

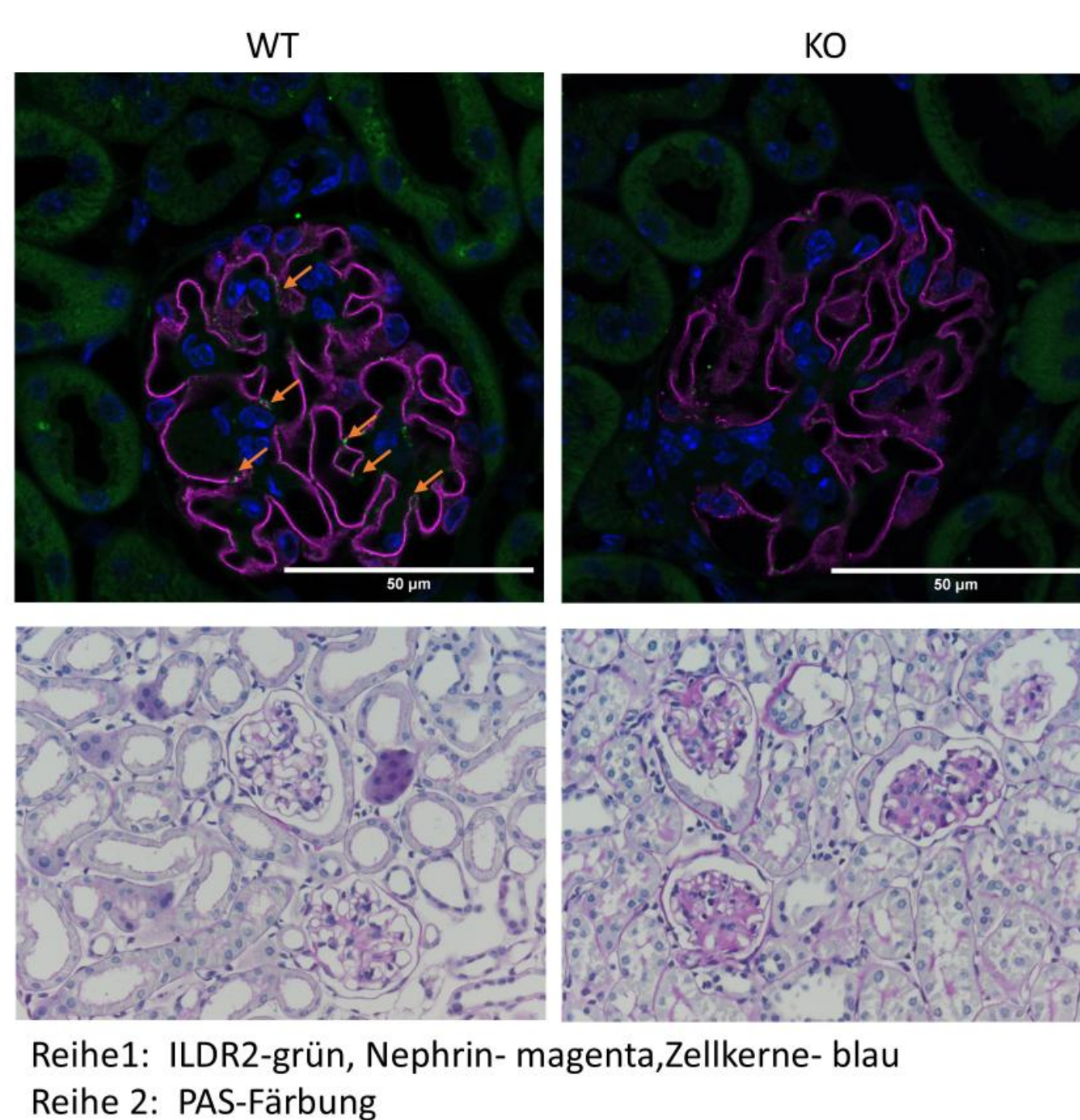
Untersuchungen zur Rolle des trizellulären Tight Junction Proteins ILDR2 in der Niere von gesunden und kranken Mäusen

Hintergrund: Das zwischen den Fußfortsätzen der Podozyten ausgebildete Schlitzdiaphragma ist essentiell für die Integrität der Filtrationsbarriere der Niere. Das Zusammenwirken der am Aufbau beteiligten Proteine ist jedoch weiterhin nicht ausreichend verstanden. Trizelluläre Tight Junctions (tTJs) sind Zell-Zell-Kontakte, welche an den Kontaktpunkten von drei benachbarten Zellen ausgebildet werden. Ob diese Junction eine Rolle bei der Filtration des Blutes spielt, war bisher noch völlig unklar.

Der Aufbau von trizellulärem Tight Junctions unterscheidet sich deutlich von bizellulären Tight Junctions. Entscheidend für den Aufbau sind Proteine aus der Familie der Angulone (LSR, ILDR1 und ILDR2) sowie das Tricellulin. Diese tTJs sind in entscheidender Weise an der Integrität epithelialer Barrieren beteiligt.

Ziel: In dieser Arbeit wurde der Einfluss des Podozyten-spezifischen Angulins ILDR2 in Mäusen genauer untersucht.

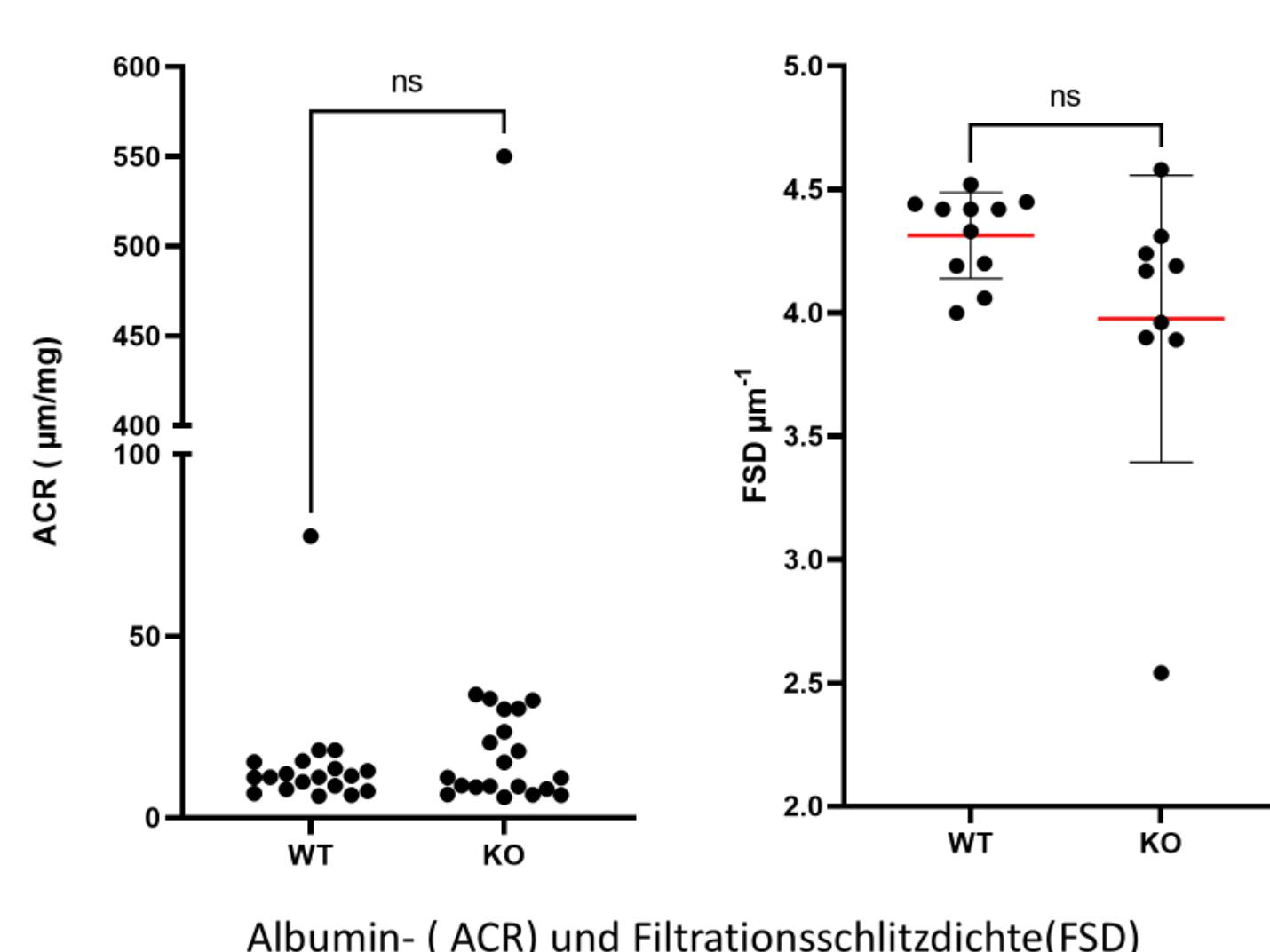
Methodik



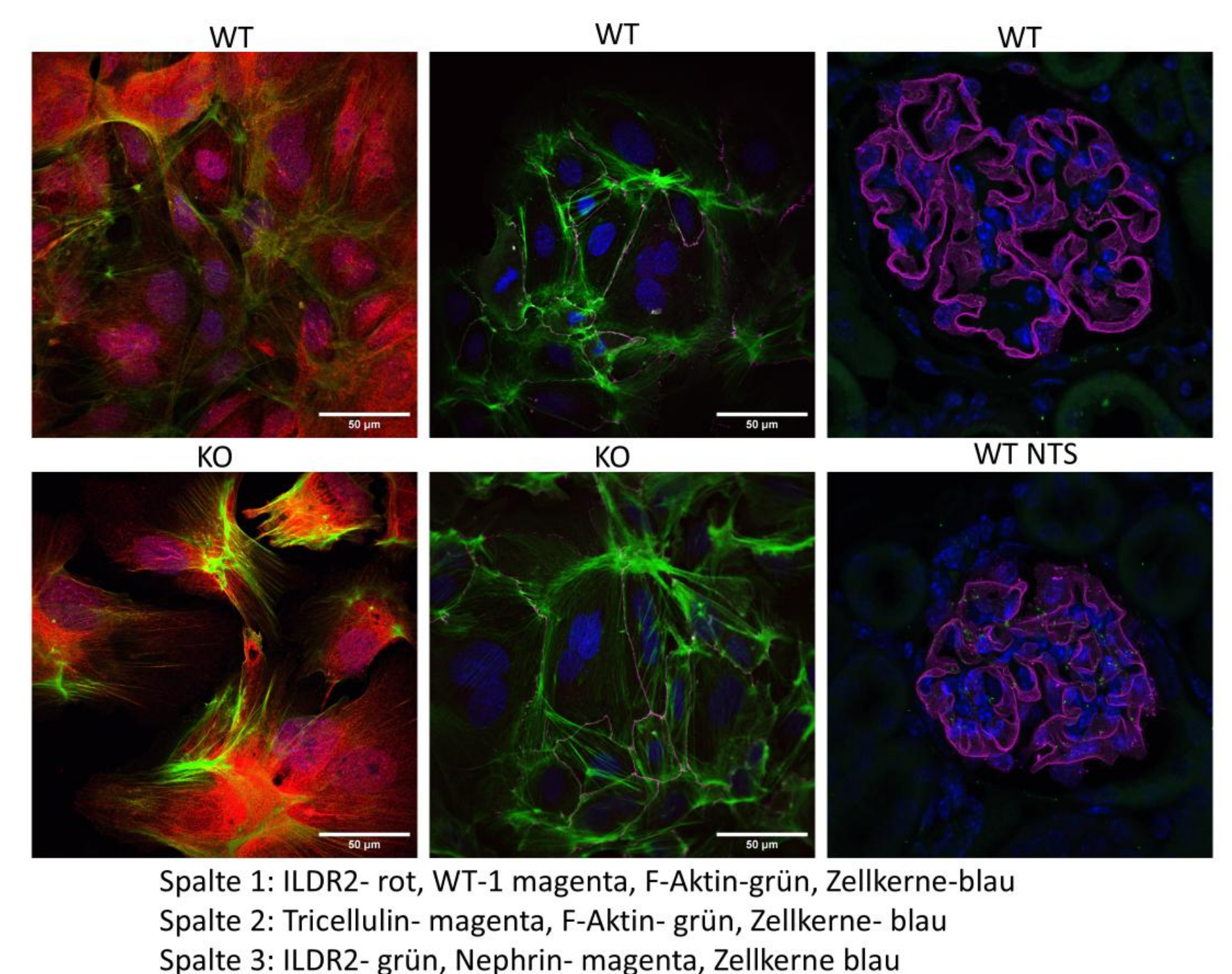
- Grundlage der Untersuchung war die Ildr2-Knockout (KO) Maus.
- Urinproben dieser Mäuse wurden analysiert und die Albumin-Creatinin-Ratio (ACR) bestimmt.
- Die Podozytenfußfortsatzmorphologie wurde durch die Filtrationschlitzdichte (FSD) Messung bestimmt.
- Die Nieren unbehandelter Tiere sowie solcher mit NTS-induziertem Nierenschaden wurden mittels PAS- und Immunfluoreszenzfärbung untersucht.
- Primäre Podozyten wurden kultiviert und mittels Immunfluoreszenzmikroskopie mittels einem konfokales Laser-Scanning-Mikroskop sowie dem Migrations-Assay analysiert.

Ergebnisse

- Die ILDR2-KO Tiere zeigten auch nach einem Nierenschaden keine Unterschiede in der Protein-ausscheidung (ACR) und in der Podozytenmorphologie (FSD).
- Im NTS-Schadenmodell war eine erhöhte ILDR2-Expression zu beobachten.
- Die Glomeruli der ILDR2-KO Tiere wiesen eine vermehrte Expression extrazellulärer Matrix auf.
- Primäre Podozyten der ILDR2 Tiere exprimierten die trizellulären Tight-Junction-Proteine LSR und Tricellulin, wohingegen ILDR2 nicht nachweisbar war.
- Die Untersuchung der Expression Podozyten-spezifischer Proteine mittels Immunfluoreszenz ergab keine signifikanten Unterschiede.



Zusammenfassung und Diskussion



- ILDR2 ist nicht essentiell für die Integrität der Schlitzmembran der Niere.
- Eine Kompensation durch andere untersuchte Zellkontaktproteine war nicht nachweisbar.
- Spezifisch ILDR2 könnte einen protektiven Faktor gegen glomeruläre Sklerose darstellen, obgleich sich WT- und KO-Tiere im Schadensmodell identisch zeigten.
- Die molekularpathologische Bedeutung der Hochregulation von ILDR2 bei podozytärem Schaden bleibt unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.