

Paper of the Quarter – QII / 2021 – STOP-FSGS

Pro-cachectic factors link experimental and human chronic kidney disease to skeletal muscle wasting programs

J Clin Invest. 2021 Jun 1;131(11):e135821. [PubMed-Link](#)

Francesca Solagna, Caterina Tezze, Maja T Lindenmeyer, Shun Lu, Guochao Wu, Shuya Liu, Yu Zhao, Robert Mitchell, Charlotte Meyer, Saleh Omairi, Temel Kilic, Andrea Paolini, Olli Ritvos, Arja Pasternack, Antonios Matsakas, Dominik Kylies, Julian Schulze Zur Wiesch, Jan-Eric Turner, Nicola Wanner, Viji Nair, Felix Eichinger, Rajasree Menon, Ina V Martin, Barbara M Klinkhammer, Elion Hoxha, Clemens D Cohen, Pierre-Louis Tharaux, Peter Boor, Tammo Ostendorf, Matthias Kretzler, Marco Sandri, Oliver Kretz, Victor G Puelles*, Ketan Patel*, Tobias B Huber*

* geteilte Letztautorschaft

Chronische Nierenerkrankungen (CKD), wie auch die FSGS, und Dialysepflichtigkeit sind in der Regel mit einem Skelettmuskelschwund verbunden, welches ein führendes klinisches Problem darstellt. Der Zusammenhang zwischen Nieren- und Muskelfunktion ist jedoch nach wie vor nur unzureichend verstanden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein interdisziplinärer und komplementärer Interorgan-Ansatz benutzt, um den Skelettmuskelschwund bei CKD zu untersuchen. Die von Mitgliedern der STOP-FSGS-Konsortien geleitete Studie identifizierte dabei überraschenderweise:

- 1) Eine erhöhte Produktion und erhöhte Blutspiegel von löslichen pro-kachektischen Faktoren bei chronischen Nierenerkrankungen.
- 2) Die Expression der pro-kachektischen Faktoren konnte durch Einzelzell-Analysen spezifischen Nierenzellpopulationen zugeordnet werden, welche bei Nierenerkrankungen zunehmen.
- 3) Die Blockade der pro-kachektischen Faktoren mittels einer löslichen Ligandenfalle, oder einer muskelspezifischen Rezeptorhemmung verhinderten den Muskelschwund in verschiedenen experimentellen Modellen.

Die Ergebnisse konnten auch in Patientenkohorten bestätigt werden und beschreiben einen völlig neuen Interorgan-Bezug von Nieren und Muskeln, welche damit ein grundlegendes medizinischen Problem erklären. Die Erkenntnisse von STOP-FSGS ermöglichen nun die Entwicklung neuer Therapieansätze.

Autor: Nicola Wanner & Tobias B. Huber

Kontakt: n.wanner@uke.de

Paper of the Quarter – QII / 2021 – STOP-FSGS

Pro-cachectic factors link experimental and human chronic kidney disease to skeletal muscle wasting programs

J Clin Invest. 2021 Jun 1;131(11):e135821. [PubMed-Link](#)

Francesca Solagna, Caterina Tezze, Maja T Lindenmeyer, Shun Lu, Guochao Wu, Shuya Liu, Yu Zhao, Robert Mitchell, Charlotte Meyer, Saleh Omairi, Temel Kilic, Andrea Paolini, Olli Ritvos, Arja Pasternack, Antonios Matsakas, Dominik Kylies, Julian Schulze Zur Wiesch, Jan-Eric Turner, Nicola Wanner, Viji Nair, Felix Eichinger, Rajasree Menon, Ina V Martin, Barbara M Klinkhammer, Elion Hoxha, Clemens D Cohen, Pierre-Louis Tharaux, Peter Boor, Tammo Ostendorf, Matthias Kretzler, Marco Sandri, Oliver Kretz, Victor G Puelles*, Ketan Patel*, Tobias B Huber*

* shared last authors

Chronic kidney disease (CKD), like FSGS, and dialysis dependency are usually associated with skeletal muscle wasting, which is a leading clinical problem. However, the relationship between renal and muscle function remains poorly understood. In the present work, an interdisciplinary and complementary interorgan approach was used to investigate skeletal muscle wasting in CKD. The study, led by members of the STOP-FSGS consortia, surprisingly identified:

- 1) Increased production and elevated blood levels of soluble pro-cachectic factors in chronic kidney disease.
- 2) Expression of pro-cachectic factors could be attributed by single cell analysis to specific renal cell populations that increase in renal disease.
- 3) Blockade of pro-cachectic factors using a soluble ligand trap, or muscle-specific receptor inhibition prevented muscle wasting in various experimental models.

The results could also be confirmed in patient cohorts and describe a completely new inter-organ relationship of kidneys and muscle, which explain a fundamental medical problem. The findings of STOP-FSGS now enable the development of new therapeutic approaches.

Author: Nicola Wanner & Tobias B. Huber

Contact: n.wanner@uke.de