

## Zusammenfassung

Epithelien bilden nicht nur eine Barriere zwischen verschiedenen Kompartimenten, sondern besitzen auch die Möglichkeit, Substanzen von einer Seite dieser Barriere auf die andere Seite zu transportieren. Meist besitzen solche Transportsysteme eine Spezifität für die zu transportierende Substanz und der Transport erfolgt gerichtet von apikal nach basolateral. Prinzipiell stehen zwei Möglichkeiten für den epithelialen Transport zur Verfügung. Der *transzelluläre* Transport bedingt den Eintritt eines Moleküls in die Zelle, dessen Transport zur basolateralen Membran und dessen Extrusion über diese Membran aus der Zelle hinaus. Der *parazelluläre* Transportweg verläuft zwischen zwei benachbarten Zellen hindurch. Die Substratspezifität wird bedingt durch membranständige Proteine, die zum Aufbau der Tight Junction, einer supramolekularen Struktureinheit, beitragen.

Ziel vorliegender Arbeit war es, die Beziehung von epithelialen renalen Transportsystemen zu zwei häufigen pädiatrischen Krankheitsbildern, der idiopathischen Hyperkalziurie und der primären Enuresis nocturna (PEN) zu untersuchen.

Die idiopathische Hyperkalziurie ist definiert als erhöhte renale  $\text{Ca}^{2+}$ -Exkretion. Im Kindesalter ist sie assoziiert mit Urolithiasis, Nephrokalzinose, Harnwegsinfekten, Dranginkontinenz und wird auch als Ursache der PEN diskutiert. Angenommen wird ein primärer renaler Defekt der  $\text{Ca}^{2+}$ -Rückresorption sowie eine intestinale  $\text{Ca}^{2+}$ -Hyperabsorption mit sekundärer Hyperkalziurie, eine molekulare Ursache konnte bisher nicht identifiziert werden.

In dieser Arbeit wurde der renale epitheliale  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal TRPV5 charakterisiert und auf dessen Rolle bei der Pathogenese der idiopathischen Hyperkalziurie überprüft. TRPV5 wird im DCT exprimiert und stellt dort den apikalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Eintrittsmechanismus dar. Ebenso konnte hier gezeigt werden, dass TRPV5 positiv durch Calcitriol reguliert wird. Eine Mutationsanalyse bei 9 Familien mit autosomal dominant vererbter idiopathischer Hyperkalziurie konnte Mutationen im TRPV5-Gen als Ursache der Erkrankung ausschließen. Bei zwei weiteren Familien mit autosomal-rezessiv vererbter Hyperkalziurie konnte eine neue Mutation im Tight Junction Protein CLDN-16 identifiziert werden. Mutationen im CLDN-16-Gen führen zur familiären Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose (FHHNC). Im Gegensatz zu Patienten mit FHHNC lag bei den Betroffenen beider Familien eine niedrig normale  $\text{Mg}^{2+}$ -Konzentration im Serum vor, die Hyperkalziurie bestand nur während der Kindheit und normalisierte sich im Erwachsenenalter. Als molekulare Ursache dieses Phänotyps konnte eine fehlende Interaktion zwischen der CLDN-16 Mutante (T233R) und dem intrazellulären Adapterprotein ZO-1 demonstriert werden, welches hier als endogener Ligand identifiziert wurde. Damit konnte ein neuer Pathomechanismus aufgedeckt

werden, der möglicherweise auch bei anderen, bisher nicht aufgeklärten epithelialen Transportdefekten eine wichtige Rolle spielt. Der Phänotyp impliziert, dass CLDN-16 einen  $Mg^{2+}$ -spezifischen parazellulären Kanal formiert und der  $Ca^{2+}$ -Verlust ein sekundäres Phänomen darstellt.

In vorliegender Arbeit konnte auch die Hypothese der Hyperkalziurie als Ursache der PEN widerlegt werden. Stattdessen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von dDAVP bei der Behandlung der PEN zu einer vermehrten renalen  $Ca^{2+}$  Exkretion führt. In der Literatur wird der erfolgreiche Einsatz von dDAVP bei der PEN mit dessen antidiuretischer Wirkung und mit Berichten über eine inadäquate nächtliche ADH-Sekretion bei Kindern mit PEN begründet. Hier konnte jedoch hier gezeigt werden, dass dDAVP bei Patienten, die gleichzeitig an nephrogenem Diabetes insipidus und primärer Enuresis nocturna litten, zu einem Sistieren der PEN führte. Da bei Patienten mit nephrogenem Diabetes insipidus, hier bedingt durch Mutationen im AQP-2 Gen, keine renale  $H_2O$ -Rückresorption erfolgt, muss der therapeutische Effekt durch eine nicht-renale Wirkung vermittelt werden. Durch zwei weitere klinische Studien konnte bewiesen werden, dass dieser therapeutische Effekt von dDAVP durch dessen Wirkung auf das Zentralnervensystem bedingt ist.

Diese Untersuchungen zeigen anhand von zwei pädiatrischen Krankheitsbildern, dass die molekulare und klinische Analyse renaler epithelialer Transportsysteme wichtige Aufschlüsse für das Verständnis hereditärer Erkrankungen liefern kann. Zukünftige Studien dieser Systeme werden deren Funktion und Regulation genauer charakterisieren und damit die Grundlage zur differentiellen Diagnostik und Therapie komplexer Störungen liefern.