



## **Analyse von V2-Rezeptor-abhängigen Signalwegen bei der polyzystischen Nierenerkrankung**

Die Autosomal-dominante Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine der häufigsten Erbkrankheiten des Menschen. Sie führt in vielen Fällen zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Ursache für diese Erkrankung ist eine Veränderung der genetischen Information. Dadurch kommt es zu einem unkontrollierten Wachstum (Proliferation) der Nierenzellen, das im Endstadium der Erkrankung dazu führt, dass die Nieren von hunderten und tausenden von kleinen flüssigkeitsgefüllten Blasen, den Zysten, durchsetzt sind. Eine Therapie ist bislang nicht verfügbar.

Eine kürzlich erschienene klinische Studie konnte zeigen, dass eine medikamentöse Hemmung von bestimmten Signalwegen zwischen den Zellen – genauer die Blockade des Vasopressin-V2-Rezeptors in der Niere – das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann. Allerdings ist diese Therapie mit starken Nebenwirkungen verbunden. Das hat dazu geführt, dass die Behandlung in dieser Studie in bis zu 20 Prozent der Fälle abgebrochen wurde.

Das Hormon Vasopressin wird in der Hirnanhangsdrüse produziert. Wenn es an den Vasopressin-V2-Rezeptor in der Niere bindet, wird der menschliche Wasserhaushalt entscheidend beeinflusst: Wasser wird im Körper zurückgehalten. Normale Nierenzellen reagieren nicht mit einer erhöhten Proliferation auf das Hormon. Anders ist die Situation bei der ADPKD: Hier reagieren die Zellen mit beschleunigtem Wachstum sowie einer erhöhten Sekretion von Flüssigkeit. Das Ergebnis des Prozesses ist eine Vergrößerung der Zyste.

In der Vergangenheit konnten die Arbeiten des Antragstellers zeigen, dass eine Aktivierung des Rezeptors schon im Normalfall zu einer signifikanten Veränderung der intrazellulären Signalübertragung führt. Ganz besonders gilt das für Patienten mit ADPKD. Es ist allerdings nicht bekannt, welche dieser Prozesse genau bei der Krankheit verändert sind, und welche Prozesse genau von der Aktivierung des Rezeptors abhängen. Dieser Zusammenhang soll in der geförderten Forschungsarbeit charakterisiert werden. Der Antragsteller setzt hochmoderne molekulare Massenspektrometrie ein um diese Signalereignisse in höchster Präzision und sehr umfassend zu charakterisieren.

**Bedeutung für die Patientenversorgung:**

Bislang ist keine Therapie für die ADPKD verfügbar. Ein potenzieller Behandlungsansatz, die Hemmung des Vasopressin-V2-Rezeptors, ist mit sehr starken Nebenwirkungen vergesellschaftet. Es soll daher der genaue Wirkmechanismus des durch das Vasopressin ausgelösten Zellwachstums in der Zystenniere verstanden werden. Ein ultimatives Ziel der Forschung ist die Entwicklung eines Therapieansatzes, der gut charakterisierte Signalprozesse angreift und das Wachstum der Nierenzysten ohne signifikante Nebenwirkungen hemmt.