



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Mechanismen des Podozytenverlustes und die kompensatorische
Aktivierung der parietalen Epithelzellen im Mausmodell der
Adriamycin-Nephropathie**

Autorin: Angelika Mattigk
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die Schädigung von Podozyten ist ein zentraler Pathomechanismus von Nierenerkrankungen. Es ist jedoch noch nicht vollständig erforscht, wie sich eine Schädigung der Podozyten zu einer progressiven Glomerulopathie wie zum Beispiel fokaler segmentaler Glomerulosklerose oder kollabierender Glomerulopathie entwickelt. Insbesondere bleibt die Rolle der parietalen Epithelzellen weiterhin umstritten. Die fokale segmentale Glomerulosklerose und die kollabierende Glomerulopathie stellen verwandte, aber morphologisch unterschiedliche Muster progressiver glomerulärer Schädigungen dar. Sie werden im Allgemeinen als Podozytopathien klassifiziert, werden aber auch anderen glomerulären Schädigungen untergeordnet.

Eine Schädigung der Podozyten, spezialisierter endgültig differenzierter Zellen, die einen integralen Teil des Nierenfilters ausmachen, stellt das morphologische Merkmal der Proteinurie dar. Es wurden bereits mehrere Versuche unternommen, die Entwicklung von der Schädigung der Podozyten bis hin zur progressiven Glomerulopathie zu erklären, einschließlich der ursächlichen Beteiligung von parietalen Epithelzellen. Dabei ist es weiterhin unklar, ob eine Antwort der parietalen Epithelzellen die glomeruläre Schädigung aufrechterhält oder beseitigt. Parietale Epithelzellen können unter physiologischen Bedingungen als Stammzellenspeicher für Podozyten dienen, wobei eine fälschlicherweise erfolgte Aktivierung von parietalen Epithelzellen möglicherweise den glomerulären Filter beschädigen kann. Einer weiteren Hypothese zufolge gibt es einen wandernden und proliferativen Podozytenphänotyp, der direkt Verwachsungen und extrakapilläre Proliferationen verursacht. Unabhängig von solchen gegensätzlichen Konzepten ist die Frage danach, wann und wie diese Prozesse zu einer progressiven glomerulären Schädigung beitragen, noch nicht in ausreichender Weise geklärt.

In unserer Untersuchung haben wir die Adriamycin-Nephropathie als Mausmodell der fokalen segmentalen Glomerulosklerose verwendet, um die Auswirkungen der Schädigung und des Verlustes von Podozyten auf parietale Epithelzellen zu untersuchen. Dabei wollen wir die Rolle von parietalen Epithelzellen bei daraus resultierenden Läsionen definieren und feststellen, ob eine Aktivierung dieser von Nachteil oder Vorteil ist.

Wir zeigen, dass Adriamycin sowohl sklerosierende als auch kollabierende glomeruläre Läsionen in der gleichen Niere hervorruft. Darüber hinaus identifizieren wir zwei unterschiedliche Wege zur Aktivierung von parietalen Epithelzellen nach einem weitgehenden Verlust von Podozyten.

Wir zeigen hier, dass Adriamycin eine Schädigung der Desoxyribonucleinsäure und eine Lyse der Podozyten bei Mäusen ohne das Auftreten von Autophagie, Endoplasmatischen Retikulum-Stress oder Nekroptose hervorruft. Nach einem weitgehenden Verlust von Podozyten vermittelten aktivierte parietale Epithelzellen die Epithelneubildung von Zellen am Tuft durch zwei unterschiedliche Mechanismen. Bei der Mehrheit der Glomeruli lagerten sich vakuolisierte parietale Epithelzellen an die denudierte glomeruläre Basalmembran an und lösten sich gelegentlich von ihrer parietalen Basalmembran. Weniger häufig bedeckten parietale Epithelzellen die denudierte viszerale Basalmembran dadurch, dass proliferative Pseudocysten gebildet wurden.

Es ist bemerkenswert, dass „viszeralisierte“ parietale Epithelzellen keinen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor aufwiesen, sondern eine hochregulierte Hypoxie-induzierbare Faktor 1-Expression. Das Vorhandensein von viszeralisierten parietalen Epithelzellen in sklerosierenden und kollabierenden Läsionen in einer Nierenbiopsie eines Patienten mit Diabetes unterstreicht die Bedeutung unserer Forschungsergebnisse für den Menschen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Repopulation des glomerulären Tufts durch Parietalzellen eine kompensatorische Antwort auf den weitgehenden Verlust von Podozyten darstellen kann. Unsere

Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass viszeralisierte parietale Epithelzellen keine Revaskularisierung des hyalinisierten Tufts hervorrufen können, was zu hypoxischem Zelltod und irreversibler Zerstörung des Glomerulus führt.