

Samy Hakroush  
Dr. med.

## **Auswirkungen der tubulären Überexpression des Wachstumsfaktors „Vascular Endothelial Growth Factor“ auf die Struktur und Funktion der Niere**

Geboren am 18.04.1984 in Hannover  
(Staats-)Examen am 27.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Kriz

Die Auswirkungen des Wachstumsfaktors „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) in der Niere werden in Bezug auf die Entstehung der renalen Fibrose, der Entwicklung tubulärer Zysten und glomerulärer Schäden kontrovers diskutiert. Daher wurde in dieser Arbeit ein konditionales, transgenes Mausmodell untersucht [Pax8rtTA/(tetO)<sub>7</sub>VEGF], mit welchem es möglich war, eine erhöhte VEGF-Produktion im gesamten Tubulussystem der Niere erwachsener Mäuse zu erzeugen. Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

- (i) Die tubuläre Überexpression von VEGF führte zu einer deutlichen Erhöhung der systemischen VEGF-Konzentrationen mit gleichzeitiger verminderter VEGF-Expression in Podozyten.
- (ii) Die interstitiellen Veränderungen bestanden in einer generellen Proliferation der peritubulären Kapillaren und Fibroblasten und deren Transformation in Myofibroblasten gefolgt von einer deutlichen Ablagerung extrazellulärer Matrix. Somit entstand in diesem Modell eine besondere Art einer Fibrose, in welcher gesunde Tubuli in mitten eines kapillarreichen, fibrotischen Stromas eingebettet waren.
- (iii) In Tubulusabschnitten mit hoher VEGF-Expression kam es zur Entwicklung tubulärer Zysten, welche von einem dichten Netzwerk peritubulärer Kapillaren umgeben waren.
- (iv) Die glomerulären Veränderungen bestanden aus einer proliferativen Vergrößerung der glomerulären Kapillaren und nachfolgender mesangialer Proliferation. Das Ergebnis dieses Prozesses waren vergrößerte Glomeruli mit einem Verlust der charakteristischen lobulären Struktur und knotigen Veränderungen des Mesangiums.

Die Studie zeigt, dass systemisch erhöhte VEGF-Spiegel den intraglomerulären Crosstalk zwischen Podozyten und endokapillärem Kompartiment stören. Die erhöhten Spiegel

unterdrücken die VEGF-Sekretion der Podozyten, jedoch ohne den entstandenen Mangel ausgleichen zu können. Podozytäres VEGF wirkt nicht diffus, sondern gerichtet und dirigiert die Kapillaren an die Oberfläche glomerulärer Lobuli. Systemischem VEGF fehlt dieser Effekt. Es führt vielmehr zu einer Zerstörung der glomerulären Architektur, ähnlich der, die in der diffus-nodulären Sklerose einer Diabatischen Nephropathie beobachtet wird.