

Anthony Yu-Lee Lauw
Dr. med.

Erzeugung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper gegen Podozyten

Geboren am 02.07.1973 in Antwerpen, Belgien
Reifeprüfung am 23.06.1992 in Worms
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2001
Physikum am 19.03.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in: Baltimore, USA und Heidelberg
Staatsexamen am 23. Mai 2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Mundel

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Erzeugung und Charakterisierung drei neuer monoklonaler Antikörper gegen Podozyten.

Durch die Immunisierung von Mäusen mit isolierten Glomeruli und kultivierten Podozyten wurden mAk gegen Proteine erzeugt, die sich sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachweisen lassen. Die Spezifität des verwendeten Zellkultursystems für Podozyten wird durch diese Ergebnisse bestätigt.

Drei mAk (1 B6, 7 B9, 10 B12), die in der histochemisch indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie spezifisch mit dem Glomeruli reagieren, wurden zur Charakterisierung gewählt. Die molekulare Identität zweier von diesen mAk erkannten Antigenen konnte aufgeklärt werden. mAk 7 B9 ist gegen Aktin und mAk 10 B12 ist gegen α -Actinin-4 gerichtet. Der dritte mAk, 1 B6, zeigt eine starke Immunreaktion im Golgi-Apparat der Podozyten. Eine Isolierung des Antigens, gegen welches mAk 1 B6 gerichtet ist, gelang bisher nicht. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche Funktion das Antigen des mAk 1 B6 einnimmt und mit welchen anderen podozytären Proteinen des Zytoskeletts, der Stoffwechselaktivität oder des intrazellulären Transportes es interagiert.

Die Ergebnisse dieser Studien bestätigen das molekulare Modell der Fußfortsätze der Podozyten, welches α -Actinin-4 als verbindendes Protein zwischen F-Aktin und $\alpha_3\beta_1$ -Integrin beschreibt. Die Lokalisation von α -Actinin-4 an den fokalen Kontakten der Fußfortsätze stützt die Annahme, daß α -Actinin-4 dort mit α -, β - und γ -Catenin einen Komplex bildet. P-Cadherin bindet intrazellulär an α - β - und γ -Catenin und wird wie Nephrin als Bestandteil der Schlitzmembran betrachtet. Dies erklärt auch die intrazelluläre Assoziation von α -Actinin-4 an der Schlitzmembran.

Die Identifizierung von α -Actinin-4 in dieser Lokalisation des Zytoskeletts öffnet den Weg für weitere Studien der molekularen Mechanismen, die eine Fusion der Fußfortsätze, das konsekutive Auftreten einer Proteinurie und ein Voranschreiten der glomerulären Sklerose bedingen. Patienten mit mutanten Formen von α -Actinin-4, welche an einer autosomal dominanten Form der fokal segmental sklerosierenden Glomerulonephritis leiden, weisen ebenfalls auf eine zentrale Rolle des Aktinzytoskeletts bei der Fusion der Fußfortsätze hin. Aufgrund der genetischen Heterogenität der familiären fokal segmental sklerosierenden Glomerulonephritis ist anzunehmen, daß auch andere defekte Komponenten des Aktinzytoskeletts eine Fusion der Fußfortsätze auslösen. Es ist auch denkbar, daß Veränderungen im Aktinzytoskelett eine proximale Komponente der renalen Reaktion auf primäre Schädigungen darstellen, die erst sekundär zur glomerulären Erkrankung führen. Damit kann das Aktinzytoskelett ein Ziel für therapeutische Interventionen zur Prävention der Glomerulosklerose darstellen.