

Paper of the month, Januar 2019

DNA Methyltransferase 1 Controls Nephron Progenitor Cell Renewal and Differentiation

Nicola Wanner, Julia Vornweg, Alexander Combes, Sean Wilson, Julia Plappert, Gesa Rafflenbeul, Victor G. Puelles, Raza-Ur Rahman, Timur Liwinski, Saskia Lindner, Florian Grammer, Oliver Kretz, Mary E. Wlodek, Tania Romano, Karen M. Moritz, Melanie Boerries, Hauke Busch, Stefan Bonn, Melissa H. Little, Wibke Bechtel-Walz and Tobias B. Huber

JASN January 2019, 30 (1) 63-78; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018070736>

Die funktionelle Einheit der Niere, das Nephron, ist zuständig für die Filtration des Blutes und die Rückresorption lebensnotwendiger Elektrolyte. Bilden sich während der Nierenentwicklung zu wenige Nephronanlagen, bedeutet dies ein höheres Risiko für Bluthochdruck und chronische Nierenerkrankungen, wie die fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS), die sich durch Proteinurie und Abnahme der Nierenfunktion bemerkbar macht. Idiopathische FSGS betrifft schätzungsweise 2000 Menschen in Deutschland und führt meist zu einem irreversiblen Nierenschaden und Dialysepflicht. Verschiedene Umwelteinflüsse, wie maternale Ernährung und bestimmte Toxine während der Schwangerschaft, wurden mit einer niedrigeren Nephronanzahl in Verbindung gebracht. In der vorliegenden Arbeit des Forschungsverbundes STOP-FSGS wird die kritische Rolle der Epigenetik für die Nephronbildung und -anzahl beleuchtet. Die Studie zeigt, dass die de novo-DNA-Methylierung zwar für die Nephronentwicklung überflüssig scheint, die mangelnde Erhaltung der DNA-Methylierung aber zu stark hypoplastischen Nieren im Mausmodell führt. Mit Hilfe der Optischen Projektionstomographie und 3D-Rekonstruktion von embryonalen und neonatalen Nieren identifizierten die Forscher in nephronspezifischen konditionalen Dnmt1 KO-Mäusen eine Dysregulation der Stammzellidentität der Nephrone, die zu einer Beeinträchtigung der Nephronendifferenzierung führt. Die RNA-Sequenzierung zeigt die im Nephron-Vorläuferzellpool regulierten Transkriptionsprogramme auf und verknüpft die DNA-Methylierung mit der Hochregulation von Keimbahngenen und endogenen retroviralen Elementen, die zu einer Interferon-Antwort und Zellzyklushemmung führen. Damit zeigt die vorliegende Arbeit zum ersten Mal die wichtige Rolle der DNA-Methylierung für die Nierenentwicklung und verknüpft Faktoren der maternalen Ernährung mit einer reduzierten Nephronanzahl.

Kommentar von: Nicola Wanner, n.wanner@uke.de

Paper of the month, January 2019

DNA Methyltransferase 1 Controls Nephron Progenitor Cell Renewal and Differentiation

Nicola Wanner, Julia Vornweg, Alexander Combes, Sean Wilson, Julia Plappert, Gesa Rafflenbeul, Victor G. Puelles, Raza-Ur Rahman, Timur Liwinski, Saskia Lindner, Florian Grahammer, Oliver Kretz, Mary E. Wlodek, Tania Romano, Karen M. Moritz, Melanie Boerries, Hauke Busch, Stefan Bonn, Melissa H. Little, Wibke Bechtel-Walz and Tobias B. Huber

JASN January 2019, 30 (1) 63-78; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018070736>

The functional unit of the kidney, the nephron, is responsible for the filtration of the blood and the reabsorption of vital electrolytes. If too few nephrons are formed during kidney development, this results in a higher risk of high blood pressure and chronic kidney diseases, such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), which manifests itself in proteinuria and a decrease in kidney function. Idiopathic FSGS affects an estimated 2000 people in Germany and usually leads to irreversible kidney damage and obligatory dialysis. Various environmental influences, such as maternal nutrition and certain toxins during pregnancy, have been associated with a lower nephron count. In the present work of the STOP -FSGS research network, the critical role of epigenetic modification for nephron formation and number is examined. This study shows that although de novo DNA methylation is dispensable for nephron development, lack of maintenance DNA methylation leads to severely hypoplastic kidneys in the mouse model. Using whole mount optical projection tomography and 3D reconstructions of embryonic and neonatal kidneys, the researchers identify a dysregulation of nephron stem cell identity leading to impaired nephron differentiation in nephron-specific conditional Dnmt1 KO mice. RNA-sequencing highlights the transcriptional programs regulated in the nephron progenitor cell pool and links DNA methylation to the upregulation of germline genes and endogenous retroviral elements, leading to an IFN response and cell cycle inhibition. The present work shows for the first time the fundamental role of DNA methylation for kidney development and the factors linking maternal nutrition to a reduced number of nephrons.

Comment by: Nicola Wanner, n.wanner@uke.de