

5 Zusammenfassung

Der epitheliale Natriumkanal (ENaC) ist das Schlüsselprotein für die Regulation des Natriumhaushalts bei Wirbeltieren. Er befindet sich in der apikalen Membran von Epithelzellen unterschiedlicher Gewebe wie z.B. dem Sammelrohr der Niere, dem distalen Kolon, den Schweißdrüsen und der Lunge. Im distalen Kolon ist der ENaC geschwindigkeitsbestimmend für die aktive elektrogene Natriumresorption; die Regulation erfolgt durch nanomolare Konzentrationen von Aldosteron und andere Kortikosteroide unter anderem über den Mineralokortikoidrezeptor. An humanem Gewebe konnte gezeigt werden, dass die Expression der β - und γ -Untereinheiten des ENaC bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis ulcerosa vermindert ist, was zu einer Hemmung der Natriumresorption im distalen Kolon führt und zur Diarrhoe beiträgt. Die vorliegende Arbeit befasste sich deshalb mit der Regulation des ENaC im distalen Kolon durch MAPK *in vitro*.

Zunächst konnte mittels elektrophysiologischer Untersuchungen in Ussing-Kammern eine maximale Induktion des ENaC durch Aldosteron im spätdistalen Teil des Rattenkolons lokalisiert werden. Im Weiteren wurde der Einfluss von Inhibitoren der MAPK-Signaltransduktionswege auf den ENaC untersucht. Dabei konnte eine Reduktion des aldosteroninduzierten elektrogenen Natriumtransport durch den ERK-Inhibitor PD98059 um ca. 50% gezeigt werden. Diese Beobachtung bestätigte sich auf biochemischer Ebene: Die Transkription von mRNA der β - und γ -Untereinheit nahm im Northern Blot deutlich ab. Ebenso konnte gezeigt werden, dass der ERK-Inhibitor U0126 den aldosteroninduzierten elektrogenen Natriumtransport stark hemmt. Ein Hemmstoff des p38-Signaltransduktionswegs zeigte ebenfalls eine ca. 50%ige Inhibition.

Um einen möglichen Aktivator der Signaltransduktionskaskaden zu untersuchen, wurde TPA appliziert, woraufhin der Kurzschlussstrom anstieg. Da dieser Effekt nur kurzzeitig beobachtet werden konnte, war eine Unterscheidung zwischen elektrogenem Natriumtransport und z.B. Chloridsekretion nicht möglich.

Diese Ergebnisse mit einer Reduktion des aldosteroninduzierten Natriumtransports durch die ERK-Inhibitoren PD98059 und U0126 sowie den Abfall der mRNA der β - und γ -Untereinheiten durch den ERK-Inhibitor PD98059 sowie einer Reduktion des aldosteroninduzierten Natriumtransports durch den p38-MAPK-Inhibitor SB202190 deuten auf eine unterstützende Rolle der MAPK-Signaltransduktionswege für den Natriumtransport im Kolonepithel hin und machen einen direkten Einfluss der Proteinkinase C unwahrscheinlich.