

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
- Komplement-vermittelter Cross-Talk zwischen tubulären und interstitiellen Zellen bei Nierentransplantation
- Analyse der pathologischen Effekte von Leichtketten und AL-Proteinformen
- 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
- Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herz- und Nierenentwicklung
- Etablierung und Funktion des nicht-zentrosomalen MTOCs im quergestreiften Muskel
- Herzregeneration
- Kardiale Gewebeersatztherapie
- Der Zebrafish als Krebsmodell

Struktur der Abteilung

Professuren: 2
Beschäftigte: 32

- Ärzte: 4
- Wissenschaftler: 4
(davon drittmittelfinanziert: 0)
- Promovierende: 18

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Nierenbiopsiediagnostik
- Peritonealbiopsiediagnostik
- Beckenkammediagnostik
- Lichtmikroskopie, Immunhistologie, Elektronenmikroskopie

Forschung

Aufgabe der Nephropathologischen Abteilung ist überwiegend die Überprüfung molekularer Hypothesen an tierexperimentellem und humanem 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 Nierennerven – 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 Nierennerven und ihre Steuerung des sympathischen Nervensystems untersucht. Förderung: IZKF

Komplement-vermittelter Cross-Talk zwischen tubulären und interstitiellen Zellen bei Nierentransplantation

PI: Prof. Dr. M. Büttner Herold, Prof. Dr. C. Daniel, Prof. Dr. K. Amann
In diesem Projekt soll die Aktivierung des Komplementweges, insbesondere des Lektin-Signalweges, während der Nierentransplantation und dabei die Interaktion mit renalen Tubulusepithel- und Entzündungszellen untersucht werden. Dazu werden humane renale Biopsien und Nierengewebe aus experimentellen Studien an Ratten verwendet. Mit Hilfe eines inhibitorischen Antikörpers, der gegen den Aktivator des Lektin-aktivierten Komplementweges MASP-2 gerichtet ist, oder eines C5-Blockers, der den terminalen Weg aller Komplementwege inhibiert, möchten wir eine Transplantatverschlechterung und Transplantatverlust verhindern. Darüber hinaus wird die Interaktion verschiedener Komplementfaktoren mit Nierentubuluszellen in vitro untersucht.
Förderung: SFB 1350

Analyse der pathologischen Effekte von Leichtketten und AL-Protein Formen

PI: Prof. Dr. K. Amann
In diesem Projekt untersuchen wir die zelluläre Antwort von Amyloidose Leichtketten (AL)-Peptiden im Herzen und in der Niere, die für das Verständnis der Gewebepathologie wichtig sind. Es soll versucht werden die Wirkung der verschiedenen AL-Peptide selbst von Umweltfaktoren, d.h. der Veränderungen im Milieu oder der Differenzierung der Zellen, zu trennen. Außerdem werden diese In-vitro-Daten die Grundlage für spätere In-vivo-Analysen in Tiermodellen bilden. Die Arbeiten sind eingebettet in eine Forschergruppe, die sich aus Forschern in Kiel, Heidelberg, Ulm und München zusammensetzt. Förderung: FOR 2969

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 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.
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 diagnostischen 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 immunhistochemischen Befunden in der murinen GvHD. Förderung: DFG; IZKF A84

Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herz- und Nierenentwicklung

PI: Prof. Dr. F.B. Engel
Adhäsions-GPCR sind charakterisiert durch große N-Termini und einem GPS Motif, an dem sie autotoproteolytisch in ein C-terminales und N-terminales Fragment (CTF bzw. NTF) gespalten werden. Nach der Entdeckung, dass der Adhäsions-GPCR Gpr126 für die Trabekulation des Herzens während der Entwicklung essentiell ist, konnte gezeigt werden, dass Gpr126 eine entscheidende Rolle bei der Organisation des Endokardiums und

seiner Differenzierung spielt. Die Analyse verschiedener Zebrafischmutanten hat ferner gezeigt, dass das CTF und NTF verschiedene zelluläre Prozesse während der Trabekulation regulieren. Die Analyse der Gpr126 Zebrafischmutanten hat zudem gezeigt, dass Gpr126 auch in der Nierenentwicklung eine Rolle spielt. Förderung: DFG, IZKF

Etablierung und Funktion des nicht-zentrosomalen MTOCs im quergestreiften Muskel

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Die Organisation von Mikrotubuli spielt eine zentrale Rolle für die Architektur von Zellen sowie für verschiedene biologische Prozesse wie dem intrazellulären Transport, der Signaltransduktion, dem Aufbau des mitotischen Spindelapparats und der Positionierung von Organellen. Kürzlich haben wir gezeigt, dass das Zentrosom - das dominante Mikrotubuli-Organisationszentrum (MTOC) in den meisten proliferierenden Wirbeltierzellen - während der Entwicklung in Herzmuskelzellen abgebaut wird und dass die Kernmembran zum dominanten MTOC wird. Nun konnten wir den molekularen Mechanismus aufklären, welcher der Etablierung des nukleären MTOCs in Muskelzellen zugrunde liegt. Zudem konnten wir zeigen, dass dieser Mechanismus auch von Osteoklasten genutzt wird. Förderung: DFG

Herzregeneration

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 hat kürzlich neue Methoden entwickelt zum Nachweis der Zellteilung von Herzmuskelzellen und aufgeklärt warum sich Herzmuskelzellen von Säugetieren nach der Geburt nicht mehr effizient teilen. Förderung: DFG, ELAN

Kardiale Gewebersatztherapie

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Es werden Materialien hinsichtlich der Generierung von künstlichem Herzgewebe für die Gewebersatztherapie getestet. In enger Kollaboration mit Prof. Dr. A.R. Boccaccini (Lehrstuhl für Biomaterialien, Technische Fakultät) und Prof. Dr. T. Scheibel (Bayreuther Materialzentrum, Universität Bayreuth) wurden elektrokonduktive Materialien als auch rekombinant hergestellte Seide als Material für die kardiale Gewebersatztherapie untersucht. Wir sind mittlerweile in der Lage schlagende Herzgewebe aus humanen pluripotenten Stammzellen herzustellen, die über Wochen ohne externe Stimulation schlagen und auf verschiedene Pharmaka reagieren. Zudem haben wir begonnen auch Endothelzellen in unsere Fabrikationsstrategie zu integrieren, um die Gewebe zu prävasikularisieren. Förderung: DFG, TRR 225, Stiftung Medizin

Der Zebrafish als Krebsmodell

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Kardiomyozyten etablieren nach der Geburt einen Zellzyklusarrest. Da Herztumore sehr selten sind, erscheint der Arrest effizient. Dies legt nahe, dass Herzmuskelzellendifferenzierung ein ausgezeichnetes Modell zur Identifizierung neuer potentieller Targets zur Krebsbehandlung darstellen. Um die Rolle von Kandidatengen wie IQGAP3 bei der Proliferation und Migration von Krebszellen zu bestimmen, wird ein Zebrafisch-

Xenotransplantatmodell verwendet und Lebendzellbildung durchgeführt. Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung

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.

Ausgewählte Publikationen

Daniel C, Leppkes M, Munoz LE, Schley G, Schett G, Herrmann M. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing. *Nature reviews Nephrology*. 2019; 15(9):559-575.

Balasoorya S, Munasinghe H, Herath AT, Diyabalanage S, Ileperuma OA, Manthirithilake H, et al. Possible links between groundwater geochemistry and chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): an investigation from the Ginnoruwa region in Sri Lanka. *Exposure and Health*. 2020; 12(4):823-834.

Rodionova K, Veelken R, Hilgers KF, Paulus EM, Linz P, Fischer MJM, et al. Afferent renal innervation in anti-Thy1.1 nephritis in rats. *American journal of physiology Renal physiology*. 2020;319(5):F822-f832.

Rodionova K, Hilgers KF, Paulus EM, Tiegs G, Ott C, Schmieder R, et al. Neurogenic tachykinin mechanisms in experimental nephritis of rats. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. 2020;472(12):1705-1717.

Vergarajauregui S, Becker R, Steffen U, Sharkova M, Esser T, Petzold J, Billing F, Kapiloff MS, Schett G, Thievensen J, Engel FB. AKAP6 orchestrates the nuclear envelope microtubule-organizing center by linking golgi and nucleus via AKAP9. *Elife*. 2020; 9:e61669.

Roshanbinfar K, Vogt L, Ruther F, Roether JA, Boccaccini AR, Engel FB. Nanofibrous Composite with Tailorable Electrical and Mechanical Properties for Cardiac Tissue Engineering *Adv Funct Mater*. 2020; 30(7): 1908612.

Musa G, Srivastava S, Petzold J, Cazorla-Vázquez S, Engel FB. miR-27a/b is a post-transcriptional regulator of Gpr126 (Adgrg6). *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1456(1):109-121.

Leone M, Engel FB. Pseudo-bipolar spindle formation and cell division in postnatal binucleated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2019; 134:69-73.

Roshanbinfar K, Mohammadi Z, Mesgar AS, Dehghan MM, Oommen OP, Hilborn J, Engel FB. Carbon nanotube doped pericardial matrix derived electroconductive biohybrid hydrogel for cardiac tissue engineering. *Biomater Sci*. 2019; 7(9):3906-3917.

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. M. Kapiloff, Stanford Cardiovascular Institute, Stanford University: USA

Prof. J. Hilborn, Department of Chemistry, Angstrom Laboratory, Uppsala University: Sweden