

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Die Rolle von Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)  
bei Glomerulonephritiden**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ekaterina von Rauchhaupt

aus  
Ulan-Ude, Russische Föderation

Jahr  
2025



---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Maciej Lech  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter Weyrich  
Prof. Dr. Alexander Dietrich  
PD Dr. Gerald Bastian Schulz

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2025



## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

von Rauchhaupt, Ekaterina

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Die Rolle von Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) bei Glomerulonephritiden**

.....

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 28.02.2025

Ekaterina von Rauchhaupt

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin

## **Bestätigung der Ko-Autoren**

Hiermit bestätige ich, dass alle beteiligten Ko-Autoren mit der Nutzung der im Folgenden aufgeführten Publikationen für meine kumulative Dissertation einverstanden sind.

Darüber hinaus erkläre ich, dass alle Ko-Autoren darüber informiert wurden, dass kein weiterer Ko-Autor die hier verwendeten Publikationen für seine oder ihre kumulative Dissertation verwenden darf. Kopien der unterschriebenen Einverständniserklärungen sind dieser Dissertation separat beigelegt.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit .....</b>	<b>5</b>
<b>Bestätigung der Ko-Autoren.....</b>	<b>6</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 Growth Differentiation Factor 15 .....	10
1.1.1 Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) – Superfamilie und Signalweg.....	10
1.1.2 Nomenklatur .....	11
1.1.3 Aufbau und Expression .....	11
1.1.4 Funktion.....	12
1.2 Der glomeruläre Filtrationsapparat .....	12
1.2.1 Aufbau des glomerulären Filtrationsapparats.....	12
1.3 Minimal Change Disease .....	13
1.3.1 Epidemiologie .....	13
1.3.2 Klinik.....	13
1.3.3 Pathophysiologie .....	13
1.3.4 Therapie .....	14
1.4 Systemischer Lupus erythematodes und Lupus Nephritis .....	14
1.4.1 Epidemiologie.....	14
1.4.2 Klinik.....	15
1.4.3 Pathophysiologie .....	15
1.4.4 Therapie .....	16
1.5 Anti-GBM-Nephritis .....	17
1.5.1 Epidemiologie.....	17
1.5.2 Klinik.....	17
1.5.3 Pathophysiologie .....	17
1.5.4 Therapie .....	18
1.6 Fragestellung.....	18
<b>2. Beitrag zu den Veröffentlichungen.....</b>	<b>20</b>
2.1 Beitrag zu Paper I.....	20
2.2 Beitrag zu Paper II.....	21
2.3 Beitrag zu Paper III (Anhang).....	22
<b>3. Zusammenfassung: .....</b>	<b>23</b>
<b>4. Abstract (English): .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Paper I .....</b>	<b>27</b>
<b>6. Paper II .....</b>	<b>48</b>
<b>7. Paper III .....</b>	<b>66</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>

---

<b>Danksagung .....</b>	<b>90</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>91</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>93</b>
<b>Erklärung der Übereinstimmung.....</b>	<b>94</b>



# 1. Einleitung

## 1.1 Growth Differentiation Factor 15

### 1.1.1 Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) – Superfamilie und Signalweg

Die TGF- $\beta$  Familie ist eine große Gruppe von strukturell verwandten zellregulierenden Proteinen, welche sich in mehrere Unterfamilien aufteilen lassen: Transforming Growth Factor beta, Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) / Growth Differentiation Factors (GDFs), und Activine/Inhibine (1,2) (Tabelle 1). Dabei handelt es sich um sekretierte Dimere, welche als maturiertes Protein von dem Propeptid abgespalten werden (2). Diese Proteine regulieren die Zellproliferation, -differenzierung und Apoptose.

Die Proteine der TGF- $\beta$ -Familie wirken über einen Zelloberflächenkomplex von transmembranen Serin/Threonin-Kinaserezeptoren. Die meisten Rezeptorkomplexe binden mehrere Liganden. Typ-I-Rezeptoren bilden kombinatorische Interaktionen mit Typ-II-Rezeptoren, wodurch eine Vielfalt von Rezeptoren mit unterschiedlichen Ligandenaffinitäten entsteht. Nach der Ligandenbindung phosphorylieren die Typ-II-Rezeptorkinasen die zytoplasmatischen Domänen des Typ-I-Rezeptors und aktivieren diese (3).

Die Bindung des TGF- $\beta$  Liganden an dem membrangebunden TGF- $\beta$  Rezeptor führt zu Phosphorylierung von intrazellulären SMAD-Signalproteinen, welche im Nucleus als Transkriptionsfaktoren Genexpression regulieren.

Im Grundzustand pendeln die SMAD-Proteine ständig zwischen dem Zytoplasma und dem Nucleus hin und her, indem sie mit Nukleoporinen in Kontakt treten, um die Kernpore zu passieren (4). Im rezeptorinduzierten oligomeren Zustand benötigen die SMAD-Proteine jedoch nukleare Import- und Exportfaktoren. Im Zellkern binden rezeptoraktivierte SMAD-Proteine (R-SMAD) in aktivierten SMAD4-R-SMAD-Komplexen andere DNA-bindende Transkriptionsfaktoren als Partner für die Erkennung von Zielgenen und die Transkriptionsregulation (Tabelle 1).

Ligand	Typ I Rezeptor	Typ II Rezeptor	R-SMAD
TGF- $\beta$	ALK-5 ALK-2 ALK-1	TGF- $\beta$ RII	SMAD 2/3 SMAD1/5/8
Acitivin	ALK4 ALK2	Act RII/IIB	SMAD 2/3 SMAD1/5/8

Inhibin		Act RII/IIB BMP RII/IIB	
BMP	ALK-1; -2; -3; -6 ALK-4; -5; -7; -2	BMP RII/IIB Act RII/IIB	SMAD 1/5/8 SMAD 2/3 SMAD 1/5/8
GDF	ALK-5; -6 ALK-4; -5; -6	BMP RII Act RII	SMAD 2/3; 1/5/8 SMAD 2/3; 1/5/8

**Tabelle 1 Liganden der TGF- $\beta$  Superfamilie** TGF-beta-Ligand bindet an einen heteromeren Rezeptorkomplex, der aus Serin/Threonin-Kinase-Rezeptoren vom Typ I und Typ II besteht. Nach der Phosphorylierung durch den konstitutiv aktiven Typ-II-Rezeptor phosphoryliert der Typ-I-Rezeptor ein rezeptoraktiviertes SMAD-Protein (R-SMAD) und setzt damit eine Signalkaskade in Gang, die letztlich die Gentranskription moduliert (adaptiert von <https://www.rnd-systems.com/resources/articles/tgf-beta-superfamily-summary-table> zuletzt besucht am 20.04.2024)

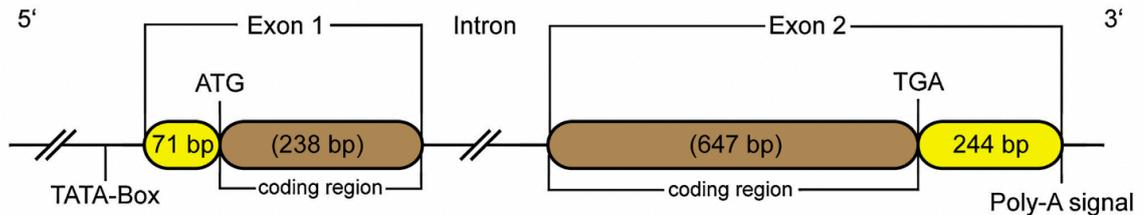
### 1.1.2 Nomenklatur

Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) ist ein divergentes Mitglied der TGF- $\beta$ -Familie, welches unter dem Namen Microphage Inhibitor Protein-1 (MIC-1) als autokriner negativer Regulator der Makrophagenaktivierung Ende der 90er beschrieben wurde (5). Weitere Namen, die aus unterschiedlichen Funktionen des Proteins resultieren sind non-steroidal anti-inflammatory drug-inducible gene (NAG)-1, placental transforming growth factor-beta (pTGFB), prostate-derived factor (PDF), and placental bone morphogenetic protein (PLAB) (6).

### 1.1.3 Aufbau und Expression

GDF15 weist von allen Mitgliedern der TGF- $\beta$ -Familie die geringste Sequenzerhaltung auf (7). Erste Analysen der GDF15-Gene von Ratte, Maus und Mensch ergaben, dass sie aus zwei Exons bestehen und ein einziges Intron enthalten, das die kodierenden Sequenzen an identischen Positionen innerhalb der Prä-Pro-Domäne der entsprechenden Proteine unterbricht (6,8,9).

GDF15 wird ubiquitär exprimiert. Die höchsten mRNA Konzentrationen finden sich dabei in der Niere (9,10). Die Expression von GDF15 kann durch zelluläre Stressfaktoren wie Hypoxie, Entzündung, mitochondriale Dysfunktion und Ausdauertraining erhöht werden (5,9).



**Abbildung 1 Schematische Darstellung des GDF15-Gens nach Unsicker et al. (7).**

### 1.1.4 Funktion

Zwei Dekaden nach der Erstbeschreibung von GDF15 konnten mehrere Arbeitsgruppen unabhängig voneinander die Expression des spezifischen Rezeptors GDNF family receptor alpha like (GFRAL) für GDF15 im zentralen Nervensystem, vorwiegend in der Area Postrema und dem Nucleus Tractus Solitarii, nachweisen. Es wurde gezeigt, dass die Aktivierung des GFRAL-Rezeptors durch GDF15 zu katabolem Stoffwechsel führt (11–13).

Die GDF15-Produktion kann als Reaktion auf zellulärem Stress wie Hypoxie erheblich ansteigen (14). GDF15 Defizienz in murinen Modellen führt zu verstärkten Inflammation bei zellulärem Stress (15).

GDF15 Konzentration im Serum korreliert als prognostischer Marker mit mitochondrialer Dysfunktion (16,17), Herzinsuffizienz (18), terminaler Niereninsuffizienz (19) Krebserkrankungen, wie Prostatakrebs (20) und zeigt sich erhöht bei Individuen mit den neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Parkinson und Multisystematrophie (21).

## 1.2 Der glomeruläre Filtrationsapparat

### 1.2.1 Aufbau des glomerulären Filtrationsapparats

Die Niere setzt sich zusammen aus ca. 1 Million funktionellen Einheiten, den Nephrone, von denen jedes aus einem Glomerulum und einem Tubulus besteht (22). Das Glomerulum bildet in sich die glomeruläre Filtrationsbarriere, welche für die Bildung eines Ultrafiltrats aus Wasser und gelösten Stoffen mit niedrigem Molekulargewicht verantwortlich ist, während die meisten Proteine mit hohem Molekulargewicht und Blutzellen im Gefäßsystem zurückgehalten werden (23). Eine zuführende Arteriole (Vas afferens) bildet innerhalb der Bowmanschen Kapsel ein Kapillarnetz (Rete capillare glomerulare), welches in die abführende Arteriole (Vas efferens) konfluiert (24). Die Filtrationsbarriere besteht aus drei Schichten: dem fenestriertem Endothel des Kapillarnetz, der gemeinsamen Basalmembran von Endothel und Podozyten und der Schlitzmembran zwischen den Podozytenfortsätzen. Die glomerulären Basalmembran besteht aus der Lamina rara externa, eine Lamina densa und eine Lamina rara interna (25).

Podozyten sind hochspezialisierte postmitotische Zellen, welche als Teil des glomerulären Filters fungieren in dem sie mit ihren interdigitierten Fußfortsätzen auf der glomerulären Basalmembran aufsitzen und die Schlitzmembran bilden, eine extrazelluläre Proteinmembran, welche die Filtrationsschlitze überbrückt (22). Die 200 nm große Lücke zwischen benachbarten Fußfortsätzen wird von der trilaminaren Schlitzblende überbrückt, die als gröÙenselektiver Filter dient und für Moleküle bis 60kDa durchlässig ist. Die negative Ladung der glomerulären Basalmembran stößt zirkulierende Albuminmoleküle ab, da Albumin bei neutralem pH-Wert negativ geladen ist (26). Proteine verankern das Zytoskelett der Podozyten an der Plasmamembran. Defekte zentraler Ankerproteine wie Nephrin und Podocin, codiert durch die Gene NEPHS1 und NEPHS2, führen durch Dysfunktionalität der Filtrationsbarriere zu Krankheitsmanifestationen (27,28).

## 1.3 Minimal Change Disease

### 1.3.1 Epidemiologie

Minimal Change Disease (MCD) ist die häufigste Ursache des idiopathischen nephrotischen Syndroms (NS) im Kindesalter (29,30). Bei Kindern, die älter als 1 Jahr sind, ist die MCD mit 70-90 % die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms, mit steigendem Alter nimmt dieser Anteil ab. Die Inzidenz von MCD im Kindesalter liegt zwischen 3 bis 7 pro 100.000 pro Jahr (30,31). Es zeigten sich eine höhere MCD-Inzidenz bei asiatischen Kindern im Vergleich zu nicht-asiatischen Kindern (32).

Bei Erwachsenen wird MCD bei etwa 10-15 % der Patienten mit idiopathischem nephrotischem Syndrom anhand vorliegender Daten als ursächlich geschätzt (33).

### 1.3.2 Klinik

Das nephrotische Syndrom im Kindesalter ist klinisch definiert durch ein Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin  $\geq 200$  mg/mmol (2 mg/mg) bei der ersten morgendlichen Entleerung oder bei einem renalen Eiweißverlust  $\geq 1.000$  mg/m<sup>2</sup> pro Tag und entweder Hypoalbuminämie (Serumalbumin  $< 30$  g/l) oder Ödemen (34). Das nephrotische Syndrom beim Erwachsenen wird eine Proteinurie von mehr als 3,5 g/Tag definiert.

In der histologischen Untersuchung ist das Fehlen sichtbarer Veränderungen lichtmikroskopisch mit unauffälligen Glomerula und verstrichenen Podozyten-Fußfortsätze in der Elektronenmikroskopie charakteristisch. Eine Glomerulosklerose kann als unspezifischer Befund auftreten (35). Nebenbefundlich kann eine mesangiale IgM-Färbung von geringer Intensität vorliegen (36).

### 1.3.3 Pathophysiologie

Die genaue Pathogenese der MCD ist unklar. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, in welcher immunologische Dysregulationen und Veränderungen der Podozyten-Integrität in der glomerulären Basalmembran zusammenwirken und somit die Proteinurie bestimmen.

Das Fehlen von humoraler Immunantwort, das therapeutische Ansprechen auf Immunsuppression durch Glucokortikoide, häufigeres Auftreten der MCD bei Hodgkin-Lymphom Patienten und Krankheitsremission nach stattgehabter Masern-Erkrankung, führte zur Hypothese, dass zellvermittelte Immunität einen essentiellen pathogenen Faktor in der Entstehung der MCD darstellt (37). Diese Hypothese unterstützend zeigte eine Studie, dass Überstände von T-Zell-Hybridom-Zelllinien, die von Patienten mit MCD hergestellt wurden, bei Ratten eine Ablösung der Podozyten-Fußfortsätze und Proteinurie auslösen können (38).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass bei erwachsenen Patienten mit MCD ein Ungleichgewicht zu Gunsten von Th17-Zellen und Th17-bezogener Zytokine (IL-17 und IL-23) im Vergleich zu Gesunden vorliegt (39). Erfolgreiche Therapieansätze mit chimären monoklonalen Antikörper Rituximab, der die CD20+ B-Zellenpopulation dezimiert, können auf eine signifikante Rolle von B-Lymphozyten in der Pathogenese bzw. der Produktion von glomerulärem Permeabilitätsfaktor durch B-Lymphozyten hinweisen (40).

Die meisten Fälle der MCD sind idiopathisch bzw. primär und stehen nicht eindeutig mit einer Grunderkrankung oder einem Ereignis in Zusammenhang. Sekundäre MCD manifestiert sich auf Basis simultan oder konsekutiv eines extraglomerulären Prozesses z.B. medikamentös-toxisch (41–43), paraneoplastisch (44), parainfektös (45,46), sowie in Assoziation mit Atopie (47).

### **1.3.4 Therapie**

Hoch-Dosis Steroide stellen die Primärtherapie dar, alternativ können bei Kontraindikationen für Steroide andere Immunsuppressiva verabreicht werden (48). Die steroidempfindliche MCD hat eine sehr gute Prognose und führt selten zu einer chronischen Nierenerkrankung. Ungefähr 10–20 % der erwachsenen MCD-Patienten sind steroidresistent (49).

## **1.4 Systemischer Lupus erythematodes und Lupus Nephritis**

### **1.4.1 Epidemiologie**

Systemischer Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, welche jedes Organ des Körpers befallen kann. Sie entsteht durch Verlust der Selbsttoleranz gegenüber ubiquitärer nukleärer Autoantigene (50). Die Inzidenz wird Ethnien-abhängig zwischen 1,5 und 11 pro 100.000 angegeben (51). Die Mehrheit der Betroffenen sind, mit einer 9-mal höheren Prävalenz, weiblich (52).

Bei bis zur Hälfte der Patienten mit SLE kommt es zu einer Nierenbeteiligung in Form von Lupus Nephritis (LN), und bis zu 10 Prozent der Patienten mit LN entwickeln eine Nierenerkrankung im Endstadium (53). Die Nierenbeteiligung bei SLE ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden (54,55).

### 1.4.2 Klinik

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Klassifikation (EULAR/ACR) (56). Da es sich um eine systemische Autoimmunerkrankung handelt, welche alle Gewebe und Organe betreffen kann, kann sich das klinische Bild unterschiedlich äußern. Bei simultanem Vorliegen von klinischen Symptomen in Kombination mit immunologischen Markern ist die Diagnose wahrscheinlich. Klinische Symptome, welche in der EULAR/ACR Klassifikation berücksichtigt werden sind: Fieber, Leukopenie, Thrombozytopenie, Autoimmune Hämolyse, Delir, Psychose, Krampfanfälle, nicht-vernarbende Alopezie, orale Ulzera, subakuter kutaner oder diskoider Lupus, akuter kutaner Lupus, Serositis wie Pleuraergüsse oder Perikarderguss, akuter Perikarditis, Gelenkbeteiligung, Proteinurie (56).

### 1.4.3 Pathophysiologie

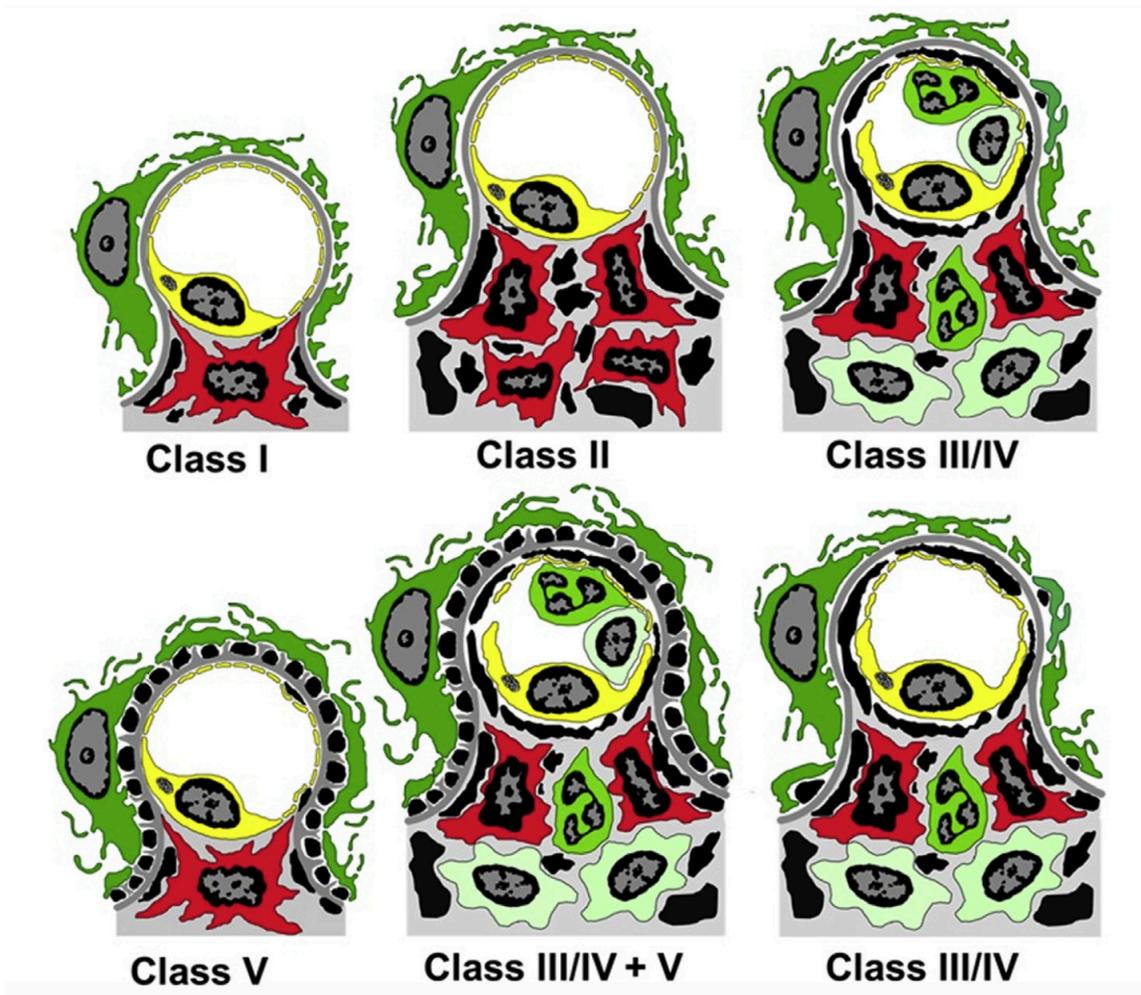
SLE tritt bei Personen mit genetischer Prädisposition auf, die bestimmten Umweltauslösern ausgesetzt sind. Mehrere Gene wurden mit der Anfälligkeit für SLE in Verbindung gebracht, allen voran die menschlichen HLA-Loci HLA-DR3, DR9, DR15 (57), sowie verschiedene Gene, die den Zelltod und die Beseitigung toter Zellen regulieren (58–60), einschließlich Polymorphismen in Autophagie-bezogenen Genen (61).

Trotz der fortschreitenden Entwicklung immunmodulatorischer Wirkstoffe und einer unterstützten Behandlung hat sich die Prognose der Lupusnephritis in den letzten zehn Jahren nicht wesentlich verbessert.

Obwohl Lupus Nephritis den Immunkomplex-Glomerulonephritiden zugeordnet wird ist von einer multifaktoriellen Pathogenese auszugehen. Ein, aufgrund genetischer Suszeptibilität, verlangsamter Abbau apoptotischer Zellen führt zu höherem Chromatin-Gehalt in extrazellulären Kompartiment und apoptotischen Neutrophilen, was zur Aktivierung der angeborenen und adaptiven Immunität durch TLR7 und TLR9, wodurch ein IFN- $\alpha$ -vermitteltes antivirales Wirtsabwehrprogramm ausgelöst wird, das für viele der unspezifischen SLE-Symptome verantwortlich ist (62).

Die intrarenale Schädigung im Rahmen der SLE beinhaltet die Bindung von Antikörpern an intrarenale nukleäre Antigene. Die Auto-Antikörper können sich gegen DNA in verschiedenen Formen richten, z. B. gegen DNA in Form von Nukleosomen, die aus doppelsträngiger DNA (dsDNA) bestehen, die um einen Kern aus Histon-Octameren gewickelt ist (63).

Die Ablagerung von Immunkomplexen führt zu lokaler Entzündungsreaktion mit Hochregulierung und Aktivierung von Adhäsionsmolekülen auf dem Endothel, welches zur Rekrutierung von proinflammatorischen Leukozyten führt und weiterer gesteigerter Expression an entzündlicher Mediatoren. Weitere Autoantikörper richten sich gegen C1q, eine Komplementkomponente (64,65).



**Abbildung 2** Schematische Darstellung der lichtmikroskopischen ultrastrukturellen Merkmale einer einzelnen glomerulären Kapillare bei Lupus-Glomerulonephritis betroffen ist nach Bajema et al (61). Klasse I mit mesangialen Immunkomplexablagerungen (schwarz), aber ohne Hyperzellulalität der Mesangialzellen (rot) oder Infiltration von Leukozyten; Klasse II mit mesangialen Immunablagerungen und Mesangialzellhyperzellulalität, aber kein Infiltration von Leukozyten; Klasse III/IV mit Mesangial- und Kapillar-Leukozyteninfiltration; Klasse III/IV mit subendothelialen kapillaren Wandimmunablagerungen, die im LM zu sehen sind, und mesangialen aber kein kapillarer Einstrom von Leukozyten (dunkelgrüne Neutrophile und hellgrüne Monozyten/Makrophagen); Klasse III/IV D V mit einem Einstrom von Leukozyten und zahlreichen subepithelialen Immunablagerungen zusätzlich zu den subendothelialen Ablagerungen; und Klasse V mit zahlreichen subepithelialen Immunablagerungen, aber ohne Einstrom von Leukozyten (Podozyt: äußere grüne Zelle; Endothelzelle: gelbe Zelle; mesangiale Zelle: rote Zelle; Neutrophile: grüne Zelle mit segmentiertem Kern; Monozyten/Makrophagen: hellgrüne Zelle) (66).

#### 1.4.4 Therapie

Die Therapieempfehlung der LN ist stadienbasiert. Da klinische Befunde nicht immer mit dem Ausmaß oder der Schwere der Nierenbeteiligung korrelieren (67) wird eine histologische Gewe-

besicherung zur Bestätigung der Diagnose und zur Beurteilung der Aktivität empfohlen. Die Stadieneinteilung der Lupus Nephritis erfolgt nach dem Konsensusreport der International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) Klassifikation der Lupus Nephritis von 2003 (68).

## **1.5 Anti-GBM-Nephritis**

### **1.5.1 Epidemiologie**

Anti-GBM-Nephritis ist eine seltene Erkrankung. Canney et al beschrieben als erste Studie die nationale Inzidenz der Erkrankung in Irland mit 1,64 pro Million pro Jahr (69).

### **1.5.2 Klinik**

Die Anti-GBM-Nephritis ist eine schwere akute Nierenerkrankung, die durch die Entwicklung von direkt pathogenen Autoantikörpern gegen ein gut charakterisiertes Autoantigen verursacht wird, welches in den Basalmembran exprimiert wird (70). Das simultane Auftreten von Anti-GBM-Nephritis mit Antikörper-vermittelter pulmonaler Hämorrhagie wird als Goodpasture-Syndrom bezeichnet (66). Die erste Beschreibung der Anti-GBM-Krankheit wird dem amerikanischen Pathologen Ernest Goodpasture zugeschrieben, der 1919 ein tödliches pulmonal-renales Syndrom beschrieb, welches als Folge einer atypischen Influenza-Infektion während der spanischen Grippepandemie angesehen wurde (71).

### **1.5.3 Pathophysiologie**

Die Anti-GBM-Krankheit hat eine unbekannt Ätiologie, obwohl sie gelegentlich in zeitlichem Zusammenhang mit einer vorangegangene Lungen- oder Nierenschädigung auftritt (72,73). Die Auftretenswahrscheinlichkeit der Anti-GBM-Krankheit ist stark mit HLA-Genen assoziiert, wobei etwa 80 % der Patienten einen HLA-DR2-Haplotyp erben (74).

Das vorherrschende Antigen gegen welches die zirkulierenden Anti-GBM-Antikörper gerichtet sind ist die NC1-Domäne der Alpha-3-Kette des Typ-IV-Kollagens (75–77). Anti-GBM-Antikörper können auch gegen andere Alphaketten gerichtet sein (78).

Die Aktivierung des Komplementsystem durch Bindung der Autoantikörper, welches zur Rekrutierung von Neutrophilen durch C5a und zu Zelltod durch den terminalen Membranangriffskomplex führt (79) sowie autoreaktive und regulatorische T-Zellen (80,81) tragen zur Pathogene bei.

Die Mehrheit der Patienten weist Merkmale einer rasch fortschreitenden Glomerulonephritis auf. 40 bis 60 Prozent haben gleichzeitig eine Lungenblutung (82). Für die Diagnosestellung ist der Nachweis von Anti-GBM-Antikörpern, entweder im Serum oder im Gewebe, zusammen mit pathologischen Merkmalen einer sichel- bzw. mondformigen Glomerulonephritis, mit oder ohne Anzeichen einer alveolären Blutung (83). Bei bis zu 35% der Betroffenen lassen sich simultan Anti-

Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachweisen und korrelieren mit einer schlechteren Prognose (84–86). Anti-GBM-Antikörper der IgG-Klasse zirkulieren in gesunden Individuen mit geringer Affinität und ohne signifikante Kreuzreaktion (87).

Histopathologisch imponieren Halbmonde mit bei über 80% der untersuchten Nierengewebeproben mehr als 50% der Glomerula betroffen (88).

#### 1.5.4 Therapie

Die Standardtherapie besteht heute aus einer Kombination von hochdosierten Glukokortikoiden, Cyclophosphamid und Plasmatausch zur schnellen Elimination und Unterdrückung der Reproduktion der pathognomischen Antikörper (48).

Prädiktiv für eine schlechte Prognose hinsichtlich terminaler Niereninsuffizienz sind Schweregrad der Nierenfunktionsstörung bei Diagnosestellung, der Anteil der von Halbmonden betroffenen Glomeruli und die Oligoanurie mit konsekutiver Dialysepflichtigkeit bei Diagnosestellung (86,89).

### 1.6 Fragestellung

Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) ist ein Protein der TGF- $\beta$  Superfamilie, welches ubiquitär exprimiert wird. GDF15 ist ein Entzündungs-abhängiges Protein, dessen Expression als Reaktion auf eine Gewebeverletzung induziert werden kann. So wurde beispielsweise gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine, wie IL-6 induzieren die Expression von GDF15 in aktivierten Makrophagen (90). Die immunregulierende Rolle von GDF15 wurde in Mausmodellen gezeigt, indem GDF15 das zelluläre Überleben, durch die Gewebetoleranz gegenüber Entzündungsschäden förderte (14) und übermäßige chemokin-vermittelte Leukozyten-Adhärenz verhindert (91). Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurden erhöhte Konzentrationen von zirkulierendem GDF15 beobachtet, welche signifikant mit dem Progress der chronischen Nierenerkrankung korrelieren (19). Allerdings bleibt die genaue Rolle von GDF15 bei Nierenerkrankungen unklar.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Rolle von GDF15 bei Nierenerkrankung in unterschiedlichen murinen Modellen detailliert analysiert (Podozytenschädigung, Lupus Nephritis Modell, Anti-GBM-Nephritis Modell).

Renale Krankheitsprozesse können sich als reduzierte Filtrationskapazität und geschädigte Filterbarriere manifestieren (92). Podozyten sind hochspezialisierte epitheliale Zellen, welche als funktioneller Teil des glomerulären Filtrationsapparats entscheidend für eine intakte glomeruläre Filtrationsbarriere sind (93). Schädigung von Podozyten führt zur Ausbildung von Proteinurie und nephrotischem Syndrom (22). Unter Berücksichtigung des histologischen Befundes aus Nierenbiopsie manifestieren sich Podozytopathien häufig als Minimal Change Disease (MCD) oder Fokale Segmentale Glomerulosklerose (FSGS) (92). Expressionsanalysen aus Nierenbiopsien von Patienten mit FSGS ergaben erhöhte GDF15 Expression. Untersuchungen in murinen Zellmodellen ergaben, dass GDF15 während Podozytenschädigung hochreguliert wird (94).

- I. Folgende Hypothese wurde im Rahmen des Projekt der ersten Publikation untersucht:
  - GDF15 schützt bei akuter Podozytenschädigung induziert durch Pyromycin Aminonukleosid (PAN)

Nierenschädigung sind häufige Komplikationen systemischer Autoimmunerkrankungen (13). Beispielsweise kommt es im Rahmen des Systemische Lupus Erythematodes (SLE) bei 50% der betroffenen zur renalen Beteiligung in Form von Lupus Nephritis (LN) (53). Genetisch vorhergesagte hohe zirkulierende GDF15-Spiegel sind mit einem geringeren SLE-Risiko verbunden (95).

- II. Folgende Hypothese wurde im Rahmen des Projekts der zweiten Publikation untersucht:
  - GDF15-Defizienz aggraviert SLE und LN im Mausmodell

Chemokine und Proteine der TGF $\beta$ -Familie regulieren den Entzündungsprozess und beeinflussen im Rahmen der Anti-GBM-Nephritis in dem sie die lokale Immunzellpopulation beeinflussen (96–98).

- III. Folgende Hypothese wurde im Rahmen des Projekts der dritten Publikation untersucht:
  - GDF15 ist nephroprotektiv während Anti-GBM Glomerulonephritis

## 2. Beitrag zu den Veröffentlichungen

### 2.1 Beitrag zu Paper I

#### 2.1.1 GDF-15 suppresses puromycin aminonucleoside-induced podocyte injury by reducing endoplasmic reticulum stress and glomerular inflammation

In diesem Projekt untersuchten wir die Rolle von GDF15 bei Podozytenschädigung. Zuerst sollte untersucht werden, ob GDF15 von Podozyten exprimiert und sezerniert wird. Die von mir durchgeführten Experimente verglichen die Genexpression von GDF15 in unterschiedlichen Zelltypen. Hierbei zeigte sich, dass die immortalisierte murine Podozytenzelllinie K5P5 im Vergleich zu anderen Zelllinien höhere Level an GDF15 mRNA exprimiert (Fig. 1B). Mittels quantitativem ELISA konnte ich zudem zeigen, dass Podozyten GDF15 sezernieren (Fig. 1C).

Die Funktion von GDF15 bei Podozytenschädigung sollte *in vitro* und *in vivo* untersucht werden. Meine Literaturrecherche ergab, dass mittels Pyromycin Aminonukleosid (PAN) Stimulation eine selektive akute Podozytenschädigung sowohl *in vitro* als auch *in vivo* möglich ist.

Um zu untersuchen, ob die Expression von GDF15 in Podozyten durch Zellstress beeinflusst wird führte ich Stimulationsexperimente mit PAN durch. Es zeigte sich eine niedrige basale Expression von GDF15, welche durch PAN-induzierten Zellstress konzentrationsabhängig hochreguliert wurde (Fig. 2B).

Um die mögliche protektive Funktion von GDF15 auf die zelluläre Stresstoleranz zu untersuchen, etablierte ich eine GDF15 Knockout-Podozytenzelllinie mittels CRISPR/Cas9 (Fig. 3). Der stabile Gen-Knockout ermöglichte die Untersuchung der PAN-induzierten Podozytenschädigung bei GDF15 Defizienz *in vitro*. Ich kultivierte diese neue Zelllinie mit sowie ohne PAN-Stimulation und führte anschließend Genexpressionsanalysen durch. Die Wildtyp-Zelllinie wurde ebenfalls mit und ohne PAN-Stimulation als Kontrollgruppe kultiviert. Meine Experimente ergaben, dass GDF15 Defizienz zu höherer Expression Apoptose-assoziiierter Gene (Bax/Bcl2) nach PAN-Stimulation führt (Fig. 3B).

Ich führte ein breites Screening weiterer Gene durch, welche die observierte reduzierte metabolische Aktivität in den Knockout-Podozyten vermitteln könnten (Fig. 3A). Diese Analysen ergaben eine erhöhte Dram1 Expression, welche für eine erhöhte Autophagie-Aktivität der GDF15 Knockout Podozyten spricht, allerdings konnte dieser Effekt nicht in der Expression anderer Autophagie-Gene beobachtet werden (Fig. 4B). GDF15 Knockout führte zur Induktion von Xbp1, einem zentralen Transkriptionsfaktor bei zellulärem Coping mit Endoplastischem Retikulum (ER) Stress, sowie der erhöhten Expression von Grp170 und Hspa5 (Fig. 4G, 4H).

Durch Kooperationspartner erfolgte PAN-Injektion in GDF15-Knockout- und Wildtyp-Mäusen. 24 Stunden und 7 Tage post injectionem erfolgte Asservierung von Serum und Urinproben. 7 Tage post injectionem wurden die Mäuse für histologische Analysen geopfert.

Zur Bestimmung der Serum-Konzentration von GDF15 führte ich quantitative ELISA durch. Diese ergab einen Anstieg der GDF15-Konzentration in der Wildtyp-Maus im Serum 24 Stunden nach PAN Injektion, welcher an Tag 7 nicht persistierte (Fig. 6E). Dieser Anstieg von zirkulierendem GDF15 zeigte sich simultan mit der Erhöhung des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin.

Um zu untersuchen, ob GDF15 Defizienz intrarenale Fibrose- und Inflammation-Signalwege beeinflusst, führte ich Genexpressionsanalysen aus Nierenkortexgewebe der PAN-behandelten Mäuse und der Kontrollgruppe durch. Diese ergaben keinen signifikanten Unterschied in der nephrokortikalen Expression der untersuchten Chemokine und Zytokine zwischen der GDF15 Knockout Maus und dem Wildtyp (Fig. 7E).

Die Auswertung der histologischen Schnitte zur Quantifizierung der Podozytendichte erfolgte mittels Deep-Learning-unterstützten Ganzbild-Nierenmorphometrie. Ich führte die manuelle Markierung der WT1 und DACH1 positiven Zellen durch, welche als Lernbasis für das Programm verwendet wurde (Fig. 8).

Meine Arbeit wurde mit einer Erstautorenschaft honoriert.

## 2.2 Beitrag zu Paper II

### 2.2.1 GDF15 Suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus

In diesem Projekt untersuchten wir die Rolle von GDF15 im Lupus-Mausmodell. Meine Arbeit zur Charakterisierung des murinen Lupus-GDF15-Knockout-Phänotyps umfasste die Gewebeaufbereitung und Durchführung der Genexpressions-Analysen aus murinen Milzgewebe mittels real-time-PCR. Die Genexpressionsanalysen beinhalteten ein breites Screening pro- und antiinflammatorischer Gene. Hierbei zeigten sich unterschiedliche Expressionsmuster zwischen den beiden Mausgruppen („zu Lupus-neigenden“ Mäusen vs. „zu Lupus-neigenden“ GDF15 Knockout Mäusen) (Fig. 2a). Die Analysen zeigten eine erhöhte Expression von proinflammatorischem Interleukin 12, einem Zytokin welches die T-Zell-unabhängige Interferon-Gamma Ausschüttung stimuliert, sowie die Induktion von Interferon-induzierten Genen im Milzgewebe (Fig. 3a-b, 5e).

Ich habe die Proben für die Bestimmung der Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine und dessen Konzentration aus in vitro Zellüberständen aufbereitet. Die Lupus-GDF15-Knockout Mäuse hatten höhere Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL10, IL6 und IL12p70 (Fig. 3c).

Ich führte die Analysen zur Quantifizierung der GDF-15 Produktion von primären Makrophagen aus dem Knochenmark der „zu Lupus-neigenden“ Wildtyp-Mäusen und Kontrollgruppen mittels ELISA aus den Zellüberständen (Fig. 5c). Es konnte gezeigt werden, dass GDF15 Sezernierung von extrarenalen Antigen-repräsentierenden Zellen durch Toll-like-receptor (TLR)-9 Liganden CpG stimuliert werden kann.

Mein Beitrag zu diesem Projekt wurde mit einer Ko-Autorenschaft gewürdigt.

## **2.3 Beitrag zu Paper III (Anhang)**

### **2.3.1 Growth Differentiation Factor 15 Ameliorates Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Mice**

In diesem Projekt wurde die Funktion von GDF15 im Rahmen Anti-GBM-Glomerulonephritis untersucht. Mein Beitrag zu dieser Publikation umfasste die Aufbereitung der Proben und Analyse der Genexpression mittels Realtime-PCR aus murinem Nierengewebe (Figure 4B).

In der Analyse zeigte sich eine erhöhte Expression von Entzündungsmarkern aus dem Nierengewebe GDF15-defizienter Mäuse, was in Zusammenschau mit der erhöhten renalen Makrophageninfiltration in GDF15-defizienten Mäusen aus den histologischen Analysen für eine schützende Rolle von GDF15 bei glomerulärer Schädigung spricht.

Mein Beitrag zu diesem Projekt wurde mit einer Koautorenschaft anerkannt.

### 3. Zusammenfassung:

Die Originalarbeiten untersuchten die Funktion des Proteins GDF15 im Kontext verschiedener renaler Krankheitsmodelle vor dem Hintergrund eines globalen GDF15 Knockouts im murinen Organismus und in vitro.

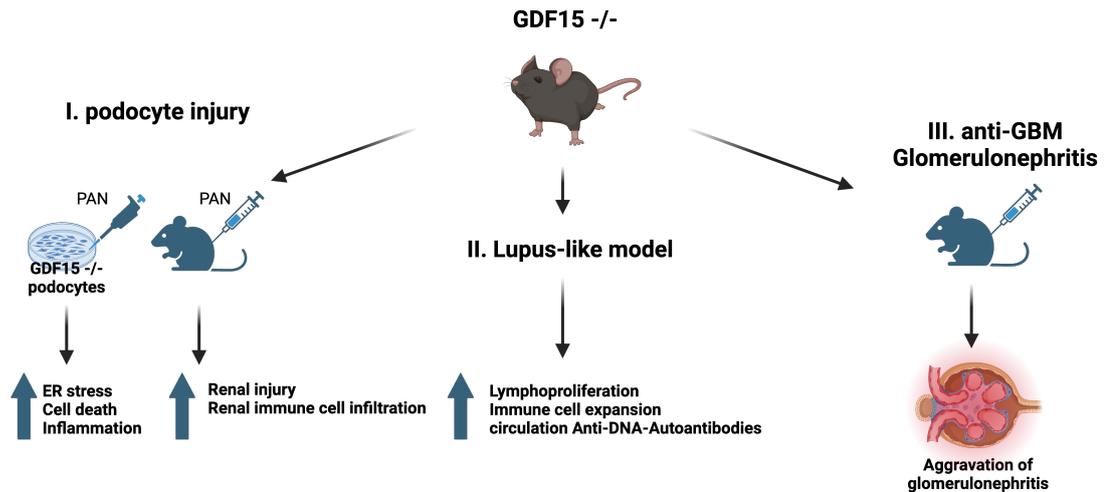
In der Publikation (I.) *GDF-15 suppresses puromycin aminonucleoside-induced podocyte injury by reducing endoplasmic reticulum stress and glomerular inflammation* konnte gezeigt werden, dass GDF15 das Überleben von Podozyten im akuten Schädigungsmodell fördert. GDF15 reguliert die Stressreaktion des endoplasmatischen Retikulums in den Podozyten. Als sezerniertes Protein reduziert es durch parakrine Effekte die Infiltration von Entzündungszellen (99).

In der Publikation (II.) *GDF15 suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus* wurde gezeigt, dass GDF15 im murinen Lupus-Modell die Autoimmunität durch Unterdrückung der Lymphozytenproliferation und -aktivierung moduliert. Es fungiert als negativer Immunregulator in der TLR-7- und -9-gesteuerten Typ-I-Interferon-Signalgebung in Effektorzellen des angeborenen Immunsystems (100).

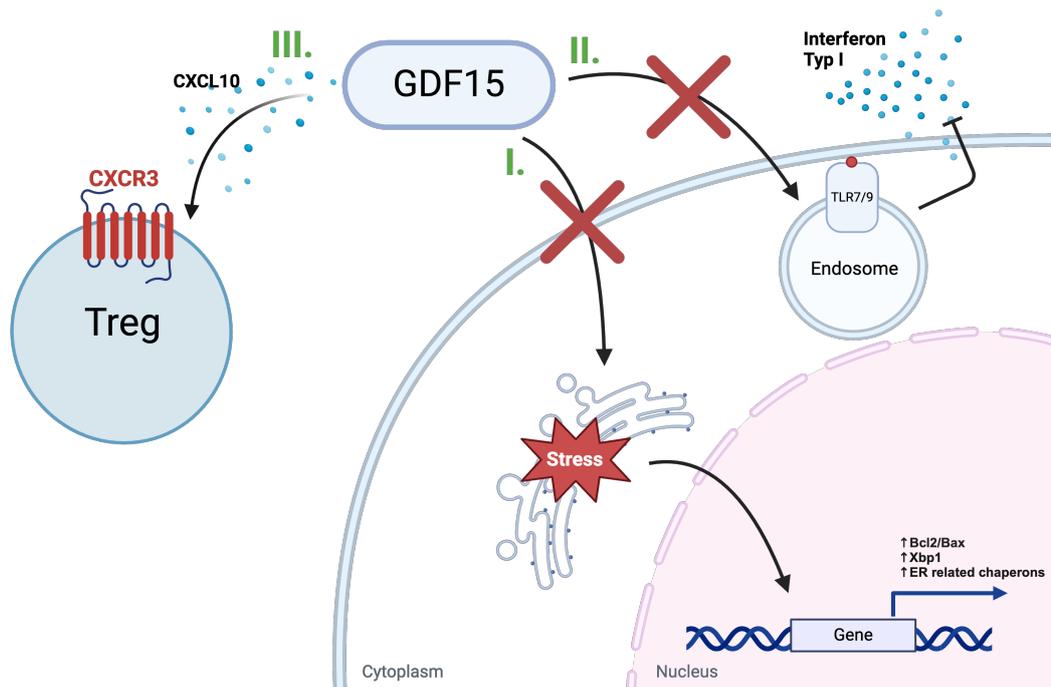
In der Publikation (III.) *Growth Differentiation Factor 15 ameliorates Anti-GBM Glomerulonephritis in Mice* wurde gezeigt, dass Induktion von anti-GBM Glomerulonephritis in Mäusen zur gesteigerten GDF15 Expression führt. Ein GDF15 Mangel resultierte in einer gesteigerten renalen Schädigung im Rahmen einer anti-GBM Glomerulonephritis. Es konnte gezeigt werden, dass GDF15-Mangel CXCL10/CXCR3-abhängige T-Zell-Infiltration und Halbmondbildung fördert (101).

Während die bisherige Literatur zwar eine immunregulierende Rolle von GDF15 unterstützt bleibt unklar, ob diese immunsuppressiv oder immunstimulierend ist (102). Betrachtet man die in dieser kumulativen Arbeit berücksichtigten Publikation, wird eine glomeruloprotektive Rolle von GDF15 im Rahmen unterschiedlicher Modelle von Nierenschädigung identifiziert (Abbildung 3). Dabei zeigte sich das protektive Potential von GDF15 in Abhängigkeit vom Krankheitsmodell in unterschiedlichem Ausmaß. Ein globaler GDF15-Mangel in Mäusen führte zu einer erhöhten basalen Inflammation, welche durch die Krankheitsinduktion verstärkt wurde. Je nach Krankheitsmodell wurden unterschiedliche Signalwege beeinflusst (Abbildung 4). Darüber hinaus zeigte sich je nach Krankheitsmodell eine unterschiedliche Ausprägung, wie stark sich ein GDF15-Mangel auf das Krankheitsmodell auswirkte. Modellübergreifend konnte gezeigt werden, dass GDF15 als negativer Immunregulator zur Reduktion der glomerulären Immunzellinfiltration führt. Ein therapeutisches Potenzial zeigt sich indirekt durch die Aggravation des Krankheitsphänotyps bei simultaner GDF15-Defizienz.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse tragen zu einem besseren Verständnis der Funktion von GDF15 bei Nierenerkrankungen, den pathophysiologischen Vorgängen sowie des möglichen therapeutischen Nutzens von GDF15, bei.



**Abbildung 3 Schematische Zusammenfassung der verwendeten Modelle zu Nierenerkrankungen und der Auswirkung von GDF15 Defizienz** I. Podozytenschädigung induziert durch PAN bei GDF15 Defizienz führte *in vitro* zu erhöhtem ER Stress, Zelltod und Inflammation, im Mausmodell zeigte sich eine Verstärkung der Nierenfunktionsschädigung und der Immunzellinfiltration; II. Im Lupus-like Modell bei GDF15 Defizienz kam es zu höherer Lymphoproliferation, Immunzellexpansion und höheren Konzentration von zirkulierenden autoimmun Antikörpern; III. Im Anti-GBM Glomerulonephritis Modell zeigte sich bei GDF15 Defizienz einen Verstärkung der glomerulären Schädigung (99–101); Abkürzungen: PAN – Pyromycin Aminonucleosid, ER – Endoplasmatisches Retikulum, Anti-GBM – Anti-Glomeruläre Basalmembran / created with [Bio-Render.com](https://www.biorender.com)



**Abbildung 4 Schematische Darstellung der immunregulierenden Wirkung von GDF15**

I. GDF15 Defizienz führt zu Anfälligkeit für ER Stress, Marker für ER Stress Xbp1 und ER-assoziierte Chaperone werden in der Expression gesteigert, Marker für Zelltod Bcl2/Bax werden in der Expression gesteigert; II. GDF15 Defizienz reduziert TLR7/9 Interferon-I-vermittelte Entzündung; III. GDF15 wirkt durch CXCL10 chemotaktisch auf CXCR3-exprimierende Treg-Zellen (99–101);  
Abkürzungen: ER – Endoplasmatisches Retikulum | created with [BioRender.com](https://www.biorender.com)

## 4. Abstract (English):

The original publications investigated the function of the protein GDF-15 in the context of different kidney disease models using a global GDF-15 knockout in the mouse organism and additionally in vitro studies.

In the paper (I.) *GDF-15 suppresses puromycin aminonucleoside-induced podocyte injury by reducing endoplasmic reticulum stress and glomerular inflammation*, it was shown that GDF-15 promotes podocyte survival in the acute injury mode. GDF15 was demonstrated as a secreted protein that regulates the stress reaction of the endoplasmic reticulum in podocytes. It exerts its effects through paracrine mechanisms, reducing the infiltration of inflammatory cells (76).

In the paper (II.) *GDF15 Suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus*, it was shown that GDF-15 modulates autoimmunity in the murine lupus model by suppressing lymphocyte proliferation and activation, acting as a negative immune regulator in TLR-7- and -9-driven type I interferon signaling in effector cells of the innate immune system (77).

In the paper (III.) *Growth Differentiation Factor 15 ameliorates Anti-GBM Glomerulonephritis in Mice* it was shown that induction of anti-GBM glomerulonephritis in mice leads to increased GDF-15 expression. GDF-15 deficiency resulted in acceleration of renal injury in the setting of anti-GBM glomerulonephritis. GDF15 deficiency promotes CXCL10/CXCR3-dependent T cell infiltration and crescent formation (78).

While the existing literature supports GDF15's role as an immune regulator, it is unclear whether this is immunosuppressive or immunostimulatory (102). In conclusion, the included publications in this cumulative work reveal the glomeruloprotective role of GDF15 in models of renal damage (Figure 3). The protective potential of GDF15 varies depending on the disease model. Global GDF15 deficiency in mice resulted in increased basal inflammation. This was further enhanced by stress induction. Different pathways were affected depending on the disease model (Figure 4). In addition, the extent to which GDF15 deficiency affected the disease model differed between disease models. Across disease models, GDF15 was identified as a negative immune regulator that reduces glomerular immune cell infiltration. Therapeutic potential was indicated through disease aggravation through GDF15 deficiency.

The knowledge gained will contribute to a better understanding of the function of GDF15 in kidney disease, the pathophysiological processes and the potential therapeutic benefits of GDF15.

## 5. Paper I

Die Originalarbeit "*GDF-15 Suppresses Puromycin Aminonucleoside-Induced Podocyte Injury by Reducing Endoplasmic Reticulum Stress and Glomerular Inflammation*" ist verfügbar unter und zitierbar als:

von Rauchhaupt E, Klaus M, Ribeiro A, Honarpisheh M, Li C, Liu M, et al. GDF-15 Suppresses Puromycin Aminonucleoside-Induced Podocyte Injury by Reducing Endoplasmic Reticulum Stress and Glomerular Inflammation. *Cells*. 2024 Jan;13(7):637.

*Cells* 2024, 13(7), 637; <https://doi.org/10.3390/cells13070637>

Submission received: 12 February 2024 / Revised: 22 March 2024 / Accepted: 30 March 2024 / Published: 5 April 2024

## 6. Paper II

Die Originalarbeit "*GDF15 Suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus*" ist verfügbar unter und zitierbar als:

Lorenz G, Ribeiro A, Von Rauchhaupt E, Würf V, Schmaderer C, Cohen CD, et al. GDF15 Suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus. *J Innate Immun.* 2022;14(6):673–89.

*J Innate Immun* (2022) 14 (6): 673–689. <https://doi.org/10.1159/000523991>

Submission received: 24 November 2021 / Accepted: 21 February 2022 / Published Online: 20 April 2022

## 7. Paper III

Die Originalarbeit "*Growth Differentiation Factor 15 Ameliorates Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Mice*" ist verfügbar unter und zitierbar als:

Moschovaki-Filippidou F, Steiger S, Lorenz G, Schmaderer C, Ribeiro A, von Rauchhaupt E, et al. Growth Differentiation Factor 15 Ameliorates Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan;21(19):6978.

*Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(19), 6978; DOI: 10.3390/ijms21196978

Received: 28 August 2020; Accepted: 21 September 2020; Published: 23 September 2020

## Abkürzungsverzeichnis

ALK	Acitivin Like Kinase
BMP	Bone Mormophogenetic Protein
DACH1	Dackel-Homolog 1
ELISA	Enzyme-linke immunosorbent Assay
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FSGS	Fokalsegmentale Glomerulosklerose
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GDF-15	Growth Differentiation Factor 15
Grp170	Glucose related protein 170
Hspa5	Heat Shock 70 kDa Protein 5
IFIT1	Interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 1
IFIT3	Interferon induced protein with tetratricopeptide repeats 3
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IL10	Interleukin 10
IL12p70	Interleukin 12p70
IL6	Interleukin 6
LN	Lupus Nephritis
MCP1	Monocyte chemoattractant Protein 1
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
PAN	Pyromycin Aminonucleosid
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor Beta
WT	Wildtyp
WT1	Wilms-Tumor-Protein 1
XBP1	X-Box Binding Protein 1



## 8. Literaturverzeichnis

1. Herpin A. Transforming growth factor- $\beta$ -related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans. *Dev Comp Immunol*. 2004 May 3;28(5):461–85.
2. Burt DW, Law AS. Evolution of the transforming growth factor-beta superfamily. *Prog Growth Factor Res*. 1994 Jan;5(1):99–118.
3. Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012 Oct;13(10):616–30.
4. Xu L, Kang Y, Cöl S, Massagué J. Smad2 nucleocytoplasmic shuttling by nucleoporins CAN/Nup214 and Nup153 feeds TGFbeta signaling complexes in the cytoplasm and nucleus. *Mol Cell*. 2002 Aug;10(2):271–82.
5. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-b superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;6.
6. Lawton LN, Bonaldo M de F, Jelenc PC, Qiu L, Baumes SA, Marcelino RA, et al. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene*. 1997 Dec 5;203(1):17–26.
7. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF- $\beta$  family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013 Aug;24(4):373–84.
8. Yokoyama-Kobayashi M, Saeki M, Sekine S, Kato S. Human cDNA Encoding a Novel TGF- Superfamily Protein Highly Expressed in Placenta. *J Biochem (Tokyo)*. 1997 Sep 1;122(3):622–6.
9. Böttner M, Suter-Crazzolara C, Schober A, Unsicker K. Expression of a novel member of the TGF- $\beta$  superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues. *Cell Tissue Res*. 1999 Jun 21;297(1):103–10.
10. Tissue expression of GDF15 - Summary - The Human Protein Atlas [Internet]. [cited 2024 Oct 6]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130513-GDF15/tissue>
11. Breit SN, Tsai VWW, Brown DA. Targeting Obesity and Cachexia: Identification of the GFRAL Receptor–MIC-1/GDF15 Pathway. *Trends Mol Med*. 2017 Dec;23(12):1065–7.
12. Emmerson PJ, Wang F, Du Y, Liu Q, Pickard RT, Gonciarz MD, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. *Nat Med*. 2017 Oct;23(10):1215–9.
13. Yang L, Chang CC, Sun Z, Madsen D, Zhu H, Padkjær SB, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. *Nat Med*. 2017 Oct 1;23(10):1158–66.
14. Luan HH, Wang A, Hilliard BK, Carvalho F, Rosen CE, Ahasic AM, et al. GDF15 Is an Inflammation-Induced Central Mediator of Tissue Tolerance. *Cell*. 2019 Aug 22;178(5):1231-1244.e11.
15. Abulizi P, Loganathan N, Zhao D, Mele T, Zhang Y, Zwiep T, et al. Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Augments Inflammatory Response and Exacerbates Septic Heart and Renal Injury Induced by Lipopolysaccharide. *Sci Rep [Internet]*. 2017 Apr 21 [cited 2019 Oct 27];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5430818/>
16. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders: GDF15 in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Mar;16:17–29.
17. Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y, Tanaka M. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion*. 2015 Jan 1;20:34–42.
18. Wallentin L, Zethelius B, Berglund L, Eggers KM, Lind L, Lindahl B, et al. GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS One*. 2013;8(12):e78797.
19. Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, Bellovich KA, Bhat ZY, Bobadilla M, et al. Growth Differentiation Factor–15 and Risk of CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):2233–40.
20. Brown DA, Lindmark F, Stattin P, Bälter K, Adami HO, Zheng SL, et al. Macrophage Inhibitory Cytokine 1: A New Prognostic Marker in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009

Nov 1;15(21):6658–64.

21. Xue XH, Tao LL, Su DQ, Guo CJ, Liu H. Diagnostic utility of GDF15 in neurodegenerative diseases: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2022 Feb;12(2):e2502.
22. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podestà MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primer.* 2020 Aug 13;6(1):68.
23. Daehn IS, Duffield JS. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(10):770–88.
24. Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The Glomerulus: The Sphere of Influence. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2014 Aug 7;9(8):1461–9.
25. Jarad G, Miner JH. Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009 May;18(3):226–32.
26. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest.* 1993 Nov;92(5):2274–82.
27. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2000 Apr;24(4):349–54.
28. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally Cloned Gene for a Novel Glomerular Protein—Nephrin—Is Mutated in Congenital Nephrotic Syndrome. *Mol Cell.* 1998 Mar;1(4):575–82.
29. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb 7;12(2):332–45.
30. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet.* 2003 Aug 23;362(9384):629–39.
31. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *The Lancet.* 2016 May;387(10032):2036–48.
32. Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J. High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child.* 1985 Nov;60(11):1018–20.
33. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1987 Sep;10(3):157–71.
34. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2020;35(8):1529–61.
35. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Minimal Change Disease. *Am J Kidney Dis.* 2015 Aug;66(2):376–7.
36. Pardo V, Riesgo I, Zilleruelo G, Strauss J. The clinical significance of mesangial IgM deposits and mesangial hypercellularity in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1984 Jan;3(4):264–9.
37. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet Lond Engl.* 1974 Sep 7;2(7880):556–60.
38. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int.* 1991 Sep;40(3):453–60.
39. Liu LL, Qin Y, Cai JF, Wang HY, Tao JL, Li H, et al. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2011 Jun;139(3):314–20.
40. Yang T, Nast CC, Vo A, Jordan SC. Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2008 Jan;23(1):377–80.
41. Lecoules S, Duvic C, Hérody M, Nédélec G. [Tiopronin-induced nephrotic syndrome with minimal glomerular lesions]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1999 Feb 13;28(6):273–5.
42. Almansori M, Kovithavongs T, Qarni MU. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. *Clin Nephrol.* 2005 May;63(5):381–4.
43. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of

- Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep.* 2021 Jan;6(1):66–77.
44. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(12):2251–60.
45. Kwiatkowska E, Gołembiewska E, Ciecchanowski K, Kędzierska K. Minimal-Change Disease Secondary to *Borrelia burgdorferi* Infection. *Case Rep Nephrol.* 2012;2012:294532.
46. Glasscock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Aug 1;18(90006):52vi–58.
47. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2009 Nov;54(5):945–53.
48. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1–276.
49. Nolasco F, Stewart Cameron J, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Gwyn Williams D. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986 Jun 1;29(6):1215–23.
50. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA.* 2024 May 7;331(17):1480–91.
51. Barber MRW, Falasinnu T, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatol Oxf Engl.* 2023 Mar 29;62(Suppl 1):i4–9.
52. Izmirly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2021 Jun;73(6):991–6.
53. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017 May 8;12(5):825–35.
54. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of Renal Disease on the Standardized Mortality Ratio and Life Expectancy of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2154–60.
55. Kandane-Rathnayake R, Kent JR, Louthrenoo W, Luo SF, Wu YJ, Lateef A, et al. Longitudinal associations of active renal disease with irreversible organ damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019 Dec 1;28(14):1669–77.
56. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019 Sep;71(9):1400–12.
57. Niu Z, Zhang P, Tong Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2015 Jan;18(1):17–28.
58. Nath SK, Han S, Kim-Howard X, Kelly JA, Viswanathan P, Gilkeson GS, et al. A nonsynonymous functional variant in integrin-alpha(M) (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):152–4.
59. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *J Clin Med.* 2020 Mar 5;9(3):712.
60. MacPherson M, Lek HS, Prescott A, Fagerholm SC. A Systemic Lupus Erythematosus-associated R77H Substitution in the CD11b Chain of the Mac-1 Integrin Compromises Leukocyte Adhesion and Phagocytosis. *J Biol Chem.* 2011 May 13;286(19):17303–10.
61. Zhou X jie, Lu X lan, Lv J cheng, Yang H zhen, Qin L xiang, Zhao M hui, et al. Genetic association of PRDM1-ATG5 intergenic region and autophagy with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul 1;70(7):1330–7.
62. Lech M, Anders HJ. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2013 Sep;24(9):1357–66.
63. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, Rops A, Satchell SC, Mathieson PW, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol.* 2011 Oct 1;49(1):75–83.

64. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003 Nov;12(6):619–24.
65. Horváth L, Czirják L, Fekete B, Jakab L, Pozsonyi T, Kalabay L, et al. High levels of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organ manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6):667–72.
66. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789–96.
67. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1338–44.
68. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int*. 2007 Mar 2;71(6):491–5.
69. Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, Medani S, Connaughton DM, Abdalla AA, et al. Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016 Aug 8;11(8):1392–9.
70. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017 Jul 7;12(7):1162–72.
71. Goodpasture EW. Landmark publication from *The American Journal of the Medical Sciences*: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci*. 2009 Aug;338(2):148–51.
72. Xenocostas A, Jothy S, Collins B, Loertscher R, Levy M. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1999 Jan;33(1):128–32.
73. Guerin V, Rabian C, Noel LH, Droz D, Baron C, Lallemand F, et al. Anti-glomerular-basement-membrane disease after lithotripsy. *Lancet Lond Engl*. 1990 Apr 7;335(8693):856–7.
74. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ. Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int*. 1997 Jan;51(1):222–9.
75. Saus J, Wieslander J, Langeveld JP, Quinones S, Hudson BG. Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3(IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem*. 1988 Sep;263(26):13374–80.
76. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, Chonko AM, Neilson EG, et al. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibodies to basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1995 Oct;6(4):1178–85.
77. Segelmark M, Butkowski R, Wieslander J. Antigen restriction and IgG subclasses among anti-GBM autoantibodies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1990;5(12):991–6.
78. Zhao J, Cui Z, Yang R, Jia X yu, Zhang Y, Zhao M hui. Anti-glomerular basement membrane autoantibodies against different target antigens are associated with disease severity. *Kidney Int*. 2009 Nov;76(10):1108–15.
79. Trouw LA, Groeneveld TWL, Seelen MA, Duijs JMGJ, Bajema IM, Prins FA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest*. 2004 Sep 1;114(5):679–88.
80. Wu J, Borillo J, Glass WF, Hicks J, Ou CN, Lou YH. T-cell epitope of alpha3 chain of type IV collagen induces severe glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003 Oct;64(4):1292–301.
81. Robertson J, Wu J, Arends J, Glass W, Southwood S, Sette A, et al. Characterization of the T-cell epitope that causes anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2005 Sep;68(3):1061–70.
82. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003 Mar 1;63(3):1164–77.
83. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun*. 2014 Feb;48–49:108–12.
84. Hellmark T, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies

- in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1997 Mar;8(3):376–85.
85. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1990 Mar;37(3):965–70.
86. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1535–40.
87. Cui Z, Zhao M hui, Segelmark M, Hellmark T. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. *Kidney Int*. 2010 Sep;78(6):590–7.
88. Jennette JC, Thomas DB. Crescentic glomerulonephritis.
89. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001 Jun 5;134(11):1033–42.
90. Bonaterra GA, Zügel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. *J Am Heart Assoc*. 2012 Dec;1(6):e002550.
91. Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med*. 2011 May;17(5):581–8.
92. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):529.
93. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell Biology of the Glomerular Podocyte. *Physiol Rev*. 2003 Jan 1;83(1):253–307.
94. Arif E, Solanki AK, Srivastava P, Rahman B, Tash BR, Holzman LB, et al. The motor protein Myo1c regulates transforming growth factor- $\beta$ -signaling and fibrosis in podocytes. *Kidney Int*. 2019 Jul;96(1):139–58.
95. Ye D, Liu B, He Z, Huang L, Qian Y, Shao K, et al. Assessing the Associations of Growth Differentiation Factor 15 with Rheumatic Diseases Using Genetic Data. *Clin Epidemiol*. 2021 Mar;Volume 13:245–52.
96. Mesnard L, Keller AC, Michel ML, Vandermeersch S, Rafat C, Letavernier E, et al. Invariant natural killer T cells and TGF- $\beta$  attenuate anti-GBM glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009 Jun;20(6):1282–92.
97. Paust HJ, Turner JE, Riedel JH, Disteldorf E, Peters A, Schmidt T, et al. Chemokines play a critical role in the cross-regulation of Th1 and Th17 immune responses in murine crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012 Jul;82(1):72–83.
98. Zhou A, Ueno H, Shimomura M, Tanaka R, Shirakawa T, Nakamura H, et al. Blockade of TGF- $\beta$  action ameliorates renal dysfunction and histologic progression in anti-GBM nephritis. *Kidney Int*. 2003 Jul;64(1):92–101.
99. von Rauchhaupt E, Klaus M, Ribeiro A, Honarpisheh M, Li C, Liu M, et al. GDF-15 Suppresses Puro-mycin Aminonucleoside-Induced Podocyte Injury by Reducing Endoplasmic Reticulum Stress and Glomerular Inflammation. *Cells*. 2024 Jan;13(7):637.
100. Lorenz G, Ribeiro A, Von Rauchhaupt E, Würf V, Schmaderer C, Cohen CD, et al. GDF15 Suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus. *J Innate Immun*. 2022;14(6):673–89.
101. Moschovaki-Filippidou F, Steiger S, Lorenz G, Schmaderer C, Ribeiro A, von Rauchhaupt E, et al. Growth Differentiation Factor 15 Ameliorates Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Mice. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan;21(19):6978.
102. Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol*. 2020;11:951.

## **Danksagung**

Mein tiefster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Maciej Lech. Sein Engagement, Mentoring und Leidenschaft für Wissenschaft haben mich inspiriert und gelten für mich als Vorbild.

Ich möchte meinen Kollegen und Kooperationspartnern danken, die zu diesem Forschungsprojekt beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Ehemann für ihre kontinuierliche Unterstützung während und nach meinem Studium.

## Publikationsliste

1. von Rauchhaupt E, Rodemer C, Kliemank E, Bulkescher R, Campos M, Kopf S, et al. Glucose Load Following Prolonged Fasting Increases Oxidative Stress- Linked Response in Individuals With Diabetic Complications. *Diabetes Care*. 2024 Sep 1;47(9):1584–92.
2. von Rauchhaupt E, Klaus M, Ribeiro A, Honarpisheh M, Li C, Liu M, et al. GDF-15 Suppresses Puromycin Aminonucleoside-Induced Podocyte Injury by Reducing Endoplasmic Reticulum Stress and Glomerular Inflammation. *Cells*. 2024 Jan;13(7):637.
3. Tsilingiris D, Schimpfle L, von Rauchhaupt E, Sulaj A, Seebauer L, Herzig S, et al. Sensory Phenotypes Provide Insight Into the Natural Course of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes*. 2024 Jan 1;73(1):135–46.
4. Schimpfle L, Tsilingiris D, Mooshage CM, Kender Z, Sulaj A, von Rauchhaupt E, et al. Phase angle of bioelectrical impedance analysis as an indicator for diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan 12;dgad737.
5. Kender Z, von Rauchhaupt E, Schwarz D, Tsilingiris D, Schimpfle L, Bartl H, et al. Six-month periodic fasting does not affect somatosensory nerve function in type 2 diabetes patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 12;14:1143799.
6. Kender Z, Jende JME, Kurz FT, Tsilingiris D, Schimpfle L, Sulaj A, et al. Sciatic nerve fractional anisotropy and neurofilament light chain protein are related to sensorimotor deficit of the upper and lower limbs in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1046690.
7. Tsilingiris D, Schimpfle L, von Rauchhaupt E, Sulaj A, Seebauer L, Bartl H, et al. Dysmetabolism-related Early Sensory Deficits and Their Relationship With Peripheral Neuropathy Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):e979–88.
8. Tsilingiris D, Schimpfle L, Kender Z, Sulaj A, von Rauchhaupt E, Herzig S, et al. Utility of bioelectrical phase angle for cardiovascular risk assessment among individuals with and without diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2024;21(1):14791641231223701.
9. Sulaj A, Kopf S, von Rauchhaupt E, Kliemank E, Brune M, Kender Z, et al. Six-Month Periodic Fasting in Patients With Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy: A Proof-of-Concept Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022 Jul 14;107(8):2167–81.
10. Sulaj A, von Rauchhaupt E. *MMW Fortschr Med*. 2023 Jul;165(13):26–7.
11. Lorenz G, Ribeiro A, Von Rauchhaupt E, Würf V, Schmaderer C, Cohen CD, et al. GDF15 Suppresses Lymphoproliferation and Humoral Autoimmunity in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus. *J Innate Immun*. 2022;14(6):673–89.
12. Moschovaki-Filippidou F, Steiger S, Lorenz G, Schmaderer C, Ribeiro A, von Rauchhaupt E, et al. Growth Differentiation Factor 15 Ameliorates Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan;21(19):6978.
13. Honarpisheh M, Foresto-Neto O, Steiger S, Kraft F, Koehler P, von Rauchhaupt E, et al. Aristolochic acid I determine the phenotype and activation of macrophages in acute and chronic kidney disease. *Sci Rep [Internet]*. 2018 Aug 15 [cited 2019 Oct 21];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093867/>
14. Honarpisheh M, Köhler P, von Rauchhaupt E, Lech M. The Involvement of MicroRNAs in Modulation of Innate and Adaptive Immunity in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *J Immunol Res*. 2018;2018:4126106.

**Poster:**

1. Von Rauchhaupt E, Rodemer C, Kliemank E, Kopf S, Herzig S, Nawroth P, Szendroedi J, Zemva J, Sulaj A. Glucose-Induced Cellular Resistance to Methylglyoxal Is Lost in Patients with Diabetes Complications and Further Deteriorated after Caloric Restriction 419-P; ADA 83rd Scientific Sessions (2023); San Diego, California, USA
2. Von Rauchhaupt E, Kopf S, Kender Z, Longo V, Nawroth P P, Szendroedi J, Sulaj A. Periodic fasting might delay progression of thermal hypoalgesia in patients with type 2 diabetes and diabetic neuropathy. Abstract 176, 58<sup>th</sup> EASD Annual Meeting (2022)
3. Von Rauchhaupt E, Honarispisheh M, Würf V, Köhler P, Ribeiro A, Koziel J, Lindenmeyer M, Lech M. An important role for GDF15 in inflammation-mediated podocyte dysfunction: an in vivo study in GDF15-deficient mice. 125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Wiesbaden (2019); 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Mannheim (2017)
4. Köhler P, Honarispisheh M, von Rauchhaupt E, Lorenz G, Ribeiro A, Schmaderer C, Lindenmeyer M, Thomasova D, Lech M. A20/TNFAIP3-mediated inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B in podocytes regulates severity of glomerulonephritis via activation of glomerular inflammation. 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Mannheim (2017)



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

von Rauchhaupt, Ekaterina

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

### **Die Rolle von Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) bei Glomerulonephritiden**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 28.02.2025

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Ekaterina von Rauchhaupt

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Ekaterina von Rauchhaupt