

## Glycine Amidinotransferase (GATM), Renal Fanconi Syndrome, and Kidney Failure

Reichold M\*, Klootwijk ED\*, Reinders J\*, Otto EA\*, Milani M, Broecker C, Laing C, Wiesner J, Devi S, Zhou W, Schmitt R, Tegtmeier I, Sterner C, Doellerer H, Renner K, Oefner PJ, Dettmer K, Simbuerger JM, Witzgall R, Stanescu HC, Dumitriu S, Iancu D, Patel V, Mozere M, Tekman M, Jaureguiberry G, Issler N, Kesselheim A, Walsh SB, Gale DP, Howie AJ, Martins JR, Hall AM, Kasgharian M, O'Brien K, Ferreira CR, Atwal PS, Jain M, Hammers A, Charles-Edwards G, Choe CU, Isbrandt D, Cebrian-Serrano A, Davies B, Sandford RN, Pugh C, Konecki DS, Povey S, Bockenbauer D, Lichter-Konecki U, Gahl WA\*, Unwin RJ\*, Warth R\*, Kleta R\*

\* contributed equally



*J Am Soc Nephrol.*

**Mai 2018**

Institut für Medizinische Zellbiologie
Universität Regensburg

### GATM-Aggregate führen zu einem renalen Fanconi-Syndrom mit Nierenversagen

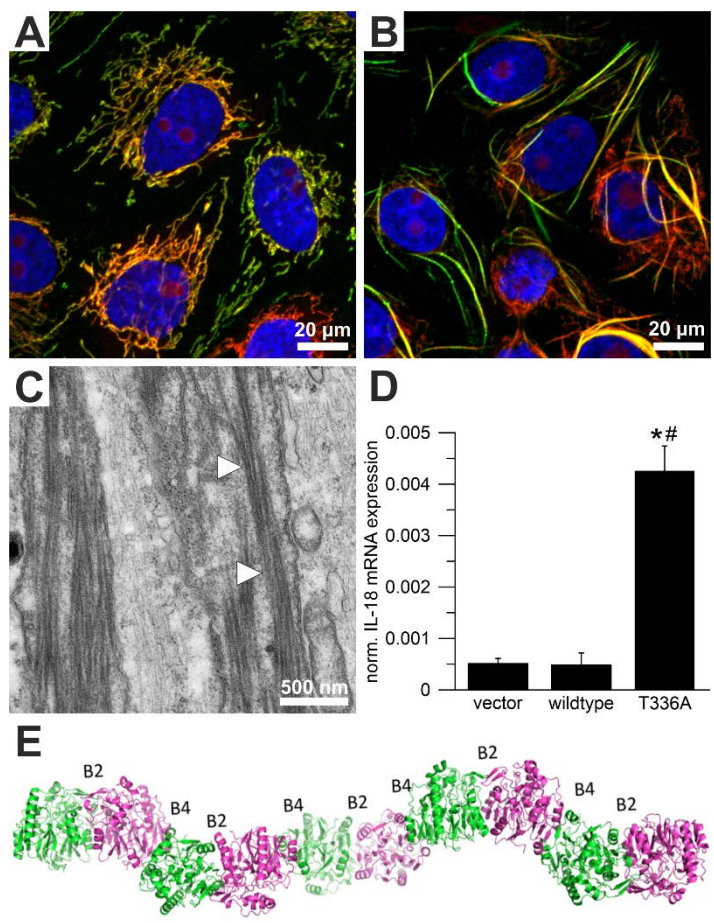
von Markus Reichold  
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist ein weltweites Gesundheitsproblem. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind komplex und können eine genetische Prädisposition beinhalten. In dieser Arbeit, welche in Kooperation mit Prof. R. Kleta (UCL, London) entstand, beschreiben wir eine neuartige Form einer autosomal dominant vererbten Nierenerkrankung mit terminalem Nierenversagen.

Die Patienten entwickeln in der Kindheit zunächst eine milde Form des renalen Fanconi-Syndroms, welches durch einen Funktionsverlust des proximalen Tubulus gekennzeichnet ist. Zudem zeigen alle Patienten im mittleren Lebensalter ein terminales Nierenversagen, die eine Dialyse oder eine Nierentransplantation notwendig macht.

Mit Hilfe der genetischen Kopplungsanalyse und Sequenzierungen wurde das mutierte Gen identifiziert. Dieses kodiert für das Enzym L-Arginin:Glycin-Amidinotransferase (GATM), welches überwiegend in der Niere und dort spezifisch in Mitochondrien des proximalen Tubulus lokalisiert ist. GATM katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Kreatin-Synthese, die Patienten zeigen allerdings keinen Kreatinmangel. Wurde jedoch mutiertes GATM in kultivierten Zellen überexprimiert, führte dies zu einer stark veränderten Mitochondrienmorphologie mit sehr langen, spindelförmigen Mitochondrien. Die Riesenmitochondrien wurden durch filamentartige Ablagerungen in der Mitochondrienmatrix verursacht, welche aus mutiertem GATM aufgebaut waren. Computersimulationen deuteten darauf hin, dass die Mutationen in GATM zu neuen Interaktionsstellen im Protein führen, wodurch das Protein mit sich selbst interagieren und sich zu langen Ketten zusammenlagern kann.

Sehr wahrscheinlich hemmen die Filamente die mitochondriale Teilung und damit den Abbau alter und defekter Organellen. Dadurch kommt es zu einer erhöhten mitochondrialen ROS-Produktion (=reaktive Sauerstoffspezies), einer Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms mit Freisetzung des entzündungsfördernden Zytokins Interleukin-18 und zu einem vermehrten Zelltod. Diese Daten stellen einen Zusammenhang zwischen intramitochondrialen GATM-Aggregaten, dem renalen Fanconi-Syndrom und der chronischen Nierenerkrankungen her.



**(A)** GATM (grün) ist in Mitochondrien (rot) lokalisiert. Zellkerne blau. **(B)** Die Überexpression von mutiertem GATM (grün) führt zur Ausbildung langer, spindelförmiger Mitochondrien und **(C)** zum Auftreten von filamentartigen GATM-Aggregaten in der Matrix (Pfeile). **(D)** Die Filamente führen zu einer Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms mit Freisetzung des entzündungsfördernden Zytokins Interleukin-18. **(E)** Die Mutationen in GATM führen zu einer linearen Aggregation des Proteins. **Titelbild:** Spindelförmige Riesenmitochondrien durch 9-wöchige Überexpression von mutiertem GATM.

Weitere Informationen  
 Institut für Medizinische Zellbiologie  
 Universität Regensburg  
[markus.reichold@ur.de](mailto:markus.reichold@ur.de)