

Lukas Armin Bögelein

Dr. med.

## **Mesangial cells in hantavirus- associated acute kidney injury**

Fach: Innere Medizin

Doktormutter: PD Dr. rer. nat. Ellen Krautkrämer

Die hantavirusassoziierte akute Nierenschädigung präsentiert sich als hervorstechende Entität unter den viralen Nephropathien mit direkten Effekten der Infektion, welche unlängst in Podocyten und Nierenepithelzellen nachgewiesen werden konnten. Mesangialzellen, trotz ihrer Stellung als Hauptzellart der Niere, wurden in der Literatur lediglich als infizierbar mit dem Puumalavirus beschrieben. Weitere Untersuchungen in Bezug auf ihr breites Spektrum zellulärer Funktionen einschließlich Motilität, Proliferation, Adhäsion und Sekretion oder die Infizierbarkeit mit anderen Hantavirusstämmen erfolgten bisher nicht.

Die vorliegende Studie charakterisierte primäre humane Mesangialzellen im Hinblick auf mesangiale Zellmarker und hantavirale Eintrittsrezeptoren, womit das Vorhandensein der allgemein akzeptierten Rezeptoren Integrin  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_5\beta_1$  und CD55 auf Mesangialzellen zweier menschlicher Donoren nachgewiesen werden konnte. Für das Puumalavirus konnte eine produktive Infektion in humanen Mesangialzellen gezeigt werden, während sich eine bisher nicht bekannte abnehmende und verkümmerte virale Replikation für das Hantaanvirus und Tulavirus fanden. Eine andersgeartete Interferonantwort könnte die unterschiedliche Infektionskinetiken verschiedener Hantavirusstämmen erklären, wobei weiterführende Forschung notwendig erscheint.

In Bezug auf funktionelle Effekte zeigte sich kein Einfluss auf das Zellüberleben, Motilität, sowie Adhäsion in primären humanen Mesangialzellen durch die Infektion mit dem Puumalavirus. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen, welche die Literatur für Podocyten und Nierenepithelzellen liefert und stärkt die These zelltypspezifischer Effekte im hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom. Der weiterführende Vergleich der Charakteristiken epithelialer Podocyten und mesenchymaler Mesangialzellen könnte darüber hinaus tiefere Einblicke in pathogenetische Mechanismen geben.

Die humane Mesangialzelllinie CIHGM-1 (conditionally immortalized human glomerular mesangial cells-1) wurde im Rahmen dieser Studie auf spezifische Zellmarker und hantavirale Eintrittsrezeptoren überprüft, wobei sich deckungsgleiche Ergebnisse zu Primärzellen zeigten.

Darüber hinaus stellten sich übereinstimmende Infektionskinetiken im Vergleich zu den primären humanen Mesangialzellen für die Hantavirusstämme Puumalavirus, Hantaanvirus und Tulavirus dar. Während sich die Motilität in puumalavirusinfizierten CIHGM-1 Zellen unerwartet eingeschränkt zeigte, ergab sich kein Hinweis auf eine Veränderung des Zellüberleben oder Adhäsion entsprechend den Ergebnissen in Primärzellen. Die CIHGM-1 Zelllinie präsentiert sich damit als geeignetes Experimentalmodell in Bezug auf die hantavirale Infektion. Das zu Primärzellen veränderte Motilitätsverhalten verdient darüber hinaus weitere wissenschaftliche Aufarbeitung.

Das Sekretionsprofil von puumalavirusinfizierten primären humanen Mesangialzellen präsentierte eine deutliche Veränderung im Spiegel mehrerer Signalproteine, welche in der Regulation von Gewebeumbau, Proliferation, Migration und der Aktivierung von Immunzellen beteiligt sind. Während sich das Profil im Urin vom Patienten teils deutlich von dem des Zellkulturüberstandes der Mesangialzellen unterscheidet, könnte dies auf zeitabhängige Mechanismen und gegenseitige zelluläre Beeinflussung im Nierengewebe beruhen. Diesbezüglich könnten in Zukunft multizelluläre Zellkulturmodelle den Schlüssel liefern das mögliche Zusammenspiel von Mesangialzellen mit anderen Nierenzellarten aufzudecken. Diese Arbeit identifiziert Mesangialzellen als Zielzellen der hantaviralen Infektion und grenzt ihre Rolle in der Pathogenese klar gegenüber anderen Nierenzellen ab. In diesem Zusammenhang könnte insbesondere die Veränderungen im Proteomprofil von Mesangialzellen an der Entwicklung des akuten Nierenschadens Anteil haben. Darüber hinaus wurde eine vielversprechende Zelllinie als geeignet für weitere Untersuchungen evaluiert.