

Paper of the Quarter – QII/2022 – [STOP-FSGS](#) & [NEOCYST](#)

Loss of the collagen IV modifier prolyl 3-hydroxylase 2 causes thin basement membrane nephropathy

Journal of Clinical Investigation. 2022 May 2. >>[PubMed-Link](#)<<

Hande Aypek, Christoph Krisp, Shun Lu, Shuya Liu, Dominik Kyliès, Oliver Kretz, Guochao Wu, Manuela Moritz, Kerstin Amann, Kerstin Benz, Ping Tong, Zheng-Mao Hu, Sulaiman M Alsulaiman, Arif O Khan, Maik Grohmann, Timo Wagner, Janina Müller-Deile, Hartmut Schlüter, Victor G Puelles, Carsten Bergmann, Tobias B Huber, Florian Grahammer

Die Nierenfiltration ist ein stark regulierter Prozess, der zur Bildung von zellfreiem und praktisch albuminfreiem Primärharn führt. Die für diesen Prozess notwendige glomeruläre Filtrationsbarriere besteht aus mehreren Schichten: Den Endothelzellen der glomerulären Kapillaren, der darauf aufliegenden glomerulären Basalmembran (GBM), den die Basalmembran umschließenden Fussfortsatzzellen (Podozyten) und der zwischen den Podozyten ausgebildeten Schlitzmembran. Fehlfunktionen der glomerulären Filtrationsbarriere, welche zu Eiweiß im Urin (Albuminurie) und einem Übertritt von roten Blutzellen (Mikrohämaturie) führen, sind häufig auf Mutationen in Genen zurückzuführen, die stark in Podozyten exprimiert sind und deren Genprodukte Bestandteil der GBM sind. Zu diesen Genen zählt unter anderem P3H2, welches für die Prolyl 3-Hydroxylase 2 kodiert und vor allem in Podozyten vorkommt, dessen funktionelle Relevanz bisher jedoch unbekannt ist. In dieser Studie konnte nun gezeigt werden, dass P3H2 eine wichtige Rolle bei der Modifizierung der Kollagenfasern der unter den Podozyten liegenden GBM spielt. Mit hochauflösenden molekularen und proteomischen Analysen konnten wir nachweisen, dass sich sowohl die Zusammensetzung der GBM, als auch deren Aufbau ändert. So führt der podozytenspezifische Verlust von P3H2 zu einem Syndrom der dünnen Basalmembranen (Thin Basement Membrane Nephropathy), was vor allem in einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit von Kollagen-IV-Unterketten und ihren Interaktionspartnern begründet ist. Hierdurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Nierenfilterfunktion, die mit Mikrohämaturie und Mikroalbuminurie und nachfolgender fokaler segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) einhergeht. P3H2 ist damit der erste identifizierte Modulator der GBM, der als krankheitsauslösender Faktor von Schäden am Nierenfilter beschrieben ist und dessen Verlust oder Mutation zu einer deutlichen Schädigung der Nierenfunktion führt.

STOP-FSGS-Kontakt:

Tobias B. Huber, t.huber@uke.de

Florian Grahammer, f.grahammer@uke.de

Paper of the Quarter – QII/2022 – [STOP-FSGS](#) & [NEOCYST](#)

Loss of the collagen IV modifier prolyl 3-hydroxylase 2 causes thin basement membrane nephropathy

Journal of Clinical Investigation. 2022 May 2. >>[PubMed-Link](#)<<

Hande Aypek, Christoph Krisp, Shun Lu, Shuya Liu, Dominik Kyllies, Oliver Kretz, Guochao Wu, Manuela Moritz, Kerstin Amann, Kerstin Benz, Ping Tong, Zheng-Mao Hu, Sulaiman M Alsulaiman, Arif O Khan, Maik Grohmann, Timo Wagner, Janina Müller-Deile, Hartmut Schlüter, Victor G Puelles, Carsten Bergmann, Tobias B Huber, Florian Grahammer

Renal filtration is a highly regulated process leading to the formation of cell-free and basically albumin-free primary urine. The glomerular filtration barrier required for this process consists of several layers: The endothelial cells of the glomerular capillaries, the glomerular basement membrane (GBM) resting on them, the foot process cells (podocytes) surrounding the basement membrane and the slit diaphragm in between podocytes. Glomerular filtration barrier dysfunction leading to protein in urine (albuminuria) and passage of red blood cells (microhematuria) is often due to mutations in genes that are highly expressed in podocytes and which gene products are components of the GBM. Among these genes is P3H2, which encodes prolyl 3-hydroxylase 2 and is primarily found in podocytes. Its functional relevance has so far remained unknown. In this study, P3H2 has now been shown to play an important role in modifying the collagen fibers of the GBM underlying podocytes. Using high-resolution molecular and proteomic analyses, we were able to demonstrate that both the composition of the GBM and its structure are changed. Thus, podocyte-specific loss of P3H2 leads to thin basement membrane nephropathy, which is mainly due to a significant decrease in the abundance of collagen IV subchains and their interaction partners. This results in impaired renal filter function associated with microhematuria and microalbuminuria with subsequent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). P3H2 is thus the first identified modulator of the GBM that has been described as a disease-causing factor of damage to the renal filter and whose loss or mutation leads to significant damage to renal function.

STOP-FSGS-Contact:

Tobias B. Huber, t.huber@uke.de

Florian Grahammer, f.grahammer@uke.de