

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

A Novel High-Content Screening Assay Identified Belinostat as Protective in a FSGS-Like Zebrafish Model

J Am Soc Nephrol. 2023 Dec 1. [->PubMed-Link<<](#)

Maximilian Schindler, Florian Siegerist, Tim Lange, Stefan Simm, Sophia-Marie Bach, Marianne Klawitter, Jochen Gehrig, Sheraz Gul, Nicole Endlich

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der seltenen Nierenerkrankung Fokal Segmentale Glomerulosklerose, kurz FSGS, die durch eine Schädigung der komplexen dreidimensionalen Struktur spezialisierter Zellen, den Podozyten, gekennzeichnet ist. Diese Schäden resultieren in sklerotischen Veränderungen an einzelnen Filtrationseinheiten der Nieren, was den Verlust der Filterfunktion und schließlich die chronische Nierenerkrankung nach sich zieht. Angesichts der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten für FSGS und dem Mangel an spezifischen Medikamenten haben Forscherinnen und Forscher sich dafür entschieden, den Einsatz von bereits durch die FDA für andere Indikationen genehmigten Medikamenten für die Behandlung von FSGS zu erforschen, um schneller Therapien anbieten zu können. In diesem Zusammenhang stellen Zebrafischlarven ein innovatives und vielversprechendes Modell für das Screening von Medikamenten gegen FSGS dar.

In der hier präsentierten Studie verwendeten die Wissenschaftler einen genetisch veränderten Zebrafisch-Stamm, um ein Hochdurchsatz-Screening (HCS) in einem in vivo System zu etablieren. Der spezielle Zebrafischstamm produziert fluoreszierende Proteine in den Podozyten und im Blut der Larven, die als Marker für den Verlust dieser Zellen und für Proteinurie dienen. Die Zebrafischlarven wurden mit Metronidazol behandelt, welches selektiv in den Podozyten in ein Toxin umgewandelt wird, um so FSGS-ähnliche Schäden hervorzurufen. Mittels spezieller Mikroskopiertechnik und Bildanalyse wurden 138 Medikamente und Verbindungen, darunter auch von der FDA zugelassene, auf ihre protektive Wirkung hin untersucht.

Sieben Substanzen zeigten eine schützende Wirkung im FSGS-Modell. Insbesondere wurde Belinostat, ein von der FDA genehmigter Inhibitor der Histondeacetylasen, als schützend gegenüber FSGS in Larven identifiziert. Weitere Inhibitoren derselben chemischen Klasse zeigten ähnliche Effekte.

Zusammenfassend hat die Forschung mit dem FSGS-ähnlichen Zebrafischmodell und dem neu entwickelten in vivo HCS-Verfahren Belinostat sowie verwandte Pan-Histon-Deacetylase-Inhibitoren als potenzielle therapeutische Ansätze gegen FSGS identifiziert. Die Medikamente wurden im Rahmen der Studie zum Patent angemeldet und sollen nun in weiteren Experimenten auf ihre Wirksamkeit in Säugetieren überprüft werden.

Autorin: Prof. Dr. rer. nat. Nicole Endlich

Kontakt: nicole.endlich@uni-greifswald.de

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

A Novel High-Content Screening Assay Identified Belinostat as Protective in a FSGS-Like Zebrafish Model

J Am Soc Nephrol. 2023 Dec 1. [->PubMed-Link<<](#)

Maximilian Schindler, Florian Siegerist, Tim Lange, Stefan Simm, Sophia-Marie Bach, Marianne Klawitter, Jochen Gehrig, Sheraz Gul, Nicole Endlich

This study investigated the rare kidney disease known as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). It is characterized by damage to the complex three-dimensional structure of specialized cells, the podocytes. Such damage leads to sclerotic changes in individual filtering units of the kidneys, loss of filtration function and ultimately chronic kidney disease. Given the limited treatment options for FSGS and the lack of specific drugs, researchers have adopted the strategy of repurposing drugs approved by the FDA for other diseases for the treatment of FSGS. Zebrafish larvae offer an innovative and promising model for the study and screening of potential FSGS drugs.

In this study, the researchers used a genetically modified zebrafish strain to perform high-content screening (HCS) in an *in vivo* system. This particular zebrafish strain produces specific fluorescent proteins in podocytes and in the blood of the larvae, which serve as markers for the loss of these cells and for proteinuria. The larvae were treated with Metronidazole, which is converted into a toxin exclusively in the podocytes and causes FSGS-like damage. Using a specific microscopic technique and image analysis, 138 drugs and compounds, including FDA-approved ones, were screened for their protective effects.

Seven compounds showed a protective effect in the FSGS model. In particular, Belinostat, an FDA-approved histone deacetylase inhibitor, was identified as protective against FSGS in larvae. Other inhibitors from the same chemical class showed similar effects

In summary, using the FSGS-like zebrafish model and the newly developed *in vivo* HCS approach, this research identified Belinostat and related histone deacetylase inhibitors as potential therapeutic strategies for FSGS. These drugs are under patent request as a result of the study and will now undergo further efficacy trials in mammals.

Author: Prof. Dr. rer. nat. Nicole Endlich

Contact: nicole.endlich@uni-greifswald.de