

Katrin Schimpfen

Dr. med.

## **„Die Bedeutung von $\beta_2$ -Integrinen (LFA-1 und Mac-1) im neonatalen Tiermodell der obstruktiven Uropathie“**

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz Schaefer

In der Pathogenese der obstruktiven Uropathie spielen infiltrierende Makrophagen für die Entstehung und Entwicklung tubulointerstitieller Schädigungen eine zentrale Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurden die genauen Mechanismen der Rekrutierung dieser Immunzellen in die obstruierten Nieren und die Auswirkungen der Makrophageninfiltration auf die Umbauprozesse im erkrankten Nierengewebe untersucht. Um am Ort des Geschehens wirken zu können, müssen Makrophagen das Blutgefäßsystem verlassen. In einem mehrstufigen Prozess, der sogenannten Leukozytenrekrutierung, kommt es, vermittelt über Adhäsionsmoleküle und ihren Liganden, zur Transmigration der Makrophagen durch die Gefäßwand in entzündetes Gewebe. An diesem Prozess beteiligt sind verschiedene Familien von Adhäsionsmolekülen: Selektine, Chemokine und Integrine.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die Leukozytenrekrutierung im neonatalen Modell der obstruktiven Uropathie durch eine serielle Expression der jeweiligen Liganden für Mac-1 und LFA-1 vermittelt wird. Während die frühe Leukozytenrekrutierung durch beide  $\beta_2$ -Integrine vermittelt wurde, war an der späteren Leukozytenrekrutierung hauptsächlich Mac-1 beteiligt. Über Interaktionen mit ICAM-1 sind LFA-1 und Mac-1 für die frühe Makrophageninfiltration verantwortlich, während zu späteren Zeitpunkten über Interaktionen mit RAGE und JAM-C einzig Mac-1 wesentlich ist. Folge war nicht nur eine Reduktion der Leukozyteninfiltration, sondern auch eine Abnahme tubulointerstitieller Schäden in den Mac-1-gendefizienten Tieren. Dazu gehören die Reduktion tubulärer Apoptose, tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose.

Die Manipulation der Makrophageninfiltration, ihrer Botenstoffe und Bindungsmoleküle stellt daher möglicherweise zukünftig eine Behandlungsstrategie dar, um die Progression in eine chronische Niereninsuffizienz zu verhindern.