

Læge Claus Bistrup:

## Aspects of renal sodium retention in puromycin induced nephrotic syndrome in rats

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet under ansættelse som ph.d.-stipendiat ved Fysiologi og Farmakologi, Institut for Medicinsk Biologi, Syddansk Universitet, i perioden 2001-2004.

Nefrotisk syndrom (NS) udvikles pga. glomerulær utæthed for proteiner og er ledsaget af proteinuri, hypoproteinæmi og ødemer (samt  $\text{Na}^+$ -retention). Udviklingen af ødemer skyldes ikke kun nedsat kolloidosmotisk tryk i plasma og sekundær renal  $\text{Na}^+$ -retention (underfyldningsteorien), hvorfor det er foreslået, at den nedsatte renale  $\text{Na}^+$ -udskillelse skyldes en primær intrarenal dysregulering af  $\text{Na}^+$ -reabsorptionen (overfyldningsteorien). Vi undersøgte mulige mekanismer for  $\text{Na}^+$ -retention i puromycininduceret NS i rotter, som ligner *minimal change disease* hos mennesker.

Prostasin er et nyligt identificeret enzym, der stimulerer den amiloridfølsomme epitheliale natriumkanal (ENaC), som bl.a. findes i nyrerne. I urinen fra nefrotiske rotter fandt vi en 22-fold stigning i prostasinkoncentrationen parallelt med et fald i plasmakoncentrationen. Med elektrofysiologiske målinger in vitro viste vi, at nefrotisk urin ved en enzymatisk proces stimulerer  $\text{Na}^+$ -transporten gennem ENaC. Slutteligt behandlede vi nefrotiske rotter med amilorid, og kunne på tre døgn normalisere den renale  $\text{Na}^+$ -udskillelse og reducere ødemet.

Som de første har vi med disse undersøgelser påvist den direkte sammenhæng mellem proteinuri og  $\text{Na}^+$ -retention (ødemer), og det foreslås, at glomerulær filtration af prostasin stimulerer ENaC og dermed  $\text{Na}^+$ -reabsorptionen. Dette indikerer, at amilorid kan være et godt supplement/alternativ til den diuretiske ødem-behandling ved nefrotisk syndrom samt andre tilstande med proteinuri (diabetes mellitus, præeklampsi/eeklampsi osv.).

Forf.s adresse: Rulkedalen 10, DK-5260 Odense S.

E-mail: claus.bistrup@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 14. januar 2005.

Bedømmere: Svend Strandgaard, Thomas Jonassen og Ib Abildgaard Jacobsen.

Vejledere: Ole Skøtt, Boye L. Jensen og Bente Jespersen.