

PPARgamma-abhängige Regulation der Renin-Expression in humanisierten Mäusen

Jenny Selbmann, Peter Lachmann, Linda Hickmann, Christian Hugo, Bernd Hohenstein, Vladimir T. Todorov

Nephrologisches Forschungslabor, Bereich Nephrologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Bluthochdruck, im Rahmen eines Metabolischen Syndroms oft verbunden mit Hyperlipoproteinämie, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2, gilt heute als wichtiger Risikofaktor für Artherosklerose, Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall sowie chronische Niereninsuffizienz. Der Transkriptionsfaktor PPAR-gamma, v.a. im Zusammenhang mit Insulinsensitivierung und Differenzierung von Adipozyten bekannt, könnte eine Brücke zwischen Übergewicht und Bluthochdruck schlagen. Wir wiesen bereits *in vitro* und *in vivo* einen Einfluss von PPAR-gamma auf die Renin-Expression nach. Dabei stellten wir fest, dass das humane Renin empfindlicher gegenüber PPARgamma ist als das Maus-Renin. Um ein relevantes Modell zu schaffen generierten wir humanisierte Mäusen, mit denen wir in der Lage sind die *in vivo* Regulation von humanem Renin als limitierenden Faktor des Renin-Angiotensin-Systems durch PPAR-gamma zu untersuchen.

Mit Hilfe von transgenem Co-Placement erzeugten wir drei Mauslinien, die neben dem eigenen Renin (mRen) ebenso das humane Renin (hRen) mit der Promotorregion Pal3, als Bindungsstelle für PPAR-gamma, im Genom besitzen. Je eine Gruppe besaß die funktionelle humane Pal3-Sequenz, die andere Gruppe eine mutierte und nicht mehr funktionelle. Im Folgenden sind die bisherigen Ergebnisse zur Immunohistochemie und RT-PCR der ersten Linie dargestellt.

In der Immunohistochemie zeigte sich eine mRen- sowie hRen-Expression in den juxtaglomerulären (JG) Zellen im Vas afferenz des Glomerulus. Der Anteil an mRen positiven Glomeruli (interne Kontrolle) war wie erwartet sowohl in der Wildtyp- als auch in der Pal3-mutierten Gruppe gleich. Das hRen wurde in beiden Gruppen schwächer exprimiert, jedoch mit einem signifikanten Unterschied: in der Wildtyp-Gruppe exprimierten immerhin noch ca. 83% der mRen positiven Glomeruli ebenso hRen, in der Pal3 mutierten Gruppe jedoch nur noch ca. 65%. Diesen Unterschied konnten wir in der RT-PCR der Niere auf mRNA-Level ebenso nachweisen. In weiteren Organen konnte hRen auf mRNA-Ebene nachgewiesen werden. So exprimierten Augen, Aorta, Pankreas, Fettgewebe, Hoden und Lymphknoten das hRen zusammen mit mRen, jedoch Herz, Lunge, Leber, Milz und Gehirn exprimierten nur hRen. In diesen extrarenalen Geweben konnte allerdings kein Unterschied der Menge an Renin-mRNA zwischen Wildtyp- und mutierter Maus festgestellt werden. Die Nebenniere als einziges Organ in der Untersuchung exprimierte jedoch nur mRen, kein hRen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Ausfall der Pal3-Promotorstelle und damit der PPAR-gamma-Bindung zu niedrigeren Humanreninwerten *in vivo* führt. Die Charakterisierung der beiden weiteren Linien soll diese Ergebnisse festigen. Das ferne Ziel ist es das gesamte humane Renin-Angiotensin-System in Mäuse zu transferieren, um die Pathogenese des Bluthochdrucks sowie Einflussfaktoren und Folgeerscheinungen weiter studieren zu können.