

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

Accumulation of α -synuclein mediates podocyte injury in Fabry nephropathy

J Clin Invest. 2023 Jun 1. [>>PubMed-Link<<](#)

Fabian Braun, Ahmed Abed, Dominik Sellung, Manuel Rogg, Mathias Woidy, Oysten Eikrem, Nicola Wanner, Jessica Gambardella, Sandra D Laufer, Fabian Haas, Milagros N Wong, Bernhard Dumoulin, Paula Rischke, Anne Mühlig, Wiebke Sachs, Katharina von Cossel, Kristina Schulz, Nicole Muschol, Sören W Gersting, Ania C Muntau, Oliver Kretz, Oliver Hahn, Markus M Rinschen, Michael Mauer, Tillmann Bork, Florian Grahammer, Wei Liang, Thorsten Eierhoff, Winfried Römer, Arne Hansen, Catherine Meyer-Schwesinger, Guido Iaccarino, Camilla Tøndel, Hans-Peter Marti, Behzad Najafian, Victor G Puellas, Christoph Schell, Tobias B Huber

Morbus Fabry ist eine lysosomale Speichererkrankung, die multiple Organsysteme befällt und vor allem durch juvenile Schlaganfälle, Kardiomyopathie und progrediente, albuminurische Niereninsuffizienz zu einer deutlichen Einschränkung der Lebenserwartung führt. Therapeutisch stehen drei Enzymersatztherapien sowie eine Chaperontherapie zur Verfügung. Diese Ansätze beruhen auf der Reduktion der intrazellulären Anhäufung des Sphingolipids Globotriaosylceramid (Gb3), wodurch zelltoxische Effekte vermindert bzw. verlangsamt werden sollen. Jedoch zeigen klinische Erfahrungen, dass sich auch bei therapierten Patient:innen ein stetiger Organfunktionsverlust nicht aufhalten lässt. In dieser Studie zeigen Wissenschaftler:innen des STOP-FSGS Verbundes des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf anhand ultrastruktureller Analysen serieller menschlicher Nierenbiopsien, dass die langfristige Anwendung von Enzymersatztherapien die Gb3-Akkumulation in den Podozyten zwar reduzierte, aber die Podozytenschädigung nicht vermindert werden konnte. In einem neu etablierten Zellkulturmodell (Generierung einer CRISPR/Cas9 vermittelten α -Galaktosidase-Knockout A Podozyten Zelllinie) konnte der Verlust der α -Galaktosidase A und ihrer Aktivität sowie Akkumulation von Gb3 bestätigt werden. Unter Enzymersatztherapie zeigte sich die Gb3-Akkumulation vollkommen reversibel jedoch ohne eine Verbesserung der lysosomalen Dysfunktion. In verschiedenen Netzwerkanalysen (Transkriptom-basiertes Connectivity Mapping und SILAC-basierte quantitative Proteomik) konnte die Akkumulation von α -Synuclein (SNCA) identifiziert werden, wodurch die Podozytenschädigung maßgeblich vermittelt wird. Die genetische und pharmakologische Hemmung von SNCA verbesserte die lysosomale Struktur und Funktion in Fabry-Podozyten insbesondere im Zusammenspiel mit Enzymersatztherapie. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit die Fabry-assoziierte Zellschädigung über die Gb3-Akkumulation hinaus durch SNCA und identifiziert damit ein neues potentiell Target in der Behandlung von Fabry Patient:innen, insbesondere Patient:innen mit einer Fabry Nephropathie.

Autor: Fabian Braun; III. Medizinische Klinik und Poliklinik und Hamburg Center for Kidney Health, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Kontakt: fa.braun@uke.de

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

Accumulation of α -synuclein mediates podocyte injury in Fabry nephropathy

J Clin Invest. 2023 Jun 1. [>>PubMed-Link<<](#)

Fabian Braun, Ahmed Abed, Dominik Sellung, Manuel Rogg, Mathias Woidy, Oysten Eikrem, Nicola Wanner, Jessica Gambardella, Sandra D Laufer, Fabian Haas, Milagros N Wong, Bernhard Dumoulin, Paula Rischke, Anne Mühlig, Wiebke Sachs, Katharina von Cossel, Kristina Schulz, Nicole Muschol, Sören W Gersting, Ania C Muntau, Oliver Kretz, Oliver Hahn, Markus M Rinschen, Michael Mauer, Tillmann Bork, Florian Grahammer, Wei Liang, Thorsten Eierhoff, Winfried Römer, Arne Hansen, Catherine Meyer-Schwesinger, Guido Iaccarino, Camilla Tøndel, Hans-Peter Marti, Behzad Najafian, Victor G Puellas, Christoph Schell, Tobias B Huber

Fabry disease is a lysosomal storage disorder that affects multiple organ systems and leads to a significant reduction in life expectancy, particularly due to juvenile strokes, cardiomyopathy and progressive albuminuric renal insufficiency. Current therapies for Fabry disease are based on reversing intracellular accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) by enzyme replacement therapy (ERT) or chaperone-mediated stabilization of the defective enzyme, thereby alleviating lysosomal dysfunction. However, their effect in the reversal of end-organ damage, like glomerular damage and chronic kidney disease, remains unclear. In this study, scientists from the STOP-FSGS network at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf used ultrastructural analysis of serial human kidney biopsies to show that long-term use of ERT reduced Gb3 accumulation in podocytes but did not reverse podocyte injury. In a newly established cell culture model (generation of a CRISPR/Cas9-mediated α -galactosidase A knockout podocyte cell line), the loss of α -galactosidase A and its activity as well as ERT-mediated reversal of Gb3 accumulation without resolution of lysosomal dysfunction could be confirmed. Transcriptome-based connectivity mapping and SILAC-based quantitative proteomics identified α -synuclein (SNCA) accumulation as a key event mediating podocyte injury. Genetic and pharmacological inhibition of SNCA improved lysosomal structure and function in Fabry podocytes, additionally benefiting of ERT. Together, this work reconceptualizes Fabry-associated cell injury beyond Gb3 accumulation, and introduces SNCA modulation as a potential intervention, especially for patients with Fabry nephropathy.

Author: Fabian Braun, III. Department of Medicine and Hamburg Center for Kidney Health, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Contact: fa.braun@uke.de