



Dr. med. Friederike Petzold

Sektion Nephrologie der Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig

Discovering new pathways of mitochondrial tubulopathies: SSBP1 as a new candidate gene for syndromic nephronophthisis.

Die Nephronophthise (NPH) ist eine chronische tubulointerstitielle Nierenerkrankung, die autosomal rezessiv vererbt wird und die häufigste genetische Ursache für chronisches Nierenversagen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter darstellt. Bisher existiert keine spezifische Behandlung für die NPH. Sie zählt zu den Ziliopathien, denen eine Störung in der Funktion oder Struktur der Zilien zugrunde liegt. Zilien sind haarförmige Zellorganellen auf der Oberfläche von Zellen, die über verschiedene Signalwege die Zellproliferation, Organentwicklung und Gewebedifferenzierung regulieren. Im Fall der renalen Ziliopathien befinden sich diese auf der Oberfläche der Tubulusepithelzellen. Das Tubulussystem der Niere erfüllt vielfältige Resorptionsfunktionen zur Regulierung des Elektrolythaushaltes. Diese Prozesse sind energieaufwändig und erfordern große Mengen an ATP, das durch Mitochondrien generiert wird. In einer NPH-Familie haben wir genetische Varianten in einem Gen identifiziert, das eine zentrale Rolle im mitochondrialen Stoffwechsel spielt und bereits bei anderen Patienten mit Nierenerkrankungen beschrieben wurde. Der Pathomechanismus, wie die mitochondriale Dysfunktion zur Entstehung der Nierenerkrankung führt, ist bisher nicht bekannt und stellt den Gegenstand dieses Forschungsprojektes dar. Mittels verschiedener *in-vivo* und *in-vitro* Experimente (u.a. CRISPR/Cas9, Seahorse Experimente, Transcriptomics) werden die zellulären Signalwege untersucht, die zur tubulointerstitiellen Dysfunktion führen. Insbesondere wird beleuchtet, inwiefern eine Zilien-assoziierte Pathologie zugrunde liegt oder ob andere Mechanismen eine Rolle spielen. Die Identifikation und genaue Charakterisierung dieser krankheitsverursachenden Mechanismen stellt die Voraussetzung dar, um neue diagnostische Biomarker zu entwickeln und therapeutischen Ansätzen abzuleiten.