



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Funktionelle Charakterisierung der extrazellulären Domäne von Polycystin 1 mittels polyklonaler Antikörper

Autor: Andy Stefan Roth
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. J. van der Woude

In 85 % aller Fälle der autosomal dominant vererbten Form der polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) wird die Erkrankung durch eine Mutation im *PKD1*-Gen verursacht. Eine eingehende funktionelle Charakterisierung des *PKD1*-Genprodukts Polycystin 1, einem 460 kD Membranprotein, wurde bisher durch dessen Größe verhindert. In einer bisher neuartigen Vorgehensweise zur funktionellen Charakterisierung von Polycystin 1 wurden polyklonale Antikörper gegen sechs unterschiedliche Regionen hergestellt und im Rahmen dieser Untersuchungen ein Einfluß der Peptidantikörper bei Tubulusepithelzellen (TEC) und renalen Zysten Zellen auf die Zelladhäsion, Zellaktivierung, Differenzierung und *in-vitro* Zystenbildung untersucht.

Basierend auf einem *in-vitro* Zellkultursystem der Zystenbildung wurde nach Stimulation von gesunden Rattennierenzellen und zystischen Nierenzellen mit Antikörpern gegen die REJ-Domäne und gegen die Kopien 4-6 der PKD-Domäne eine Erhöhung der Anzahl gebildeter Zysten und eine Phosphorylierung der JNK-MAP-Kinase beobachtet. Antikörper gegen die LDL-Domäne interferieren mit der Zelladhäsion humaner TEC sowie bei zystischen Nierenzellen. Antikörper gegen die Typ-C-Lectin-Domäne induzieren einen Kalziumioneninflux von extrazellulär nach intrazellulär und eine Erhöhung der p38 MAP-Kinasen-Phosphorylierung in normalen TEC. Weder ein Kalziumioneninflux noch Inhibition der Clusterin mRNA Expression konnte in zystischen Nierenzellen beobachtet werden. Diese Daten geben einen ersten Einblick in mögliche biologische Funktionen der Extrazellulär-domänen von Polycystin 1, die insbesondere bezüglich der Signaltransduktion in zystischen Zellen verändert erscheinen.