

Hypertonie: Welche Erkenntnisse ergeben sich für die klinische Erforschung monogener Krankheiten?

Bernard Rossier

Departement für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Lausanne

Die jüngsten Fortschritte in der Physiologie, Pharmakologie, Biologie und Molekulargenetik haben im vergangenen Jahrzehnt die Identifikation mehrerer Gene ermöglicht, deren Mutationen nach den Mendelschen Gesetzen vererbte («monogene») genetische Erkrankungen des Menschen mit hypertonischem oder hypotonischem Phänotyp verursachen. Diese Erkrankungen sind extrem selten und daher für Pädiater, Allgemeinmediziner und Internisten von nur geringem klinischem Interesse. «Seltene Krankheiten sind selten, häufige Krankheiten häufig ...», lehrten uns seinerzeit unsere Mentoren im Studium, um zu verhindern, dass wir uns in ebenso exotischen wie unwahrscheinlichen Diagnosen verlieren. Dennoch sind seltene Erkrankungen von doppelt hohem Interesse: Zum einen erlaubt die Identifikation der ursächlichen Gene eine präzise Diagnosestellung, Prognose, genetische Beratung, zuweilen eine gezielte Behandlung und birgt für die Zukunft die Hoffnung einer möglichen Gentherapie. Zum anderen – und das ist das Thema dieses Editorials – sind diese Erkrankungen wahre pathophysiologische Musterbeispiele für Mutationen unseres Genoms, die uns die Natur ganz zufällig liefert. Sie zeigen uns, welche Faktoren in vivo die Funktionen unseres Organismus, in diesem Fall der Nieren, beeinträchtigen und sich so auf die Kontrolle von Natriumhaushalt, Blutvolumen und arteriellem Blutdruck auswirken.

Eine Identifikation und Charakterisierung der zugrundeliegenden Gene ist bisher für die folgenden Syndrome gelungen [5, 8]:

- das Liddle-Syndrom (Hypertonie im Kindesalter, Hypokaliämie, metabolische Alkalose, Aldosteron-Renin-Suppression, sehr gutes Ansprechen auf Amilorid);
- der augenscheinliche Mineralokortikoidexzess (apparent mineralocorticoid excess, AME) (bereits im Säuglingsalter auftretende, schwere Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose), dem eine verminderte Konversion von Cortisol in Cortison in der Zielzelle der Niere zugrundeliegt, wodurch in einem Fehlmechanismus die Mineralokortikoidrezeptoren durch Glukokortikoide besetzt werden;
- das familiäre hyperkaliämische Hypertonie-syndrom (Gordon-Syndrom oder Pseudohypoaldosteronismus Typ 2), das sich in einer

Hyperkaliämie begleitet von einer mässigen Hypertonie manifestiert und besonders auf die Behandlung mit Thiaziddiuretika reagiert;

- der glukokortikoidreagible Aldosteronismus (glucocorticoid remediable aldosteronism, GRA), eine Dysfunktion der Aldosteronsynthese der Nebenniere.

Hinzu kommen drei Erkrankungen, deren Phänotyp durch einen Salzverlust (salt losing syndrome) und in der Folge durch Hypovolämie und Hypotonie charakterisiert ist:

- das Bartter-Syndrom, dessen Phänotyp der Wirkung einer chronischen Behandlung mit maximalen Furosemiddosen entspricht (Hyponatriämie, schwere Hypovolämie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose);
- das Gitelman-Syndrom mit einem weniger schweren Phänotyp als dem des Bartter-Syndroms, dessen Phänotyp der Wirkung einer chronischen Behandlung mit Thiaziddiuretika in maximaler Dosierung entspricht (Hyponatriämie, Hypovolämie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose);
- der Pseudohypoaldosteronismus Typ 1 (PHA-1); sein Phänotypus ist mit der Wirkung einer chronischen Behandlung mit einem kaliumsparenden Diuretikum wie Amilorid vergleichbar (Hyperkaliämie, metabolische Azidose und Hypovolämie). Über diese Erkrankungen wurde bereits eine Vielzahl klinischer und experimenteller Studien publiziert. Welche Lehren lassen sich daraus ziehen?

Lektion 1

Alle derzeit identifizierten Gene werden entweder in der Niere oder im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System exprimiert, dessen wesentliche Aufgabe in der Kontrolle des Natriumhaushalts, der Volämie und des Blutdrucks besteht. Es handelt sich gewissermassen um den «genetischen» Ausdruck des von Guyton bereits vor über dreissig Jahren entwickelten physiologischen und pathophysiologischen Konzepts [1]. Guyton ging davon aus, dass die Niere, unabhängig von den individuellen Entstehungsmechanismen einer arteriellen Hypertonie, die zentrale pathogene Rolle spielen muss.

Lektion 2

Die an der Regulierung des Natrium- und Kaliumhaushalts beteiligten Gene werden exprimiert im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (Genort 1; Wirkungsort der Schleifendiuretika [Furosemide]; diese beeinflussen ihren Rezeptor, den Na-K-2Cl-Symporter [NKCC2]), im distalen Tubulus (Genort 2; Wirkungsort des Chlorothiazid; Wirkung auf seinen Rezeptor, den Na-Cl-Symporter [NCCT]) sowie im Sammelrohr (Genort 3; Wirkungsort des kaliumsparenden Diuretikums Amilorid, das hier auf seinen Rezeptor, den Epithel-Natriumkanal [ENaC] wirkt); die Genorte 2 und 3 sind der renale Wirkungsort des Aldosterons (Aldosterone-Sensitive Distal Nephron, ASDN). Wie die Abbildung 1 zeigt, besteht eine Konkordanz zwischen dem Wirkungsort der drei bekannten Diuretikaklassen, ihren Rezeptoren und den von den jeweiligen Mutationen verursachten Syndromen (d.h. Funktionsverlust oder -steigerung). Somit ist dies der genetische Ausdruck der zentralen Funktion, die dieser Abschnitt des Nephrons in der Kontrolle der Volämie und des arteriellen Blutdrucks erfüllt.

Lektion 3

Die drei pharmakologischen Diuretika-Rezeptoren (siehe Abbildung): Schleifendiuretika (Furosemid), Thiaziddiuretika (distaler Tubulus), kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Sammelrohr) hemmen die Natriumrückresorption sowie die Kaliumsekretion durch die Niere. Mutationen in Form eines Funktionsverlusts dieser Trans-

porter führen zu einer genetisch bedingten konstitutiven Natriurese, die zuweilen eine sehr schwere Hypotonie nach sich ziehen kann. Dies begründet den Einsatz von Diuretika als primäre Medikation in der Behandlung der arteriellen Hypertonie. Dieser aus den 1960er Jahren stammende therapeutische Grundsatz wurde im übrigen in kontrollierten prospektiven Studien (ALLHAT), die den Nutzen von Diuretika als Behandlung der ersten Wahl bei arterieller Hypertonie eindeutig belegt haben, bestätigt [2].

Lektion 4

Dank der Erforschung dieser Krankheiten wurden neue Signalübertragungswege (regulatorische Proteine) identifiziert, welche die Aktivität der Transporter, insbesondere des Na-Cl-Symporters (Thiazidrezeptor) und des epithelialen Natriumkanals (ENaC) (Amiloridrezeptor) kontrollieren. Die beim Pseudohyperaldosteronismus Typ 2 und dem Liddle-Syndrom beobachtete Hypertonie ist nicht auf Mutationen des Na-Cl-Symporters oder des ENaC selbst zurückzuführen, sondern auf deren Regulatoren. In beiden Fällen handelt es sich um Proteine, die in einem physiologischen Prozess die Aktivität des Symporters oder des Kanals unterdrücken [3]. Bei einem Funktionsverlust dieser physiologischen Inhibitoren kommt es zu einer übermässigen Aktivität des Symporters oder des Kanals, was wiederum zu verstärkter Natriumchloridrückresorption, Hypervolämie und Hypertonie führt. Infolge der jüngsten Identifikation eines neuen Signalübertragungswegs, über die WNK-1- und KNK-4-Kinasen, deren Aufgabe die Kontrolle des Thiazidrezeptors ist, wurde das Modell zur Regulierung der Rückresorption von Natrium und Kalium umfassend revidiert. Demnach besteht einerseits die Möglichkeit einer an die Kaliumsekretion gekoppelten Natrium-Rückresorption in einem aldosteronabhängigen Signalübertragungsweg. Andererseits ist die Möglichkeit einer Natrium- und Kaliumrückresorption in einem aldosteronunabhängigen Signalübertragungsweg gegeben [4]. Dieser wissenschaftliche Fortschritt eröffnet sehr interessante Perspektiven für die Entwicklung einer zweiten Generation von Diuretika, die eine parallele Kontrolle von Natrium- und Kaliumhaushalt unter Vermeidung der besonders gefährlichen Nebenwirkung einer Hypo- oder Hyperkaliämie ermöglichen könnten.

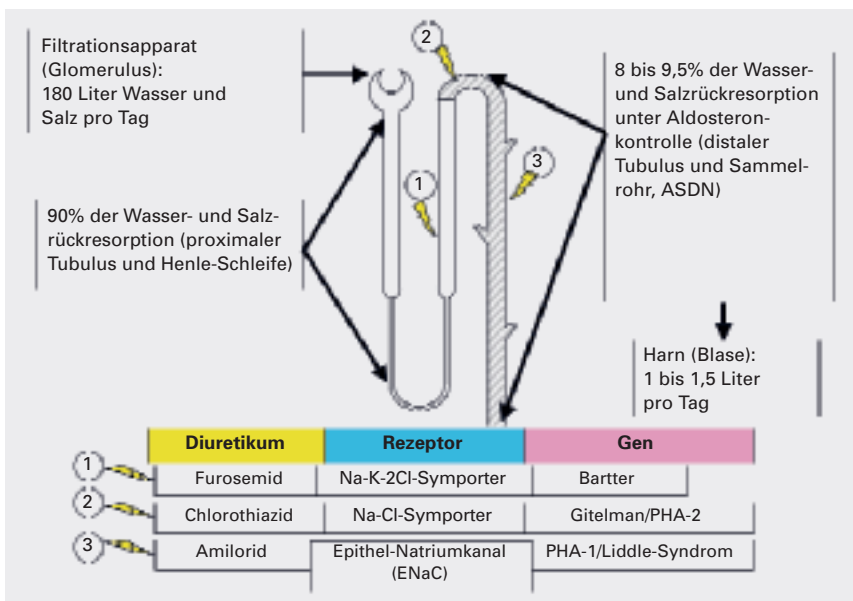


Abbildung 1
Blockierung der Salz- und Wasserrückresorption im Nierentubulus durch Diuretika und Mutationen der Rezeptoren bei genetischen Erkrankungen.

Lektion 5

Noch vor einigen Jahren hoffte man, dass die Erforschung monogener Erkrankungen ebenfalls Aufschluss über multifaktorielle Syndrome mit komplexen genetischen Charakteristika («poly-

gene», nicht nach Mendel vererbte Krankheiten), wie beispielsweise die essentielle arterielle Hypertonie, geben würden. Die Hypothese, dass die Niere auch in diesen Fällen der zentrale Faktor für die Entwicklung einer essentiellen Hypertonie ist, wurde insbesondere durch die Erfahrungen bei Nierentransplantationen zwischen hypertonen Spendern und nichthypertonischen Empfängern oder vice versa belegt [5, 6]. Hingegen ist man bei der Identifikation der an der Pathogenese der Hypertonie beteiligten Gene nur wenig vorangekommen. Man ging davon aus, dass einige dieser Gene «leichte» Mutationen (zumeist genetische Polymorphismen [single nucleotide polymorphism, SNP]) aufweisen, die geringfügige, aber signifikante Abweichungen des arteriellen Drucks bewirken [7]. Doch obwohl diese Arbeitshypothese Anlass zu zahlreichen Untersuchungen gegeben hat, sind die

Resultate zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch wenig überzeugend. Die Gründe für diese Enttäuschungen sind bekannt [8]. Wie auf vielen anderen Gebieten müssen wir primär unsere Methodik verbessern. Die Erstellung einer Genkarte mit allen SNPs des menschlichen Genoms liess sich wesentlich rascher realisieren, als man sich vorgestellt hatte. Mit Hilfe dieser Methodik, verbunden mit einer verbesserten Analyse der Genexpression (Transkriptom) in der Niere und der Weiterentwicklung unserer bioinformatischen und statistischen Werkzeuge, werden wir einige der Hindernisse überwinden können. Wenn wir erfolgreich sind, wird ein immenser Nutzen entstehen, denn dann wäre es möglich, unter dem Begriff der arteriellen Hypertonie eine Vielzahl unterschiedlicher nosologischer Formen zusammenzufassen und daraufhin selektivere und wirksamere Therapien zu entwickeln.

Literatur

- 1 Guyton AC. Blood pressure control – special role of the kidneys and body fluid. *Science* 1991;252:1813–6.
- 2 ALLHAT-Collaborative-Research-Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–97.
- 3 Rossier BC. Negative regulators of sodium transport in the kidney. Key factors in understanding salt-sensitive hypertension? [comment]. *J Clin Invest* 2003;111:947–50.
- 4 Kahle KT, Wilson FH, Lalioti M, Toka H, Qin H, Lifton RP. WNK kinases. Molecular regulators of integrated epithelial ion transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:557–62.
- 5 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545–56.
- 6 Rettig R, Grisk O. The kidney as a determinant of genetic hypertension. Evidence from renal transplantation studies. *Hypertension* 2005;46:463–8.
- 7 Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance. Interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol* 2002;64:877–97.
- 8 Corvol P, Persu A, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension* 1999;33:1324–31.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Bernard Rossier
Abteilung für Pharmakologie
und Toxikologie
Universität Lausanne
Rue du Bugnon 27
CH-1005 Lausanne
bernard.rossier@unil.ch