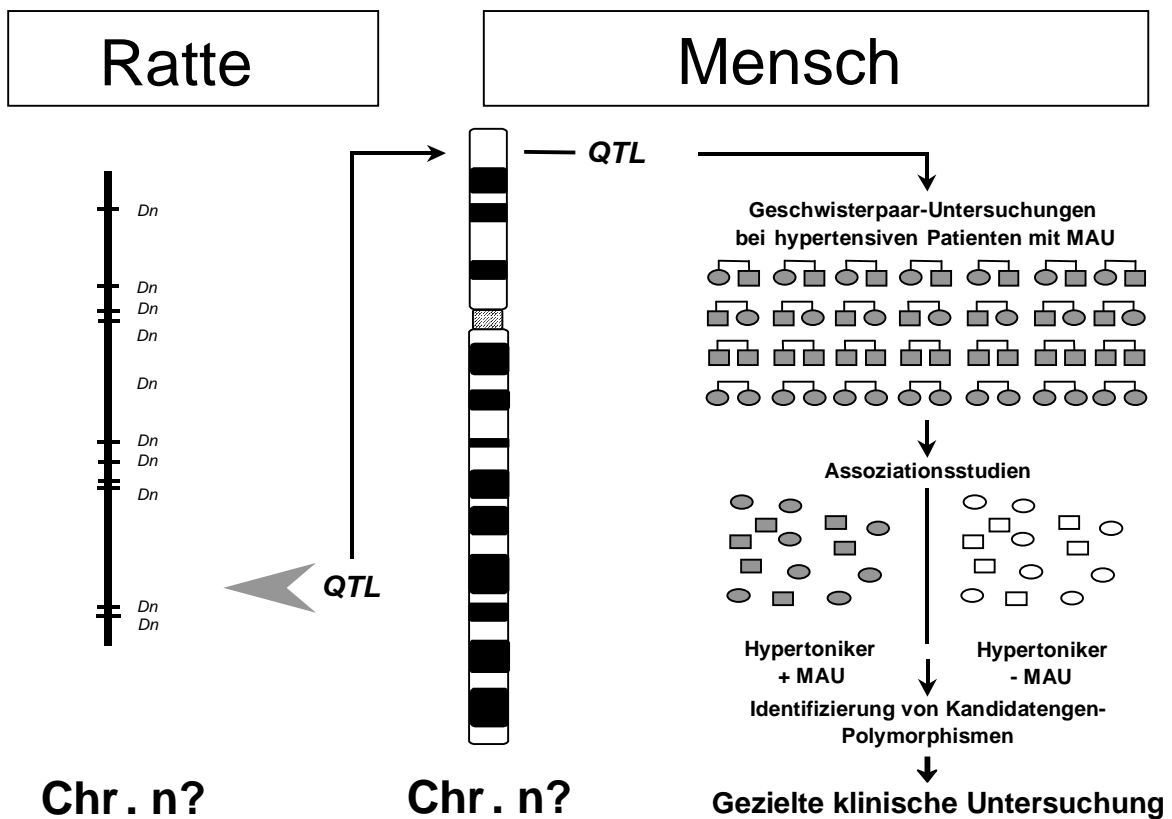


Abb. 2: Identifizierung von Kandidatengen-Polymorphismen beim Menschen. Die Detektion blutdruckregulierender QTL bei der Ratte ermöglicht das Auffinden korrespondierender QTL beim Menschen. Diese können anschließend in Geschwisterpaaranalysen und Assoziationsstudien unter Einbeziehung von Hypertonikern mit und ohne Mikroalbuminurie und Endorganschäden analysiert werden. Die auf diese Weise identifizierten Kandidatengen-Polymorphismen erlauben daraufhin gezielte klinische Untersuchungen beim Menschen. (Chr = Chromosom; MAU = Mikroalbuminurie; QTL = Quantitative Trait Loci).

Auf diese Weise wurde der α -Adduzin-Lokus (*Gly460Trp*-Variante) beim Menschen identifiziert (Bianchi et al., 1994; Ferrari und Bianchi, 2000). Manunta et al. zeigten 1998, daß eine Mutation im α -Adduzin-Gen, die eine Zunahme des aktiven Ionentransports der Na^+/K^+ -Pumpe hervorruft, zu 50% für die Hypertonie bei der Milan-Hypertensiven (MHS)-Ratte verantwortlich ist. Mit Hilfe von Kopplungs- und Assoziationsstudien wurde daraufhin auch beim Menschen im α -Adduzin-Gen ein Polymorphismus detektiert, der bei hypertensiven Patienten im Vergleich zu normotensiven Individuen häufiger anzutreffen ist.

1.3 Identifizierung krankheitsrelevanter Gene und Genloci bei Hypertonie-Erkrankungen

Kosegregationsanalysen ermöglichen die Identifizierung von blutdruckrelevanten QTL bei der Ratte. Für die Durchführung dieser Analysen werden zwei kontrastierende hypertensive und normotensive Parentalrattenstämme benötigt. Bei der Verpaarung hypertensiver (MWF-Ratte) mit normotensiven Ratten (Lewis-Ratte) wird eine heterozygote F1-Generation gezüchtet, die aufgrund der Mendelschen Gesetze genetisch und phänotypisch nahezu identisch ist. Aus der Rückkreuzung z. B. weiblicher F1-Tiere mit dem Vater resultiert eine Backcross-Population mit einer Genotypenaufspaltung im Verhältnis 1:1 (Abb. 3).

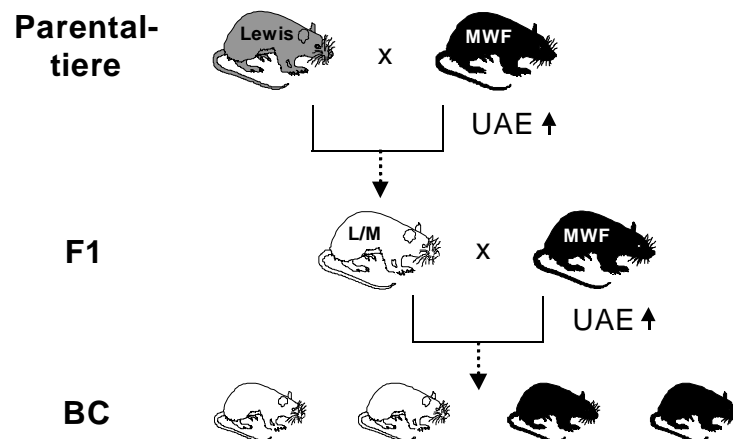


Abb. 3: Kosegregationsanalyse am Beispiel einer Backcrosszucht. Verpaarung eines normotensiven und nierengesunden (Lewis) mit einem hypertensiven und nierenkranken (MWF) Rattenstamm mit erhöhter Albuminexkretion (L = Lewis-Allel; M = MWF-Allel; UAE = Albuminurie; F1 = 1. Filialgeneration; BC = Backcross).

Die jeweiligen Phänotypen und die assoziierten Genotypen kosegregieren hierbei miteinander. Auf diese Weise werden blutdruckrelevante Allele mit den Blutdruckwerten der Backcross-Tiere gekoppelt vererbt (Kosegregation); nicht-gekoppelte Genloci segregieren dagegen unabhängig vom Phänotyp Blutdruck.

Zur Detektion von QTL, die krankheitsrelevante Kandidatengene aufweisen, wird für die Kopplungsanalyse (Linkage-Analyse) eine sog. Intervallkartierung im 10 cM-Abstand vorgenommen. Über das gesamte Genom verteilt, das sich bei der Ratte aus 20 Autosomen

und zwei Geschlechtschromosomen zusammensetzt, liegen 80-250 Basenpaar (bp) lange repetitive Sequenzen der Mikrosatelliten-DNA (SSRs, simple sequence repeats), die aus Di-, Tri- oder Tetra-Nukleotiden bestehen. Diese befinden sich überwiegend in nicht-kodierenden Abschnitten des Genoms und können physikalisch leicht kartiert werden. Das repetitive Dinukleotid $(CA)_n$ repräsentiert ca. 0,5% des Genoms und ist aufgrund seiner variablen Länge zwischen verschiedenen Rattenstämmen hochpolymorph. Mit Hilfe dieser als genetische Marker fungierenden repetitiven (CA)-Dinukleotide wird die Detektion von krankheitsrelevanten QTL ermöglicht. Je geringer der Abstand zwischen einem polymorphen Marker und einem QTL ist, desto geringer ist die Möglichkeit genetischer Rekombination (Crossing-Over) zwischen diesen Loci und desto höher die Wahrscheinlichkeit, daß eine echte Kopplung (Linkage) vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit wird über den Lod-Score (logarithm of the odds) berechnet.

Um eine Einengung des identifizierten Intervalls vorzunehmen und die Verifizierung des Phänotyps zu bewerkstelligen, werden die identifizierten Loci durch die Zucht kongener Rattenstämmen in den jeweiligen kontrastierenden Parentalstamm überführt. Dabei kann der Parentalstamm mit dem geringeren Blutdruck als Donorstamm und der Parentalstamm mit den hypertensiven Werten als Rezipient und umgekehrt fungieren.

Zur weiteren Einengung des identifizierten Intervalls auf 0,3-0,5 cM ist die Generierung kongener Sublinien möglich. Bei der Ratte befinden sich auf einer Länge von 0,5 cM ca. 20 Gene (Rapp, 2000). Auf diese Weise kann eine effizientere Suche nach Kandidatengenen, differentiell exprimierten Genen oder die Sequenzierung der Chromosomenregion erfolgen. Bereits in der Literatur bekannte Kandidatengene wie die Gene des Renin-Angiotensin-Systems, des sympathischen Nervensystems, des Kallikrein-Kinin-Systems, der Ionenmembrankanäle oder die Gene, die für andere vasoaktive Substanzen wie z. B. die Endotheline kodieren, liefern hierfür einen ersten Anhaltspunkt.

Die differentielle Genexpressionsanalyse bietet eine weitere Möglichkeit, krankheitsrelevante Gene bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu detektieren. Dazu können z. B. differentiell exprimierte cDNAs bei Ratten mit oder ohne hypertensive Nephropathie nachgewiesen werden. Ein Vergleich zweier mRNA-Populationen aus unterschiedlichen Zellen, Geweben, Individuen oder Spezies ermöglicht über das Auffinden krankheitsrelevanter genetischer Unterschiede direkte Einblicke in pathophysiologische Stoffwechselmechanismen.

Mit Hilfe der Mikroarray-Technik lassen sich zeitgleich tausende von differentiell exprimierten Genen detektieren. Diese differentiell exprimierten Genprodukte repräsentieren die aktuelle

Genaktivität der jeweiligen Zelle oder des jeweiligen Gewebes zum Entnahmezeitpunkt. Auf diese Weise ist es möglich, gezielt neue krankheitsrelevante Kandidatengene und Stoffwechselwege zu detektieren und zu analysieren, um gegebenenfalls neue Therapie-konzepte entwickeln zu können.

1.4 Die Inzuchtrattenstämme Munich Wistar Frömter und Lewis/Mol

Für die Etablierung des Inzuchtstammes Munich Wistar Frömter (MWF) wurden Munich Wistar-Ratten verwendet, die ein aussagekräftiges Tiermodell für die experimentelle Forschung bei Hochdruck- und Nierenerkrankungen darstellen. Die Ratten weisen als phänotypische Besonderheit sog. oberflächliche bzw. subkapsuläre Glomeruli im Nieren-Cortex auf, die die Durchführung von Mikropunktionsstudien ermöglichen. Da Munich Wistar-Ratten nur wenige subkapsuläre Glomeruli besitzen ($n=1-15$; Andreucci, 1978), wurde 1978 mit der Etablierung eines Inzuchtstammes mit einer größeren Anzahl an subkapsulären Glomeruli begonnen (Hackbarth et al., 1980). Dazu wurde eine Sublinie des Ivanovas:Wistar-Stammes über eine unbekannte Anzahl an Generationen gezüchtet (Frömter E, Frankfurt/Main).

Mittels chirurgischer Untersuchung der Nierenoberflächen unter dem Mikroskop wurde die Anzahl subkapsulärer Glomeruli über eine subjektive Einteilung in drei Klassen bestimmt. Für die weiteren Zuchten wurden in der Regel 10 Männchen und 10 Weibchen jeder Generation selektiert. In der 5. Inzuchtgeneration wiesen die adulten Ratten mehr als 50 subkapsuläre Glomeruli/Niere auf und zeigten hinsichtlich verschiedener Nierenfunktionsparameter wie z. B. der glomerulären Filtrationsrate ($0,88 \text{ ml/min/100 g Körpergewicht}$) keine auffälligen Unterschiede zu anderen Wistar-Mutanten wie W/Ztm cryptorchic (Hackbarth et al., 1981). Dieser Stamm wurde als MWF/Ztm-Rattenstamm bezeichnet und konnte ab der 20. Generation als ingezüchteter Rattenstamm verwendet werden.

Der Lewis-Rattenstamm wurde aus Wistar-Ratten gezüchtet und befand sich 1954 in der 20. Inzuchtgeneration. Der Inzuchtgrad des Stammes wurde durch gezielte Bruder-Schwester-Verpaarungen stetig gesteigert. Aus dem Lewis-Stamm wurde 1978 der Unterstamm Lewis/Mol (Lew) gezüchtet (Källén et al., 1982). Die Lew-Ratte ist normoton und weist eine normale Nierenfunktion und eine Salz-Resistenz auf (Kreutz et al., 2000).

1.5 Die MWF-Ratte – ein Tiermodell zur Identifizierung genetischer Faktoren, die zu arterieller Hypertonie und Proteinurie führen

Bei der Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratte handelt es sich um ein genetisches Tiermodell, bei dem es zur spontanen Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und Proteinurie, insbesondere einer Albuminurie kommt (Hackbarth et al., 1991). Aus klinischer Sicht erweist sich die MWF-Ratte daher als ein aussagekräftiges Tiermodell, da chronische Nierenerkrankungen beim Menschen, die mit Proteinurie und arterieller Hypertonie einhergehen, häufig zu chronischer Niereninsuffizienz und terminalem Organversagen führen (Ruilope et al., 1990). Darüber hinaus ist das kardiovaskuläre Risiko bei an Hypertonie und Proteinurie erkrankten Patienten drastisch erhöht (Baigent et al., 2000).

Interessanterweise zeigte die phänotypische Charakterisierung des ursprünglich für den Phänotyp subkapsuläre Glomeruli neu etablierten MWF-Stammes auch eine deutliche Hypertonie und Proteinurie, wobei eine Korrelation zwischen beiden Parametern erkennbar ist (Hackbarth et al., 1991). Die Befunde deuten darauf hin, daß bei der Auslese für den Phänotyp subkapsuläre Glomeruli ein oder mehrere Allele selektiert wurden, die gleichzeitig auch für die Pathogenese der arteriellen Hypertonie und der Proteinurie verantwortlich sind. Für die These sprechen Kreuzungsexperimente zwischen MWF-Ratten und einem nierengesunden Referenzstamm, den Wistar-cryptorchic (WC)-Ratten (Hackbarth et al., 1991). Die Experimente belegten, daß die Entwicklung der arteriellen Hypertonie, der Proteinurie und das Auftreten subkapsulärer Glomeruli miteinander assoziiert sind und insgesamt einem rezessiven Vererbungsmodus folgen.

Neben dem Auftreten subkapsulärer Glomeruli wurde initial bei den MWF-Ratten im Vergleich zum Lew-Stamm als weitere morphologische Veränderung eine ca. 27%ige Reduktion der Nephronanzahl pro Niere (Hackbarth et al., 1983) nachgewiesen. Fassi et al. (1998) zeigten später, daß die Nephronanzahl der MWF-Ratten sogar um ca. 50% niedriger war als bei gesunden Wistar-Ratten. Darüber hinaus wurde beim MWF-Stamm eine 12%ige Vergrößerung des Bowman'schen Kapseldurchmessers (Hackbarth et al., 1983) als auch eine Glomerulosklerose (Remuzzi et al., 1992) beobachtet.

Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, daß ähnliche Mechanismen auch bei der Entstehung und/oder Progression von Nierenerkrankungen beim Menschen ursächlich beteiligt sind. Es ist zur Zeit nicht geklärt, weshalb die Progression chronischer Nierenerkrankungen sich bei männlichen Patienten schneller manifestiert als bei weiblichen. Eine

ähnliche Problematik wurde auch beim MWF-Rattenstamm beobachtet. Bei der MWF-Ratte gehen die erhöhte Albuminexkretion im Urin und die Glomerulosklerose mit Hypertonie einher. Sie ist bei männlichen Tieren signifikant stärker ausgeprägt als bei weiblichen, obwohl beide Geschlechter eine ähnliche Reduktion der Nephronanzahl aufweisen (Fassi et al., 1998).

1.6 Ziel der Arbeit

Hypertonie und Mikroalbuminurie sind entscheidende Risikofaktoren für das Auftreten von Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen (Mann et al., 2001; Ruilope et al., 2001). Die kausalen Zusammenhänge sind weitgehend ungeklärt. Sicher ist, daß die Nierenphysiologie und das Blutdruckgeschehen partiell genetisch determiniert sind. Durch die definitive Klärung der genetischen Ursachen werden Chancen gesehen, individuelle, Zielorgan-orientierte Therapiestrategien und –regime zu entwickeln, die aussichtsreiche Wege für eine erfolversprechende Prävention von Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen eröffnen (Pharmakogenetik). Grundlagenerkenntnisse werden mit Hilfe geeigneter Tiermodelle erarbeitet (Kreutz et al., 2000).

Im Rahmen einer Gesamthematik „Molekulargenetik der Hypertonie und hypertensiver Endorganschäden“ war das Ziel der vorliegenden Arbeit, das Tiermodell Munich Wistar Frömter (MWF), das das Phänomen einer spontanen Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und Albuminurie aufzeigt, phänotypisch zu charakterisieren und genetische Suszeptibilitätsfaktoren zu identifizieren.

In einem ersten Schritt schien es sinnvoll, sensitive Phänotypen und klinisch relevante Surrogatparameter neben morphologischen Auffälligkeiten beim Parentalstamm MWF im Vergleich zum nierengesunden und normotensiven Referenzstamm Lew zu überprüfen. Hierzu werden die Phänotypen hypertensiver gegen normotensiver systolischer Blutdruck, die renale Albuminausscheidung und die Anzahl subkapsulärer Glomeruli quantitativ erfaßt.

Zur Klärung der Frage, ob der angeborene Nierendefekt mit einer Salzsensitivität der Hypertonie assoziiert ist, werden männliche MWF- und salzresistente Lew-Ratten auf eine Hochsalzdiät (4% NaCl im Futter) bzw. auf eine Normaldiät (0,2% NaCl im Futter) gesetzt. Über eine zusätzliche diätetische Salzbelastung der MWF-Tiere wird erwartet, eine stärkere Kontrastierung der Phänotypen zwischen den Parentalstämmen zu provozieren, um nachfolgend die Identifizierung genetischer Faktoren zu erleichtern.

Die bisher vorliegenden Befunde über MWF-Ratten belegen, daß das kohärente Auftreten der arteriellen Hypertonie und der Proteinurie genetisch determiniert ist. Es ist nicht geklärt, ob eine oder mehrere Mutationen für die Entwicklung der drei Phänotypen arterielle Hypertonie, Proteinurie und subkapsuläre Glomeruli verantwortlich sind. Denkbar ist, daß verschiedene Genloci an der Entwicklung der drei Phänotypen beteiligt sind.

Das entscheidende Ziel der Untersuchungen besteht darin, über ein Kreuzungsexperiment zu ermitteln, welche Genloci jeweils für das Auftreten dieser drei Phänotypen verantwortlich sind. Basierend auf den vorstehenden Befunden erscheint es möglich, daß alle drei Phänotypen durch einen einzigen Genlocus, einer Mutation im Sinne eines pleiotropen Effektes, bestimmt werden (Abb. 4).

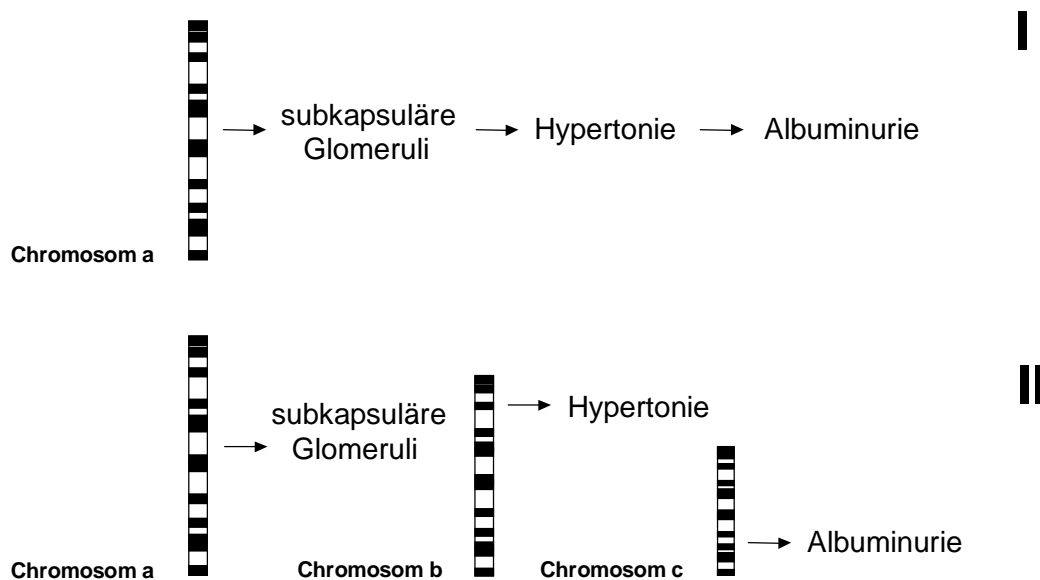


Abb. 4: Pleiotropie und Polygenie als mögliche Ursachen für genetische Erkrankungen.

Die Beantwortung dieser Frage wird zunächst mit Hilfe einer Kartierungsuntersuchung in der ersten Rückkreuzungspopulation zwischen MWF- und Lew-Ratten erfolgen. Die Überprüfung der genetischen Homogenität bzw. des Inzuchtgrades der Rattenstämme MWF und Lew wird mittels einer systematischen Genom-Analyse mit Mikrosatellitenmarkern vorgenommen werden.

Für die Kosegregationsanalyse werden die Backcross-Tiere zu zwei bzw. drei verschiedenen Zeitpunkten phänotypisiert. Auf diese Weise können auch genetische Faktoren mit einem altersabhängigen Effekt auf die Proteinurie erfaßt werden (age of onset).

Zur Durchführung einer Genom-Analyse soll das Genom der Backcross-Tiere systematisch mit Mikrosatellitenmarkern untersucht werden. Die anschließende Kopplungsanalyse in der

Backcross-Population ermöglicht die Kartierung von QTL, die für die genetischen Veränderungen im Tiermodell der MWF-Ratte verantwortlich und mit den drei Phänotypen Hypertonie, Proteinurie und Anzahl subkapsulärer Glomeruli assoziiert sind. Zusätzlich soll die Frage beantwortet werden, welchen Einfluß die Hypertonie, das Vorhandensein der oberflächlichen Glomeruli und die reduzierte Nephronanzahl bei der Manifestation der Proteinurie im MWF-Tiermodell besitzen.

Die erfolgversprechende Durchführung dieses experimentellen Versuchsdesigns wird durch Ergebnisse zur Genetik der Hypertonie (Kreutz et al., 1995; Kreutz et al., 1997) und zur Genetik des Schlaganfalls bei Vorliegen einer Hypertonie gestützt (Rubattu et al., 1996).

Um die Identifizierung von Kandidatengenen zu beschleunigen, wird zeitgleich zur Kosegregationsanalyse eine differentielle Genexpressionsanalyse durchgeführt werden. Da davon auszugehen ist, daß der pathogenetisch entscheidende Mechanismus bei der MWF-Ratte in der Niere exprimiert wird, sollen differentiell exprimierte Gene in der Niere 9 Tage alter MWF- und Lew-Ratten detektiert werden. Die hierbei identifizierten Transkripte werden anschließend charakterisiert und ihre chromosomale Lokalisation ermittelt. Die Identifizierung differentiell exprimierter Genprodukte wird zusätzlich mittels der Mikroarray-Technik ergänzt werden.

Die Integration bzw. das Aufzeigen von Ko-Lokalisationen differentiell exprimierter Transkripte mit den Kartierungsergebnissen der blutdruck- und proteinurierelevanten Genloci erlaubt die Identifizierung potentieller Kandidatengene, die einer weiteren funktionellen Untersuchung unterzogen werden können. Darüber hinaus werden bereits in der Literatur bekannte Kandidatengene vergleichsweise hinzugezogen und auf mögliche Ko-Lokalisationen zu den identifizierten Loci überprüft werden.

In der Folge soll die Arbeit durch eine weitere Charakterisierung der Loci und Kandidatengene, die kausal für die klinisch relevanten Parameter Hypertonie und Proteinurie verantwortlich sind, ergänzt werden. Die Ergebnisse der Experimente sollen funktionelle Untersuchungen beim MWF-Tiermodell ermöglichen, um Grundlagen für weiterführende humangenetische Studien zu schaffen.