

Paper of the month, November 2016

MDM2 prevents spontaneous tubular epithelial cell death and acute kidney injury

Dana Thomasova, Martrez Ebrahim, Kristina Fleckinger, Moying Li, Jakob Molnar, Bastian Popper, Helen Liapis, Ahmed M Kotb, Florian Siegerist, Nicole Endlich and Hans-Joachim Anders

Cell Death and Disease, 30 November 2016, Epub ahead of print

Proteine zur Regulation von Apoptose spielen eine Rolle in allen gesunden Geweben, sind aber bei einigen seltenen Erkrankungen sowie Krebserkrankungen fehlreguliert. So kann der Verlust der Regulation des hierfür zentralen Proteins p53 sehr spezielle Auswirkungen in einem Gewebe haben. Systemische Eingriffe in die Regulation von Zellüberleben und –tod zur Behandlung von Erkrankungen sollten daher gut abgewogen werden.

Dies zeigt das Beispiel der Publikation aus dem STOP-FSGS Verbund. Die Forscher untersuchten die Auswirkungen eines *Knock down* von *MDM2*, dem Inhibitor von p53, in tubulären Epithelzellen der Niere. Es zeigte sich eine erniedrigte Überlebensrate der Zellen, welche durch den zusätzlichen *Knock down* von p53 rückgängig gemacht werden konnte. Dies konnte sowohl *in vitro* als auch in Zebrafisch- und Mausmodell nachgewiesen werden. Zudem entwickelten sich im Zebrafisch ein Nierenödem und eine Erweiterung des Pronephros, was auf einen Verlust der Nierenfunktion hindeutet. Die Nierenfunktion (Filtrationsrate) sank sowohl in der Maus wie auch im Zebrafisch. Zudem zeigten die tubulären Epithelzellen Anzeichen für einen verfrühten Zelltod, darunter Vakuolisierung, Verlust der Mitochondrien und Verlagerung von p53 in den Zellkern. *MDM2* bewirkt außerdem, dass arretierte Zellen im Zellzyklus in die Zellteilungsphase übergehen. Zellen mit einem *knock down* von *MDM2* können nicht mehr in die Zellteilungsphase übergehen. Eine Balance von Zelltod und Zellteilung in der Niere ist jedoch sehr wichtig, da die tubulären Epithelzellen ständig zellulärem Stress wie Hypoxie, Hyperosmolarität und Toxinen ausgesetzt sind.

Die Regulation dieser Prozesse spielt nicht nur bei der Embryonalentwicklung und Heilungsprozessen eine Rolle, sondern hat auch Auswirkungen auf seltene Autoimmunerkrankungen wie Lupus Erythematosus, aber auch auf Krebs. Vor dem Hintergrund der Entwicklung von *MDM2* Antagonisten für die Krebstherapie sollte man im Auge behalten, dass diese Anwendung für gesunde Gewebe vor allem für die Niere schädlich sein könnte, da so Zellverluste nicht mehr ausgeglichen werden können und es zu einer Nierendysfunktion kommen kann.

Kommentar von:

Susanne Artmeier, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de

Paper of the month, November 2016

MDM2 prevents spontaneous tubular epithelial cell death and acute kidney injury

Dana Thomasova, Martrez Ebrahim, Kristina Fleckinger, Moying Li, Jakob Molnar, Bastian Popper, Helen Liapis, Ahmed M Kotb, Florian Siegerist, Nicole Endlich and Hans-Joachim Anders

Cell Death and Disease, 30 November 2016, Epub

Proteins regulating apoptosis play an important role in every healthy tissue. Yet, they may be dysregulated in rare diseases and cancers. Thus, the loss of regulation of p53 in a certain tissue can have specific consequences. Therefore, systemic interventions in the regulation of cellular survival and death to treat diseases should be undertaken cautiously.

This is shown by the publication of the STOP-FSGS network. The scientists investigated the effects of a knock down of *MDM2*, the inhibitor of p53, in renal tubular epithelial cells. Cells which had less *MDM2* had lower survival rates. An additional knock down of p53 could rescue cellular survival. The scientists were able to verify this *in vitro* as well as in a zebrafish and a mouse model. Additionally, the zebrafish developed renal oedema and an expansion of the pronephros indicating a loss of renal function. The filtration rate was reduced in both, the zebrafish and the mouse model. The renal tubular epithelial cells showed signs of premature cell death such as vacuolization, loss of mitochondria and localization of p53 to the nucleus. Moreover, *MDM2* leads cells which are in a state of cell cycle arrest to enter into cellular division. Cells with *MDM2* knock down are not able to enter the cell cycle. A balance of cellular death and cell division is mandatory for maintaining the function of the kidney as these cells are constantly exposed to cellular stress such as hypoxia, hyperosmolarity and toxins.

A regulation of cellular growth and apoptosis is not only important during embryonic development and healing but also affects auto-immune diseases such as Lupus Erythematosus and also cancer. Given the fact that *MDM2* antagonists are in development to treat cancer one should bear in mind that this treatment could harm healthy tissue. Especially, the kidney might not be able to compensate for the loss of cells leading to renal dysfunction.

Comment by

Susanne Artmeier, Dr. von Hauner Children's Hospital,
Ludwig Maximilians Universität München

susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de