

Susann Holler
Dr. med.

Transforming Growth Factor- β und extrazelluläre Matrixbestandteile in der Nierenfibrose und in der humanen Nierenentwicklung

Geboren am. 05.06.1976
Reifeprüfung am: 20.06.1995
Studiengang der Medizin vom SS 1996 bis SS 2002
Physikum am 20.04.1998 an der Karls-Ruprecht Universität in Heidelberg
Klinischen Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Houston, TX, USA, Baylor College; Durham, NC, USA, Duke University; Heidelberg, Universitätsklinik für Anästhesiologie
Staatsexamen am 30.10.2003 an der Universität Heidelberg

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

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von extrazellulären Matrixbestandteilen und des Wachstumsfaktors TGF- β mit fibrotischen Veränderungen in der Niere untersucht. Experimente unter anderem von Border et al (Border et al 1992, Border et Noble 1997) haben gezeigt, dass TGF- β vor allem in Interaktion mit Dekorin und weiteren Bestandteilen der extrazellulären Matrix eine bedeutende Rolle in der Entstehung der Glomerulosklerose spielt. Hierzu wurden die biologischen Eigenschaften der Proteoglykane und des Wachstumsfaktors TGF- β , seiner Isoformen und Rezeptoren in gesunden fetalen sowie in gesunden und in erkrankten erwachsenen Nieren näher untersucht.

Im ersten Teil der Studie wurde das Expressionsmuster der Proteine und der mRNA von Dekorin, Biglykan und Kollagen Typ I in verschiedenen Nierenerkrankungen mittels Immunhistochemie und *in situ* Hybridisierung untersucht.

In gesunden Glomeruli konnte Dekorin und Biglykan nicht identifiziert werden. Dekorin, aber nicht Biglykan und Kollagen Typ I konnte in Amyloidablagerungen, jedoch nicht in fibrotischen Arealen in fibrillärer Glomerulopathie und in immunotaktoider Glomerulopathie lokalisiert werden kann. Dekorin und Biglykan akkumulierten in fibrotisch veränderten Glomeruli, im Harnraum und im Tubulointerstitium. Kollagen Typ I konnte mit Dekorin und Biglykan kolokalisiert werden. Die Kolokalisation von Dekorin und Amyloidablagerungen führt zu der Annahme, dass Dekorin in der Entstehung von Amyloidablagerungen in der Niere eine Rolle spielt. Die Kolokalisation von Dekorin, Biglykan und Kollagen Typ I im Rahmen sklerosierender glomerulärer Erkrankungen und bei interstitiellen fibrotischen Veränderungen lässt auf einen ähnlichen Mechanismus schliessen, der zur Synthese und Ablagerungen dieser drei Proteoglykane führt.

Im zweiten Teil der Studie wurde die Lokalisation der TGF- β Isoformen, des TGF- β 1 LAP (Latency-Assoziated Peptide) und der TGF- β Rezeptoren I und II in 24 fetalen humanen Nieren untersucht. Hierfür wurden immunhistochemische Methoden, *in situ* Hybridisierung, kombinierte Immunhistochemie/*in situ* Hybridisierung, Western Blot Analyse, Immunoabsorptionsstudien und RNase Protection Assay eingesetzt.

Das Proteinexpressionsmuster der TGF- β Isoformen, inklusive TGF- β 1LAP unterschied sich nicht. Wie in der Immunhistochemie demonstriert, werden alle TGF- β Isoformen und TGF- β 1LAP in Epithelzellen der Tubuli, der Sammelrohre, der Ureterknospen und des Ureters selbst exprimiert. Es wird eine Expression von TGF- β 1, - β 2, - β 3 und TGF- β 1LAP im

Mesangium, in parietalen Epithelzellen und in Podozyten differenzierter Glomeruli beobachtet. Der von Dr. Tony Parks zur Verfügung gestellte Antikörper gegen extrazelluläres TGF- β zeigt ein Expressionsmuster, das dem der Proteoglykane Dekorin und Biglykan gleicht. Dies unterstreicht die Hypothese, dass TGF- β extrazellulär an Proteoglykane gebunden aufbewahrt oder auch aktiviert werden kann.

Die Lokalisation von TGF- β Rezeptor II in Podozyten ist bisher nicht bekannt, ist jedoch aufgrund der Stärke und Regelmäßigkeit der Reaktion ein bemerkenswerter Befund. Dies könnte für die Teilungsunfähigkeit der Podozyten von Bedeutung sein und damit eine wichtige Funktion in der Entstehung glomerulärer Erkrankungen haben. Aus dem unterschiedlichen Expressionsmuster der TGF- β Rezeptoren I und II kann man annehmen, dass gegensätzliche biologische Aktivitäten von TGF- β über unabhängig funktionierende Rezeptoren I und II ablaufen.

Ein detailliertes Verständnis des TGF- β Systems, seiner komplexen Funktionsweise der überschneidenden Wirkungen der Isoformen und seiner Interaktion mit Bestandteilen der extrazellulären Matrix könnte neue therapeutische Wege der zum Funktionsverlust der Niere führenden fibrotischen Umbauvorgänge aufzeigen. Hierfür sind weitere Erkenntnisse über die unabhängigen Funktionsweisen der Rezeptoren, die Aufgaben oder Redundanz der Funktionen der einzelnen TGF- β Isoformen, die extrazellulären Aktivierungsmechanismen von TGF- β und das Zusammenspiel mit der extrazellulären Matrix notwendig.