

Stephan Karl Alexander Grouls
Dr. med.

β -Catenin entscheidet über das Schicksal parietaler Vorläuferzellen während der Nephrogenese

Promotionsfach: Humangenetik
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. R. Koesters

Während der Metanephrogenese entstehen aus der Ureterknospe und dem metanephrischem Mesenchym die späteren Nieren. Um eine gezielte interzelluläre Koordination zwischen den beteiligten Gewebetypen zu gewährleisten, ist das räumlich und zeitlich fein abgestimmte An- und Abschalten von Signalen zwischen einzelnen Zellen und Geweben notwendig. Die Beteiligung des Wnt/ β -Catenin Signalweges an Prozessen der frühen Nephrogenese konnte bereits in mehreren Arbeiten ausführlich beschrieben werden. Unter anderem ist einer der bedeutendsten Schritte der Nephrogenese, die mesenchymal-epitheliale Transformation, abhängig von Wnt/ β -Catenin Signalen. Diese Modelle resultierten aber immer in einem frühen Abbruch der Nephrogenese und es entstanden keine funktionellen Nieren. Daher war es bisher nicht möglich eine Beteiligung des Wnt/ β -Catenin Signalweges in späteren Schritten der Nephrogenese zu erforschen.

Durch Verwendung des Pax8Cre gesteuerten konditionellen β -Catenin Knockoutmodells war es mit dieser Arbeit erstmals möglich, die Rolle von β -Catenin, dem Effektorprotein des kanonischen Wnt/ β -Catenin Signalweges, in späteren Stadien der Nephrogenese zu erforschen. Hierbei entfaltete der konditionelle Knockout ab dem s-förmigen Körper, also nach der mesenchymal-epithelialen Transformation, in den Epithelzellen der Niere seine Wirksamkeit. Der Knockout war nierenspezifisch, hoch effektiv und auf die epithelialen Zellen der späten Nephrogenese beschränkt.

Die β -Catenin defizienten Tiere zeigten eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion und ab der 2. Lebenswoche eine deutlich erniedrigte Überlebenswahrscheinlichkeit. Die β -Catenin defizienten Nieren waren insgesamt hypoplastisch, mit einem schmaleren Cortex und einer reduzierten tubulären Zellmasse. Die Glomeruli waren dysmorph mit einem kleineren Gefäßknäuel und einer zystisch veränderten Bowman-Kapsel.

Den auffälligsten Befund stellte das Fehlen parietaler Epithelzellen an der Bowman-Kapsel dar. An deren Stelle traten entlang der Bowman-Kapsel parietale Podozyten auf. Diese parietalen Podozyten exprimierten typische Podozytenmarker wie WT1, Synaptopodin und VEGF. Auch morphologisch zeigte sich kein Unterschied zu den viszeralen Podozyten, im Speziellen bildeten sie die podozytentypischen Fußprozesse mit der einzigartigen Schlitzmembran. Des Weiteren waren sie in der Lage eine Filtrationsbarriere an der Bowman-Kapsel durch Rekrutierung von Gefäßen und Aufbau einer dreischichtigen Basalmembran zu initiieren.

Der Ursprung der parietalen Podozyten ließ sich auf epitheliale Vorläuferzellen im parietalen Kompartiment im s-förmigen Körper der späten Nephrogenese zurückführen. Es zeigten sich dort keine Anzeichen für Zelluntergang und die Zellen im parietalen Kompartiment entwickelten sich morphologisch analog zu den Podozytenvorläuferzellen im viszeralen Kompartiment.

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass über β -Catenin, vermutlich im Rahmen eines Wnt/ β -Catenin Signals, das Schicksal der epithelialen Vorläuferzellen der glomerulären Epithelzellen in der späten Nephrogenese festgelegt wird. In der Abwesenheit von β -Catenin entwickeln sich diese Zellen zu Podozyten und in der Präsenz von β -Catenin zu parietalen

Epithelzellen. Diese Ergebnisse belegen eine zentrale Bedeutung von β -Catenin für die späten Entwicklungsschritte während der Nephrogenese.