

Paper of the month August

MIF limits renal inflammation and fibrosis by counteracting tubular cell-cycle arrest

Sonja Djudjaj,* Ina V. Martin,† Eva M. Buhl,* Nina J. Nothofer,* Lin Leng,‡ Marta Piecychna,‡ Jürgen Floege,† Jürgen Bernhagen,§ | ¶ Richard Bucala,‡ and Peter Boor*†

Departments of *Pathology and †Nephrology and Immunology, and §Institute of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Rheinisch-Westphalian Technical University, Aachen University, Aachen, Germany; ‡Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; | Department of Vascular Biology, Institute for Stroke and Dementia Research, Munich University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; and German Center for Cardiovascular Research, Munich Heart Alliance, Munich, Germany

J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 11. pii: ASN.2017020190. doi: 10.1681/ASN.2017020190.

Viele Nierenerkrankungen verlaufen chronisch (CKD = chronic kidney disease) und können das Endstadium des Nierenversagens erreichen (ERSD = End-Stage Kidney Disease). Die Chronifizierung zeigt sich in der Niere durch fibrotische Veränderungen, welche mit andauernden Entzündungen und inadäquaten homöostatischen Reparaturreaktionen assoziiert sind. Viele Moleküle und Signalwege, die im Pathomechanismus der Fibrose von hoher Relevanz sind, konnten bereits identifiziert werden, jedoch ist die Rolle endogener protektiver Faktoren weitgehend ungeklärt. Der Forschungsverbund „Speed-Translation-Oriented Progress to treat FSGS“ („STOP FSGS“) untersuchte das bekanntlich proinflammatorische Zytokin MIF („macrophage migration inhibitory factor“) auf seinen Einfluss auf fibrotische Prozesse. Dazu simulierten die Forscher unterschiedliche Nierenerkrankungen im Mausmodell. In obstruktiven, Ischämie-Reperfusion induzierten oder toxischen Nephropathien aber auch im Alport-Modell zeigte sich MIF über den gesamten Verlauf der Erkrankung als potenter antifibrotisch und antiinflammatorisch wirksamer Faktor. In diesen nicht-autoimmunen Nierenerkrankungen führte eine Neutralisierung von MIF mittels unterschiedlicher Ansätze zu verschärften Nierenschädigungen mit Verlust der Nierenfunktion. In Autoimmunerkrankungen hingegen zeigte die Neutralisierung von MIF nierenprotektive Effekte. Die nierenprotektive Wirkung konnte jedoch nur für lokales MIF und nicht für MIF aus dem Knochenmark nachgewiesen werden. Neben veränderter Genexpression von MIF konnten die Forscher ein Aufheben des Zellzyklusarrestes in tubulären Zellen feststellen, was zu einer verminderten Produktion des Chemokins CCL2 und der profibrotischen Mediatoren TGF- β und PDGF-B und gleichzeitig verminderter Proliferation fibrogener Fibroblasten führt. Dies bewirkt eine verminderte renale Entzündung und Fibrose.

Zusammenfassend scheint MIF eine proinflammatorische Wirkung in Erkrankungen, die mit einer starken Aktivierung des Immunsystems, wie Autoimmunerkrankungen, einhergehen zu haben, wohingegen es in chronischen Erkrankungen, die mit fibrotischen Veränderungen unter Beteiligung des lokalen Epithels und weniger einer inflammatorischen Komponente, eine schützende Wirkung ausübt. Richtig eingesetzt könnten MIF-Signalweg-Agonisten und MIF-Inhibitoren eine neue Therapieoption in nephrologischen Krankheitsbildern bieten.

Kommentar von:

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, April 2017

MIF limits renal inflammation and fibrosis by counteracting tubular cell-cycle arrest

Sonja Djudjaj,* Ina V. Martin,† Eva M. Buhl,* Nina J. Nothofer,* Lin Leng,‡ Marta Pieczychna,‡ Jürgen Floege,† Jürgen Bernhagen,§ | ¶ Richard Bucala,‡ and Peter Boor*†

Departments of *Pathology and †Nephrology and Immunology, and §Institute of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Rheinisch-Westphalian Technical University, Aachen University, Aachen, Germany; ‡Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; | Department of Vascular Biology, Institute for Stroke and Dementia Research, Munich University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; and German Center for Cardiovascular Research, Munich Heart Alliance, Munich, Germany

J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 11. pii: ASN.2017020190. doi: 10.1681/ASN.2017020190.

Many kidney diseases have a chronic course (CKD = chronic kidney disease) and can reach the e-d-stage kidney disease and failure (ERSD = End-Stage Kidney Disease). CKD manifests in the kidney by fibrotic changes associated with ongoing inflammation and inadequate homeostatic repair reactions. Many molecules and signaling pathways that are highly relevant in the pathomechanism of fibrosis have already been identified, but the role of endogenous protective factors is largely unexplained. The research group "Speed-Translation-Oriented Progress to treat FSGS" ("STOP FSGS") investigated the known proinflammatory cytokine MIF ("macrophage migration inhibitory factor") for its influence on fibrotic processes. The researchers used different kidney diseases in the mouse model. In obstructive, ischemia-reperfusion and toxic nephropathies but also in Alport mice, MIF was a potent antifibrotic and anti-inflammatory factor throughout the course of the disease. In these kidney diseases, neutralization of MIF by various approaches resulted in exacerbated kidney damage with loss of renal function. In autoimmune diseases, however, the neutralization of MIF showed kidney-protective effects. However, the kidney-protective effect could only be demonstrated for local MIF and not for bone marrow MIF. In addition to altered gene expression of MIF, the researchers were able to detect cell cycle arrest in tubular cells, resulting in decreased production of the chemokine CCL2 and the profibrotic mediators TGF- β and PDGF-B, while reducing fibroblast proliferation. This causes a decreased renal inflammation and fibrosis.

In summary, MIF appears to have a proinflammatory effect in diseases associated with strong activation of the immune system, such as autoimmune diseases, whereas in chronic injuries associated with prominent fibrotic changes involving the local epithelium, it has a protective effect. Properly used, MIF signaling pathway agonists and MIF inhibitors may provide a powerful new therapeutic option in nephrology.

Comment by

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de