

Pauli Tikka

Dr. sc. hum.

Modelling of Nephron Progenitor and Metanephric Mesenchymal Cell Movements and Aggregations during Early Nephrogenesis

Fach/Einrichtung: Nephrologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Während der frühen Nierenorganogenese bewegen sich Nephron-Vorläuferzellen (NP-Zellen) von der Spitze zum Abgangsbereich des Ureterknospens-Zweigs, um dort das sog. prätubuläre Aggregat (PTA) zu bilden, die Vorläuferstruktur des späteren Nephrons. Es wird angenommen, dass die Zellmusterbildung während dieser kritischen Phase der Organogenese vor allem durch chemotaktische Mechanismen und differentielle Zell-Zell-Adhäsion gesteuert wird.

Die räumlich-zeitliche Organisation dieses Prozesses ist bisher nicht vollständig verstanden. In kürzlichen Studien wurde ein nichtlineares, schwarmartiges Zellbewegungsmuster beobachtet.

Um ein besseres Verständnis dieser Vorgänge zu erreichen habe ich ein dreidimensionales Cellular Potts Modell erstellt und entsprechende Modell-Simulationen durchgeführt, validiert und angewendet. Die Modellparameter wurden anhand experimenteller Daten geschätzt, die in *ex vivo* Nierenexplantations- und Dissoziations-Reaggregations-Organoid-Kulturstudien erhalten wurden.

Die Simulationen zeigten, dass eine optimale Anreicherung und Aggregation von NP Zellen in der Ecknische des Ureterknospenszweigs von drei Faktoren abhängig ist: der Sekretion von chemoattraktanten Molekülen durch a) die Epithelzellen der Ureterknospe und b) die NP-Zellen selbst, und c) durch unterschiedliche Adhäsionsenergien zwischen den verschiedenen Zelltypen. Weiterhin wurde sowohl experimentell als auch in der Modellsimulation beobachtet, dass sich NP-Zellen mit höherer Geschwindigkeit in der Eckregion der Ureterknospenszweige bewegen als in ihrer Ursprungsregion an der Knospenspitze, aus der sie stammen. Die Existenz verschiedener Zellgeschwindigkeits-Domänen entlang der Ureterknospe wurde mit Hilfe der Self-Organizing Map (SOM)-Technik bestätigt.

Zusammenfassend konnte ich in der vorliegenden Arbeit die Eignung des Cellular Potts-Modell-Ansatzes zur Simulation von Zellbewegungen und -musterbildungen während der frühen Nephrogenese aufzeigen. Eine weitere Verfeinerung des Modells sollte es

ermöglichen, auch die Auswirkungen von entwicklungsbedingten Veränderungen der Zellphänotypen und der molekularen Interaktionen während der Organentwicklung abzubilden.