

Paper of the Quarter – QIV/2023 – [NEOCYST](#)

Kif21a deficiency leads to impaired glomerular filtration barrier function

Sci Rep. 2023 Nov 6. >>[PubMed-Link](#)<<

Hanna Riedmann, Séverine Kayser, Martin Helmstädter, Daniel Epting, Carsten Bergmann

Chronische Nierenerkrankungen (chronic kidney diseases (CKD)) betreffen mehr als 10% der Weltbevölkerung. Der Glomerulus stellt das Hauptfiltrationsorgan der Niere von Wirbeltieren dar und ist für die Urinproduktion und eine Reihe anderer Funktionen verantwortlich, wie z.B. die Beseitigung von Stoffwechselabfällen und die Regulierung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Genetische und umweltbedingte Faktoren, die die Funktion der glomerulären Filtrationsbarriere (GFB) beeinflussen, stellen die Hauptursache für eine CKD dar. Folglich führen Defekte der GFB zu Proteinurie, eingeschränkter Nierenfunktion und im schlimmsten Fall schließlich zum terminalen Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit. Podozyten sind hochspezialisierte Epithelzellen, die einen entscheidenden Teil des GFB bilden, indem sie ein Schlitzdiaphragma für die semipermeable Plasma-Ultrafiltration bilden. Obgleich in den letzten Jahren erhebliche Erkenntnisse gewonnen wurden, sind weiterhin viele Aspekte der Podozytenbiologie noch unverstanden. Das Kinesin-4 Familienmitglied KIF21A interagiert mit Kidney-Ankyrin-Repeat-containing Proteinen (KANKs), die ihrerseits mit dem nephrotischen Syndrom assoziiert sind. Insbesondere wurde KIF21A in umfassenden Proteomanalysen kultivierter menschlicher Podozyten und nativer Maus-Podozyten identifiziert. Die genaue Funktion von KIF21A in Podozyten wurde jedoch bisher nicht beschrieben. In unserer Arbeit berichten wir nun über eine neuartige Rolle von Kif21a im Rahmen der glomerulären Filtration. Zebrafische fungierten dabei als etablierter-Modellorganismus, um sowohl Nierenentwicklung als auch -funktion zu untersuchen und Nierenerkrankungen wie eine Proteinurie beim Menschen zu modellieren. Unsere Immun- und Elektronenmikroskopie-Analysen zeigten eine spezifische Lokalisierung von Kif21a in den Podozyten. Darüber hinaus ergaben Studien zum Funktionsverlust von Kif21a eine veränderte Podozytenmorphologie, die zum sog. „Fußfortsatzeffacements“ der Podozyten und zu einer veränderten Bildung des Schlitzdiaphragmas führte. Schließlich konnten wir erhebliche funktionelle Auswirkungen eines Kif21a Mangels wie etwa eine undichte GFB nachweisen, die zu schwerer Proteinurie führte. Zusammenfassend konnten wir mit Kif21A ein neues Target für die ordnungsgemäße Funktion der GFB im Zusammenhang mit dem nephrotischen Syndrom identifizieren und zum besseren Verständnis von Podozytenarchitektur und -regulation beitragen.

Autor: Carsten Bergmann

Kontakt: carsten.bergmann@medgen-mainz.de

Paper of the Quarter – QIV/2023 – [NEOCYST](#)

Kif21a deficiency leads to impaired glomerular filtration barrier function

Sci Rep. 2023 Nov 6. [>>PubMed-Link<<](#)

Hanna Riedmann, Séverine Kayser, Martin Helmstädter, Daniel Epting, Carsten Bergmann

Human chronic kidney diseases (CKD) are a major health burden that affect more than 10% of the global population. The renal glomerulus represents the main filtration body of the vertebrate nephron and is responsible for urine production and a number of other functions such as metabolic waste elimination and the regulation of water, electrolyte and acid–base balance. Genetic and environmental factors which affect the function of the glomerular filtration barrier (GFB) are the leading cause of CKD. Hence, defects of the GFB lead to proteinuria and impaired kidney function often resulting in end-stage renal failure. Podocytes are highly specialized epithelial cells that form a crucial part of the GFB by establishing a slit diaphragm for semipermeable plasma ultrafiltration. Although significant knowledge has been acquired in recent years, many aspects in podocyte biology are still incompletely understood. The Kinesin-4 family member KIF21A functionally interacts with nephrotic syndrome associated Kidney Ankyrin Repeat-containing Proteins (KANKs). Notably, KIF21A protein was identified in comprehensive proteome analyses of cultured human podocytes and of native mouse podocytes. However, a specific function of KIF21A in podocytes has not been described so far. In this study, we report a novel role of Kif21a in glomerular filtration by using zebrafish as a well-established vertebrate model to study kidney development and function, and to model human kidney disease such as proteinuric disorders. Our immunostaining and electron microscopy analyses demonstrate specific Kif21a localization to podocytes. In addition, Kif21a loss-of-function studies revealed altered podocyte morphology leading to podocyte foot process effacement and altered slit diaphragm formation. Finally, we proved considerable functional consequences of Kif21a deficiency by demonstrating a leaky GFB resulting in severe proteinuria. In conclusion, our data identified Kif21A as a novel candidate for nephrotic syndrome and proper GFB function that further adds to the understanding of podocyte architecture and regulation.

Author: Carsten Bergmann

Contact: carsten.bergmann@medgen-mainz.de