

Martin Loos

Dr. med.

**Eine neue Rolle von B7-1 als Regulator von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakten:**

**Die Expression und Aktivierung von B7-1 in Podozyten führt zur Proteinurie und Reorganisation des glomerulären Filters**

Geboren am 19. April 1974 in Ulm

Staatsexamen am 09.12.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Kriz

Podozyten bilden mit ihrer Schlitzmembran einen entscheidenden Teil des glomerulären Filterapparates und verhindern den Verlust von Plasmaproteinen. Aus diesem Grund ist eine Schädigung der Podozyten typischerweise mit der Entwicklung des nephrotischen Syndroms verbunden. In dieser Arbeit konnte nun erstmals eine neue Rolle des kostimulatorischen Moleküls B7-1 jenseits der T-Zellaktivierung gezeigt werden. So führt die Expression und nachfolgende Aktivierung von B7-1 in Podozyten zur Reorganisation des glomerulären Filterapparates und zur Ausbildung einer Proteinurie.

Hier konnte nun erstmals gezeigt werden, dass es in verschiedenen Stresssituationen zur Induktion der Expression von B7-1 in glomerulären Podozyten kommt. Die Behandlung von Podozyten in vitro mit dem bakteriellen Endotoxin LPS

induziert über „toll-like-receptor-4-signaling“ die Expression von B7-1 und führt zur Reorganisation des Aktinzytoskeletts. In vivo kann durch die Injektion von LPS in WT-Mäuse über B7-1 ein „foot process effacement“ sowie eine Proteinurie ausgelöst werden. Die beobachteten Effekte sind als abhängig von B7-1 zu werten, da B7-1-defiziente Mäuse vor dem LPS-induzierten nephrotischen Syndrom geschützt sind. Die Effekte sind aber unabhängig von Lymphozyten, da sie ebenfalls in SCID-Mäusen, die keinerlei T- oder B-Lymphozyten aufweisen, auslösbar sind.

Die enorme klinische Bedeutung dieser Ergebnisse wird zusätzlich durch die Beobachtung verdeutlicht, dass das Expressionsniveau von B7-1 in Podozyten mit dem Schweregrad der humanen Lupusnephritis korreliert. Die hier erzielten Ergebnisse legen daher eine kausale Rolle von B7-1 in der Pathogenese der Proteinurie nahe. Der genaue Mechanismus der Veränderungen, die zum „foot process effacement“ und zur Ausbildung der Proteinurie führen, konnte durch die mechanistische Analyse der Regulation der Schlitzmembranproteine durch B7-1 näher erklärt werden. Die Aktivierung von B7-1 auf Podozyten durch „cross-linking“ führte zur Umverteilung der 3 Schlüsselproteine der Schlitzmembran Nephrin, CD2AP und ZO-1 zur B7-1-Bindungsstelle. Somit kann die Aktivierung von B7-1 den glomerulären Filter modifizieren und dadurch zur Proteinurie beitragen.

Eine weitere interessante neue Funktion von B7-1 ist die im Rahmen der vorliegenden Arbeit identifizierte B7-1-vermittelte Regulation der Funktion von  $\beta_1$ -Integrin in Podozyten. Hierbei konnte gezeigt werden, dass B7-1 in Abwesenheit von  $\alpha_3$ -Integrin in fokalen Kontakten von Podozyten lokalisiert ist und über die Bindung eines Liganden in der extrazellulären Matrix die Zell-Matrix-Adhäsion von Podozyten

vermittelt. B7-1 reorganisiert hierbei die intrazelluläre Verteilung von  $\beta_1$ -Integrin über ein „outside-in signaling“ sowie die Lokalisation von P-Tyrosinresten in Podozyten.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit eine neue Rolle von B7-1 als Regulator von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakten in Podozyten gezeigt werden. Die B7-1-vermittelte Reorganisation des glomerulären Filters führt zur Proteinurie . Die Modulation der B7-1-Funktion in Podozyten repräsentiert daher ein neues molekulares Ziel in der Behandlung von Nierenerkrankungen mit nephrotischem Syndrom.