

6 Zusammenfassung

Das Tamm-Horsfall Protein (THP) ist mit einer Tagesmenge von ca. 60 mg/d das dominante Harnprotein. THP wird ausschließlich in der Niere in den Epithelzellen der aufsteigenden Henle-Schleife mit Ausnahme der Macula densa-Zellen synthetisiert. Die physiologische Rolle von THP wurde bislang nicht endgültig geklärt. In der vorliegenden Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass THP in einer funktionellen Beziehung zum Ionentransport der dicken aufsteigenden Henle-Schleife und damit zum renalen Konzentrierungsmechanismus steht. Hierzu wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit THP-defiziente Mäuse (THP^{-/-}) untersucht. Der Elektrolythaushalt der THP^{-/-} Mäuse war im Vergleich zu Wildtypmäusen (wt) unter Kontrollbedingungen normal. Die Creatinin-Clearance war jedoch bei THP^{-/-} Mäusen um 63% niedriger als bei wt Mäusen ($P < 0,05$). Eine Volumenbelastung durch die Gabe von 5% Sucroslösung hatte zwar keine Verschiebung des Wasser- bzw. Elektrolythaushalts zwischen den Gruppen zur Folge, doch zeigten im 24h Durstversuch die THP^{-/-} Mäuse eine signifikant geringere Konzentrierungsfähigkeit als die wt Mäuse. Die Urinmenge war in der wt Gruppe auf 47,8%, in der THP^{-/-} Gruppe jedoch auf 72,3% reduziert ($P < 0,05$). Um die Funktion der dicken aufsteigenden Henle-Schleife unter THP-Inaktivierung weiter zu charakterisieren bzw. mögliche Kompensationsmechanismen aufzuschlüsseln, wurde die Expression von Ionentransportern, Kanälen und assoziierten Proteinen auf mRNA- und Proteinebene untersucht. Die Befunde zeigten bei THP^{-/-} Mäusen ein erhöhtes Niveau der distalen Ionentransportproteine. Die Untersuchung endokriner bzw. parakriner Botenstoffsysteme des juxtaglomerulären Apparates zeigte eine Verminderung von Cyclooxygenase-2-Expression in der Macula densa sowie von Renin-mRNA in den anliegenden Vasa afferentia der THP^{-/-} Mäuse.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass die Inaktivierung von THP in der Maus Auswirkungen auf die Ionentransportfunktion der dicken aufsteigenden Henle-Schleife hat. Damit ist der Hinweis auf eine Bedeutung von THP in der Funktion des Harnkonzentrierungsmechanismus gegeben. Die im Kontrollzustand erhöhte Expression distaler Ionentransportproteine bei

THP^{-/-} Mäusen könnte hierbei Kompensation einer verringerten Funktion der dicken aufsteigenden Henle-Schleife sein. Die verminderte juxtaglomeruläre Cyclooxygenase-2-Expression bei THP^{-/-} Mäusen weist auf erhöhte tubuläre Ionenbeladung an der Macula densa hin, die möglicherweise aus einem verringerten Ionentransport in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife resultiert. Die supprimierte renale Reninexpression könnte ebenfalls hieraus resultieren. Die Verminderung der GFR deutet auf eine Aktivierung der tubuloglomerulären Antwort bei THP^{-/-} Mäusen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Hypothese, dass THP an der Ionentransportfunktion der dicken aufsteigenden Henle-Schleife beteiligt ist.