

## Genmutation in Chloridkanal löst seltenes Bluthochdrucksyndrom aus

**Wenn die Nebenniere zu viel Aldosteron produziert, führt das oft zu Bluthochdruck und Nierenschäden (Hyperaldosteronismus). Erst seit kurzem ist bekannt, dass manche Erkrankte eine Mutation im Gen für den CIC-2 Chloridkanal in sich tragen. Nun konnten Forschende um Professor Thomas Jentsch erstmals zeigen, wie die veränderten Kanäle die Krankheit verursachen. Das berichten sie im Fachjournal Nature Communications.**

Unser Blutdruck wird unter anderem von Hormonen reguliert. Eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt dabei das Steroidhormon Aldosteron. Es wird in den Nebennieren gebildet und ist an der Regulation des Wasser- und Salzhaushalts des Körpers beteiligt. Beim Hyperaldosteronismus produzieren die Nebennieren zu viel Aldosteron, wodurch Natrium im Körper zurückgehalten wird und vermehrt Kalium ausgeschieden wird. Die Folge ist ein krankhaft erhöhter Blutdruck, weshalb man auch von sekundärem Bluthochdruck spricht. Auch die Nieren nehmen oft Schaden.

Bis vor kurzem wusste man wenig über die pathologischen Mechanismen der auch als Conn-Syndrom bezeichneten Erkrankung. Im Jahr 2018 konnten die Pariser Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Professorin Maria-Christina Zennaro in Zusammenarbeit mit den Berliner Kolleginnen und Kollegen vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) und dem Max-Delbrück-Centrum (MDC) sowie eine weitere Gruppe aus Deutschland und den USA um Professorin Ute Scholl vom Berlin Institute of Health (BIH) und der Charité - Universitätsmedizin Berlin erstmals nachweisen, dass bei betroffenen Erkrankten eine Mutation im Gen für den CIC-2 Chloridkanal vorliegt. Sechs verschiedene Mutationen wurden bislang beschrieben, sie sind 2018 in Nature Genetics publiziert worden. Unklar war allerdings der kausale Zusammenhang zwischen Genmutation und Überproduktion von Aldosteron. Diese Lücke haben nun die Forscherinnen und Forscher vom FMP und MDC geschlossen.

### **Kausalität zwischen Mutation und Krankheit bewiesen**

Das Team um Professor Thomas Jentsch, der die erste Chloridkanalfamilie, zu der auch CIC-2 gehört, vor fast 30 Jahren als Erster entdeckt hatte, untersuchte die beschriebenen Mutationen zunächst in vitro. Dabei fanden die Forscherinnen und Forscher, dass alle bisher bekannten, vermeintlich Hyperaldosteronismus verursachenden CIC-2 Mutationen den Chloridstrom des Kanals drastisch erhöhen.

Um den Beweis zu erbringen, dass die Erhöhung des Chloridstroms von CIC-2 zu Hyperaldosteronismus führt, haben die Forscherinnen und Forscher anschließend ein Mausmodell entwickelt, das CIC-2 über eine andere, ‚künstliche‘ Mutation aktiviert. Die genetisch veränderten Mäuse wiesen enorm erhöhte Chloridströme in den Aldosteron-absondernden Zellen auf, was unter anderem zu einem starken, pathologischen Anstieg der Aldosteron-Konzentration im Blut der Nager führte. Daraus resultierte - genau wie bei Patientinnen und Patienten - ein krankhaft erhöhter Blutdruck und sekundär eine verringerte Renin-Aktivität, ein Hormon, das normalerweise die Aldosteronproduktion erhöht. Somit konnten die Forscher den Nachweis erbringen, dass die Mutation ursächlich an der Krankheitsentstehung beteiligt ist. Die Ergebnisse der Arbeit sind nun im Fachjournal Nature Communications erschienen.

## **Der Chloridkanal ist immer geöffnet**

„Wir haben gesehen, dass der Kanal durch die Mutationen ständig geöffnet ist, wodurch die elektrische Spannung über die Zellmembran der Hormon-produzierenden Zelle stark verändert wird. Dadurch kommt es zu einem Einstrom von Kalzium, was wiederum zu einer Überproduktion von Aldosteron führt“, erläutert Dr. Corinna Göppner, die zusammen mit Dr. Ian Orozco Erstautorin der Studie ist und gerade über CIC-2 promoviert hat.

„Was sich aufgrund des mutierten Chloridkanals genau im Organismus abspielt, das haben wir an unserem Modell erstmals Schritt für Schritt in allen Details zeigen können“, sagt die Biologin. „Insofern hat unsere Arbeit hervorragend die humangenetischen Befunde ergänzt und erweitert.“

## **Das beste Modell, um die Krankheit zu erforschen**

Das in Berlin-Buch entwickelte Maus-Modell ist das erste In-vivo-Modell, das die Krankheit mit all seinen Symptomen abbildet, und gilt als das bisher beste seiner Art. Es ist also perfekt dafür geeignet, die pathologischen Mechanismen des Hyperaldosteronismus weiter zu erforschen und sekundäre Effekte wie Langzeitschäden zu identifizieren. Leichte Nierenschäden konnten die Forscher bereits sehen, aber sie erhoffen sich noch mehr davon: „Wir gehen im Moment davon aus, dass ein ständig geöffneter Chloridkanal auch Einfluss auf andere Organe haben könnte“, sagt Gruppenchef Thomas Jentsch. Hierüber wisse die Medizin derzeit leider noch wenig, dabei sei das Thema Langzeitfolgen für Patienten hoch relevant. „Unser Mausmodell kann definitiv bei der Aufklärung helfen, was wieder mal die Relevanz der Grundlagenforschung für die Klinik zeigt.“  
(fmp)