

Paper of the Quarter – Q1 / 2020

Dysregulated mesenchymal PDGFR- β drives kidney fibrosis

EMBO Mol Med. 2020 March 6

Buhl EM, Djudjaj S, Klinkhammer BM, Ermert K, Puellas VG, Lindenmeyer MT, Cohen CD, He C, Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R, Denecke B, Trairatphisan P, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Olson LE, Floege J, Boor P.

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) betreffen etwa 10% der Weltbevölkerung und sind mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität verbunden. Der zugrundeliegende Krankheitsprozess führt im Krankheitsverlauf der CKD letztendlich zu einer Narbenbildung (oder Fibrose), d.h. der pathologischen Ablagerung von Bindegewebe (extrazelluläre Matrix) und dem Verlust von funktionellem Nierengewebe. Gegenwärtig gibt es keine spezifischen Behandlungsmöglichkeiten zur Behandlung der Narbenbildung in der Niere, was zum Teil auf das Fehlen von Fibrose-spezifischen Modellen zurückzuführen ist.

Wir haben hier gezeigt, dass ein gemeinsames Merkmal der Nierenvernarbung bei Patienten eine erhöhte Expression und Aktivierung des PDGFR-Rezeptors (PDGFR)- β in mesenchymalen Zellen ist. Um die Relevanz dieses Befunds zu untersuchen, haben wir ein Mausmodell entwickelt, das diesen Befund spezifisch nachahmt, d.h. ein Modell mit einer spezifischen Aktivierung des PDGFR- β in mesenchymalen Nierenzellen.

Diese Mäuse zeigten eine spezifische Aktivierung dieser Zellen und eine Narbenbildung in der Niere, was verschiedene Aspekte widerspiegelt, die bei Patienten mit CKD gefunden werden. Wichtig ist, dass die Narbenbildung bei diesen Mäusen rein und primär war, im Gegensatz zu allen anderen derzeit verfügbaren Modellen, die als Folge einer Verletzung anderer Zelltypen, d.h. epithelialer, endothelialer oder entzündlicher Zellen, eine Fibrose entwickeln. Zu späteren Zeitpunkten führte diese reine Nierenvernarbung zu einer sekundären Epithelverletzung und -entzündung, einer reduzierten Nierenfunktion und der Entwicklung einer Anämie. Diese Mäuse zeigten auch einen schlechteren Verlauf verschiedener Nierenkrankheitsmodelle, was darauf hindeutet, dass die Aktivierung von PDGFR- β Nierenerkrankungen verschlimmern kann.

Zusammengenommen brachten unsere Daten neue Einsichten in die Pathogenese der Nierenfibrose, was den PDGFR- β -Signalweg als potentielles Behandlungsziel bei Fibrose nahelegt. Unser Modell beweist speziell die schädlichen Folgen der Fibrose und bietet einen geeigneten Rahmen für spezifische Tests von anti-fibrotischen Medikamenten.

Kommentar von: Peter Boor

Übersetzt mit [deepl.com/translator](https://www.deepl.com/translator) (mit minimalen Korrekturen) aus

<https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201911021> (Paper Explained)

Paper of the Quarter – Q1 / 2020

Dysregulated mesenchymal PDGFR- β drives kidney fibrosis

EMBO Mol Med. 2020 March 6

Buhl EM, Djudjaj S, Klinkhammer BM, Ermert K, Puellas VG, Lindenmeyer MT, Cohen CD, He C, Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R, Denecke B, Trairatphisan P, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Olson LE, Floege J, Boor P.

Chronic kidney disease (CKD) affects around 10% of the world population and is associated with substantial mortality and morbidity. The underlying disease process and common final pathway of CKD is kidney scarring (or fibrosis), i.e. pathological deposition of connective tissue, i.e. extracellular matrix, and loss of functional kidney tissue. Currently, there are no specific treatment options to treat renal scarring, in part due to the lack of fibrosis-specific models.

We here showed that a common feature of kidney scarring in patients is increased expression and activation of the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- β in mesenchymal cells. To address the relevance of this finding, we have developed a mouse model specifically mimicking this finding, i.e. with an activation of PDGFR- β in kidney mesenchymal cells.

These mice showed specific activation of these cells and kidney scarring, reflecting various aspects found in CKD in patients. Importantly, the scarring in these mice was pure and primary, in contrast to all other currently available models, which develop fibrosis secondary to injury to other cell types, i.e. epithelial, endothelial or inflammatory. At later time-points, this pure kidney scarring led to a secondary epithelial injury and inflammation, reduced renal function and development of anemia. These mice also showed an aggravated course of various kidney disease models, suggesting that PDGFR- β activation can aggravate kidney diseases.

Taken together, our data brought novel insights into the pathogenesis of kidney fibrosis, suggesting PDGFR- β signaling as a potential treatment target in fibrosis. Our model specifically proves the detrimental consequences of fibrosis and provides a framework for specific testing of anti-fibrotic drugs.

Comment by Peter Boor

Taken from <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201911021> (Paper Explained)