

Paper of the Quarter – QII/2024 – [STOP-FSGS](#)

Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies

New England Journal of Medicine. 2024 May 25. [>>Pubmed-Link<<](#)

Felicitas E Hengel, Silke Dehde, Moritz Lassé, Gunther Zahner, Larissa Seifert, Annabel Schnarre, Oliver Kretz, Fatih Demir, Hans O Pinnschmidt, Florian Grahhammer, Renke Lucas, Lea Maxima Mehner, Tom Zimmermann, Anja M Billing, Jun Oh, Adele Mitrotti, Paola Pontrelli, Hanna Debiec, Claire Dossier, Manuela Colucci, Francesco Emma, William E Smoyer, Astrid Weins, Franz Schaefer, Nada Alachkar, Anke Diemert, Julien Hogan, Elion Hoxha, Thorsten Wiech, Markus M Rinschen, Pierre Ronco, Marina Vivarelli, Loreto Gesualdo, Nicola M Tomas, Tobias B Huber; International Society of Glomerular Disease

Die Minimal Change Disease und primäre Fokal-Segmentale Glomerulosklerose bei Erwachsenen sowie das Idiopathische Nephrotische Syndrom bei Kindern sind immunvermittelte Podozytopathien, welche über bislang ungeklärte Prozesse zum nephrotischen Syndrom führen. Um diese besser zu verstehen untersuchten wir in unserer Studie Autoantikörper gegen das podozytäre Schlitzmembran-Protein Nephrin bei Patient:innen mit nephrotischen Nierenerkrankungen.

Wir konnten im Blut zirkulierende Anti-Nephrin-Autoantikörper bei einem Großteil der Patient:innen mit Minimal Change Disease (69% der Patient:innen mit aktiver nephrotischer Erkrankung und noch nicht erfolgter immunsuppressiver Therapie) sowie Kindern mit idiopathischem nephrotischen Syndrom (90% der Kinder mit aktiver nephrotischer Erkrankung und noch nicht erfolgter immunsuppressiver Therapie) spezifisch nachweisen. Bei Patient:innen mit primärer Fokal-Segmentaler Glomerulosklerose wiesen 9% Anti-Nephrin-Autoantikörper auf. Wir konnten zeigen, dass die Antikörperlevel mit der Krankheitsaktivität korrelieren und entwickelten ein neuartiges Testverfahren zur verlässlichen Quantifizierung der Anti-Nephrin-Titer. Weiterhin generierten wir ein Tiermodell, in welchem Mäuse Autoantikörper gegen Nephrin bilden. Die Bindung dieser Anti-Nephrin-Autoantikörper an die podozytäre Schlitzmembran führte zu einer vermehrten Phosphorylierung von Nephrin und ausgeprägten Veränderungen des Schlitzmembran-Proteoms sowie des Podozyten-Zytoskeletts. Die Tiere entwickelten rasch ein ausgeprägtes nephrotisches Syndrom mit dem histologischen Bild der Minimal Change Disease.

Unsere Arbeit erlaubt zum ersten Mal ein Pathophysiologie-basiertes Krankheitsverständnis der betroffenen Antikörper-vermittelten Podozytopathien bei Erwachsenen und bei Kindern. Die derzeitige Klassifikation als „Idiopathisches“ Nephrotisches Syndrom bei Kindern oder eine auf dem histologischen Muster basierende Zuordnung als Minimal Change Disease oder Fokal-Segmentale Glomerulosklerose bei Erwachsenen kann somit perspektivisch durch eine pathophysiologische Klassifikation ersetzt werden. Die Charakterisierung von Anti-Nephrin-Autoantikörpern ebnet damit den Weg für eine auf Pathomechanismen basierende Diagnose, Prognose und Therapie der betroffenen Patient:innen in der Zukunft.

Autorin: Felicitas E. Hengel

Kontakt: f.hengel@uke.de

Paper of the Quarter – QII/2024 – [STOP-FSGS](#)

Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies

New England Journal of Medicine. 2024 May 25. [>>Pubmed-Link<<](#)

Felicitas E Hengel, Silke Dehde, Moritz Lassé, Gunther Zahner, Larissa Seifert, Annabel Schnarre, Oliver Kretz, Fatih Demir, Hans O Pinn Schmidt, Florian Grahammer, Renke Lucas, Lea Maxima Mehner, Tom Zimmermann, Anja M Billing, Jun Oh, Adele Mitrotti, Paola Pontrelli, Hanna Debiec, Claire Dossier, Manuela Colucci, Francesco Emma, William E Smoyer, Astrid Weins, Franz Schaefer, Nada Alachkar, Anke Diemert, Julien Hogan, Elion Hoxha, Thorsten Wiech, Markus M Rinschen, Pierre Ronco, Marina Vivarelli, Loreto Gesualdo, Nicola M Tomas, Tobias B Huber; International Society of Glomerular Disease

Minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis in adults and idiopathic nephrotic syndrome in children are immune-mediated podocytopathies leading to nephrotic syndrome. The underlying pathomechanisms are only poorly understood. In our study, we investigated autoantibodies targeting nephrin, a slit diaphragm protein of podocytes, in patients with nephrotic kidney diseases.

We were able to specifically detect circulating anti-nephrin autoantibodies in a large proportion of adult patients with minimal change disease and children with idiopathic nephrotic syndrome (69% of immunosuppression-naïve patients with minimal change disease and active nephrotic disease; 90% of immunosuppression-naïve children with active idiopathic nephrotic syndrome). 9% of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis had anti-nephrin autoantibodies. We showed that anti-nephrin autoantibody levels correlate with disease activity and developed a novel assay to reliably quantify anti-nephrin autoantibody titer. Furthermore, we generated an animal model by active immunization of mice to induce autoantibodies against nephrin. In this experimental setting, binding of anti-nephrin autoantibodies to the podocyte slit diaphragm led to an increased phosphorylation of nephrin and pronounced changes in the slit diaphragm proteome and the podocyte cytoskeleton. The animals rapidly developed a severe nephrotic syndrome with the histological pattern of minimal change disease.

Our work opens a pathomechanisms-based understanding and future classification of antibody-mediated podocytopathies in both adults and children, voiding the current classification as ‘idiopathic’ nephrotic syndrome in children or disease description based on histological pattern as in minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis in adults. It paves the way for pathomechanisms-based diagnosis, prognostication, and therapeutic approaches in affected patients in the future.

Author: Felicitas E. Hengel

Contact: f.hengel@uke.de