

Paper of the Quarter – Q1/2023 – [STOP-FSGS](#)

Single-cell transcriptomics reveals a mechanosensitive injury signaling pathway in early diabetic nephropathy

Genome Med. 2023 Jan 10. [>>PubMed-Link<<](#)

Shuya Liu, Yu Zhao, Shun Lu, Tianran Zhang, Maja T Lindenmeyer, Viji Nair, Sydney E Gies, Guochao Wu, Robert G Nelson, Jan Czogalla, Hande Aypek, Stephanie Zielinski, Zhouning Liao, Melanie Schaper, Damian Fermin, Clemens D Cohen, Denis Delic, Christian F Krebs, Florian Grahmmer, Thorsten Wiech, Matthias Kretzler, Catherine Meyer-Schwesinger, Stefan Bonn, Tobias B Huber

Die diabetische Nephropathie (DN) ist die führende Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz, und histopathologische glomeruläre Läsionen gehören zu den frühesten strukturellen Veränderungen der DN. Die Signalewege, die diese glomerulären Veränderungen initiieren, sind jedoch nur unzureichend bekannt.

Um die zellulären und molekularen Grundlagen der DN-Initiierung zu verstehen, haben wir eine Einzelzell- und bulk-RNA-Sequenzierung von Nierenzellen von Mäusen mit Typ w Diabetes (BTBR ob/ob) im Frühstadium der DN durchgeführt.

Die Analyse differenziell exprimierter Gene ergab glukoseunabhängige Reaktionen in verschiedenen glomerulären Zelltypen. Das genregulatorische Netzwerk, das den glomerulären Zellprogrammen vorgeschaltet ist, deutet auf die Aktivierung des mechanosensitiven Transkriptionswegs MRTF-SRF hin, der hauptsächlich in Mesangialzellen stattfindet. Interessanterweise wurde die Aktivierung des MRTF-SRF-Transkriptionsweges auch in DN-Glomeruli sowie in FGSG-Glomeruli in unabhängigen Datensätzen von Patientenkohorten identifiziert. Darüber hinaus deutet die ex-vivo-Nierenperfusion darauf hin, dass die Regulation von MRTF-SRF ein gemeinsamer Mechanismus als Reaktion auf eine glomeruläre Hyperfiltration ist.

Autor*innen: Maja Lindenmeyer, Tobias Huber

Kontakt: Nicola Wanner, Laborleiterin AG Huber: n.wanner@uke.de, t.huber@uke.de

Paper of the Quarter – Q1/2023 – [STOP-FSGS](#)

Single-cell transcriptomics reveals a mechanosensitive injury signaling pathway in early diabetic nephropathy

Genome Med. 2023 Jan 10. [>>PubMed-Link<<](#)

Shuya Liu, Yu Zhao, Shun Lu, Tianran Zhang, Maja T Lindenmeyer, Viji Nair, Sydney E Gies, Guochao Wu, Robert G Nelson, Jan Czogalla, Hande Aypek, Stephanie Zielinski, Zhouning Liao, Melanie Schaper, Damian Fermin, Clemens D Cohen, Denis Delic, Christian F Krebs, Florian Grahammer, Thorsten Wiech, Matthias Kretzler, Catherine Meyer-Schwesinger, Stefan Bonn, Tobias B Huber

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal disease, and histopathologic glomerular lesions are among the earliest structural alterations of DN. However, the signaling pathways that initiate these glomerular alterations are incompletely understood.

To delineate the cellular and molecular basis for DN initiation, we performed single-cell and bulk RNA sequencing of renal cells from type 2 diabetes mice (BTBR ob/ob) at the early stage of DN.

Analysis of differentially expressed genes revealed glucose-independent responses in glomerular cell types. The gene regulatory network upstream of glomerular cell programs suggested the activation of mechanosensitive transcriptional pathway MRTF-SRF predominantly taking place in mesangial cells. Importantly, activation of MRTF-SRF transcriptional pathway was also identified in DN glomeruli as well as in FGSG glomeruli in independent patient cohort datasets. Furthermore, ex vivo kidney perfusion suggested that the regulation of MRTF-SRF is a common mechanism in response to glomerular hyperfiltration.

Overall, our study presents a comprehensive single-cell transcriptomic landscape of early DN, highlighting mechanosensitive signaling pathways as novel targets of diabetic glomerulopathy.

Author (s): Maja Lindenmeyer, Tobias Huber

Contact: Nicola Wanner, Head of Laboratory AG Huber: n.wanner@uke.de, t.huber@uke.de