

Pathologisches Institut

Nephropathologische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 8-10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522291
Fax: +49 9131 8522601
www.nephropathologie.uk-erlangen.de

Leiterin

Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Daniel
Tel.: +49 9131 8522602
Fax: +49 9131 8522600
christoph.daniel@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- afferente renale Innervierung
- Zellzykluskontrolle bei Podozyten als therapeutischer Ansatz bei Nierenerkrankungen
- Pathomechanismen und Modulation der gestörten Angiogenese bei chronischer Niereninsuffizienz
- Rolle der DPP4 bei der Pathogenese der Halbmondnephritis
- SriKid H₂O - Untersuchungen von Zusammenhängen lokal begrenzter chronischer Nierenerkrankungen und Wasserqualitäten in Sri Lanka
- Pathologie der GvL und GvHD in humanen und murinen Geweben
- Mechanismen kardialer Schädigung und Regeneration
- terminale Differenzierung von Herzmuskelzellen
- Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herz- und Nierenentwicklung
- kardiale Gewebeersatztherapie

Struktur der Abteilung

Professuren: 2
Beschäftigte: 32
• Ärzte: 5
• Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 0)
• Promovierende: 19

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Nierenbiopsiediagnostik
- Peritonealbiopsiediagnostik
- Beckenkammidiagnostik
- Lichtmikroskopie, Immunhistologie, Elektronenmikroskopie

Forschung

Aufgabe der Nephropathologischen Abteilung ist überwiegend die Überprüfung molekularer Hypothesen an tierexperimentellem und huma-

nem Nierenmaterial. Daneben stehen insbesondere auch Methoden der quantitativen Gewebeanalysen für die renale Phänotypisierung von transgenen und knock-out-Tiermodellen zur Verfügung.

Afferente renale Innervierung

PI: Prof. Dr. K. Amann

Trotz vieler Publikationen zu ihrer Bedeutung ist ein wichtiger Punkt der Niereninnervation bisher nicht verstanden: die Regulation sympathischer Nervenaktivität über afferente Nervenerven – stimulieren oder inhibieren diese afferenten Nervenbahnen sympathische Aktivität? Über ein experimentelles Hochdruckmodell soll gezeigt werden, dass die afferente Niereninnervation eher sympathoinhibitorisch als – exzitatorisch arbeitet. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. R. Veelken (Medizinische Klinik 4) wird in Rattenmodellen die Bedeutung der afferenten Nervenerven und ihre Steuerung des sympathischen Nervensystems untersucht.

Förderung: IZKF

Zellzykluskontrolle bei Podozyten als therapeutischer Ansatz bei Nierenerkrankungen

PI: Prof. Dr. C. Daniel, Prof. Dr. K. Amann

Podozyten sind hochspezialisierte Zellen, die in den Nierenkörperchen wesentlich an der Filtration des Blutes beteiligt sind. Diese Zellen sind terminal differenziert, d. h. sie können sich nicht mehr teilen (um zu regenerieren) oder geschädigte Podozyten ersetzen. Die Zellen treten trotz ihrer terminalen Differenziertheit in den Zellzyklus ein, können diesen jedoch nicht bis zur Zellteilung durchlaufen und sterben ab. In diesem Projekt soll das Durchlaufen des Zellzyklus bei Podozyten blockiert werden, um so das Absterben dieser Zellen und die Fortschreitung der Nierenerkrankung zu verhindern.

Förderung: Emerging Fields Initiative: CYDER (s. eigener Bericht)

Pathomechanismen und Modulation der gestörten Angiogenese bei chronischer Niereninsuffizienz

PI: Prof. Dr. K. Amann

Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ist so hoch wie bei Malignomen und v. a. kardiovaskulär begründet. Patienten mit CKD zeigen charakteristische strukturelle Herz- und Gefäßveränderungen. Eigene Vorbefunde und Arbeiten anderer legen nahe, dass eine verminderte Kapazität zur Neubildung von Kapillargefäßen sowie zur Adaptation bestehender Gefäße, insbesondere bei Organhyper-

trophie oder -ischämie, eine wichtige Rolle bei diesem klinisch relevanten Problem spielen. In Kooperation mit Prof. Dr. K.F. Hilgers (Medizinische Klinik 4) werden an einem etablierten Tiermodell der CKD die Mechanismen der gestörten Angiogenese untersucht.

Förderung: DFG

Rolle der DPP4 bei der Pathogenese der Halbmondnephritis

PI: Prof. Dr. C. Daniel

In diesem Projekt wird die Rolle der Dipeptidylpeptidase IV (DPP4) bei der Krankheitsentwicklung einer Halbmondnephritis untersucht. DPP4 ist eine Exoprotease, die sowohl Incretine als auch verschiedene Chemokine spalten kann, aber zusätzlich auch als Co-Rezeptor bei der Zell-Zell Erkennung fungieren kann. Deshalb soll in Ratten ein anti-GBM Modell induziert, und DPP4-Inhibitor behandelte Tiere sollen mit unbehandelten Wildtyp-Tieren verglichen werden. Hierbei stehen die Entwicklung von Halbmonden und die Auswirkungen auf die Nierenfunktion im Fokus.

Förderung: Boehringer Ingelheim GmbH

SriKid H₂O - Untersuchungen von Zusammenhängen lokal begrenzter chronischer Nierenerkrankungen und Wasserqualitäten in Sri Lanka

PI: Prof. Dr. K. Amann

In diesem interdisziplinären Projekt untersuchen wir zusammen mit Nephrologen (Dr. N. Nanayakkara, Prof. Dr. K.-U. Eckardt), Hydrogeologen (Prof. J. Barth, Prof. R. Chandrajith) und Toxikologen (Prof. C. Zwiener) aus Deutschland und Sri Lanka die Ursachen und Pathogenese einer auf tropische Trockengebiete begrenzten chronischen Nierenerkrankung mit bislang unbekannter Ätiologie (CKDu). Neben der histopathologischen Charakterisierung der Nierenbiopsien mittels immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungsmethoden werden umfassende Untersuchungen des Trinkwassers vorgenommen. Ziel des Projektes ist es, die Ursachen der Nierenerkrankung aufzudecken und die Krankheitsentstehung zu verstehen.

Förderung: BMBF

Pathologische Untersuchung von GvL und GvHD in humanen und murinen Geweben

PI: Prof. Dr. M. Büttner-Herold

Die GvHD Diagnostik ist aufgrund der variablen klinischen und histologischen Manifestation sowie der unzureichend validierten diagnosti-

schen Kriterien selbst für erfahrene Transplantationspathologen eine Herausforderung. Ein zentrales Anliegen ist es deshalb, die diagnostischen Kriterien der GvHD besser zu definieren, wozu ein Ringversuch, an welchen vier pathologische Institute teilnehmen, initiiert wurde, der sich im ersten Teil mit der GvHD des Kolons beschäftigt. In diesem Zentralprojekt werden außerdem zusammen mit Prof. Dr. M. Evert (Regensburg) und Prof. Dr. A. Rosenwald (Würzburg) die SFB/TRR 221-Teilprojekte (s. eigener Bericht) in der Anfertigung und Auswertung (immun-)histologischer Proben unterstützt. Zusätzlich beschäftigen sich zahlreiche Kooperationen auch im Speziellen mit histomorphologischen Veränderungen und immunohistochemischen Befunden in der murinen GvHD. Förderung: DFG

Mechanismen kardialer Schädigung und Regeneration

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Der Verlust an Herzmuskelzellen nach einer Herzverletzung kann durch konventionelle Behandlungsmethoden bislang nicht korrigiert werden. Interessanterweise können Zebrafische und Lurche ihr Herz durch Induktion von Zellteilung existierender Herzmuskelzellen regenerieren. Die Arbeitsgruppe versucht die molekularen Mechanismen aufzuklären, die die Proliferation von Herzmuskelzellen während der embryonalen Entwicklung in Säugern steuern und die es dem Zebrafisch erlauben, sein Herz zu regenerieren. Das Wissen über die molekularen Zusammenhänge soll zur Entwicklung einer Therapie für Patienten mit Herzinsuffizienz nutzbar gemacht werden. So konnten wir zeigen, dass der nukleäre Rezeptor PPAR delta für die Herzregeneration im Zebrafisch benötigt wird und seine genetische als auch pharmakologische Aktivierung in der Maus die Funktion des Herzens nach einem experimentellen Herzinfarkt verbessert. Förderung: EFI: CYDER

Terminale Differenzierung von Herzmuskelzellen

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Herzmuskelzellen von Säugern differenzieren und werden postmitotisch. Daher können sie ihr Herz nicht, wie z. B. Zebrafische, durch die Proliferation von Herzmuskelzellen regenerieren. Wir haben Daten für einen bisher unbekannt Mechanismus angesammelt, der den Unterschied der proliferativen Eigenschaften von Säuger- und Zebrafisch-Herzmuskelzellen erklären könnte. In Säugern verlieren Herzmuskelzellen

die Integrität ihrer Zentrosome kurz nach der Geburt. Dieser Verlust ist gekoppelt mit der Lokalisierung verschiedener Zentrosom-Proteine an die Kernhülle. Zudem konnten wir anhand von Lebendzellbeobachtungen den zellulären Mechanismus aufklären, der zum Proliferationsverlust von Säuger-Herzmuskelzellen und Binukleation führt, und neue Marker-Proteine identifizieren, die in der Zukunft helfen werden, die Effizienz von regenerativen kardialen Therapien zu evaluieren.

Förderung: EFI-CYDER, DFG

Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herz- und Nierenentwicklung

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Nach der Entdeckung, dass der Adhäsions-GPCR Gpr126 eine wichtige Rolle bei der Herzentwicklung spielt, konnte gezeigt werden, dass Gpr126 im Endokard exprimiert wird. Adhäsions-GPCR sind charakterisiert durch große N-Termini und einem GPS Motif, an dem sie autolytisch in ein C-terminales und N-terminales Fragment (CTF bzw. NTF) gespalten werden. Die Deletierung von Gpr126 in der Maus sowie im Zebrafisch resultierte in einer stark verminderten Herzfunktion. Die Überexpression verschiedener Gpr126 Fragmente legte nahe, dass NTF und CTF voneinander unabhängige Funktionen besitzen. Diese Daten unterstützen ein Modell, in dem endokardiale Zellen die Trabekulierung des Herzens durch die Bindung des NTF-Gpr126 an einen unbekannt Rezeptor auf Herzmuskelzellen reguliert.

Bei der Analyse verschiedener Gpr126 Zebrafischmutanten ist zudem entdeckt worden, dass Gpr126 auch in der Nierenentwicklung eine Rolle spielt.

Förderung: DFG

Kardiale Gewebeersatztherapie

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Es werden Materialien hinsichtlich der Generierung von künstlichem Herzgewebe für die Gewebeersatztherapie getestet. In enger Kollaboration mit Prof. Dr. A.R. Boccaccini (Lehrstuhl für Biomaterialien, Technische Fakultät) und Prof. Dr. T. Scheibel (Bayreuther Materialzentrum, Universität Bayreuth) werden zurzeit elektrokonduktive Materialien als auch rekombinant hergestellte Seide als Material für die kardiale Gewebeersatztherapie untersucht. Unsere Arbeiten profitieren dabei stark von unserer Beteiligung am neu-gegründeten SFB-TRR 225 „Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen“.

Förderung: DFG

Lehre

Die Nephropathologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie der Molekularen Medizin und ist „Advanced Training Center for Nephropathology“ der Europäischen Gesellschaft für Pathologie.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut. Dazu wird ein Doktoranden-seminar angeboten, in dem Fertigkeiten, die beim Schreiben einer Doktorarbeit erforderlich sind, vermittelt werden.

Ausgewählte Publikationen

Roeder SS, Barnes TJ, Lee JS, Kato I, Eng DG, Kaverina NV, Sunseri MW, Daniel C, Amann K, Pippin JW, Shankland SJ. Activated ERK1/2 increases CD44 in glomerular parietal epithelial cells leading to matrix expansion. *Kidney Int.* 2017 Apr;91(4):896-913

Magadam A, Ding Y, He L, Kim T, Vasudevarao MD, Long Q, Yang K, Wickramasinghe N, Renikunta HV, Dubois N, Weidinger G, Yang Q, Engel FB. Live cell screening platform identifies PPAR δ as a regulator of cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. *Cell Res.* 2017; 27(8):1002-1019

Roshanbinfar K, Vogt L, Greber B, Diecke S, Boccaccini AR, Scheibel T, Engel FB. Electroconductive Biohybrid Hydrogel for Enhanced Maturation and Beating Properties of Engineered Cardiac Tissues. *Adv Funct Mater.* 2018; 28(42):1803951

Leone M, Musa G, Engel FB. Cardiomyocyte binucleation is associated with aberrant mitotic microtubule distribution, mislocalization of RhoA and IQGAP3, as well as defective actomyosin ring anchorage and cleavage furrow ingression. *Cardiovasc Res.* 2018; 114(8):1115-1131

Pfister F, Amann K, Daniel C, Klewer M, Buttner A, Buttner-Herold M. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy induced glomerular microangiopathy. *Histopathology.* 2018 Dec;73(6):990-1001

Prochnick A, Amann K, Wegner M, Sock E, Pfister E, Shankland S, Pippin J, Daniel C. Characterization of Glomerular Sox9(+) Cells in Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis in the Rat. *Am J Pathol.* 2018 Nov;188(11):2529-2541

Internationale Zusammenarbeit

Prof. S. Shankland, Department of Nephrology, University of Washington, Seattle: USA

Dr. N. Nanayakkara, Kandy University Hospital, Kandy: Sri Lanka

Prof. M. van den Hoff, Department of Anatomy, Academic Medical Center Amsterdam, Amsterdam: Niederlande

Prof. L. Field, Herman B Wells Center for Pediatric Research, Indiana University, Indianapolis: USA

Prof. D. Andersen, Department of Clinical Biochemistry and Pharmacology, Odense University Hospital, Odense C: Dänemark