



**University of
Zurich^{UZH}**

Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

ADPKD- *Genetik und Biologie*

Ruxandra Bachmann-Gagescu, Dr. Med.

FMH Medizinische Genetik

SNF-Förderungsprofessorin

Schweizer PKD Symposium 07.11.2019



ADPKD - Klinik

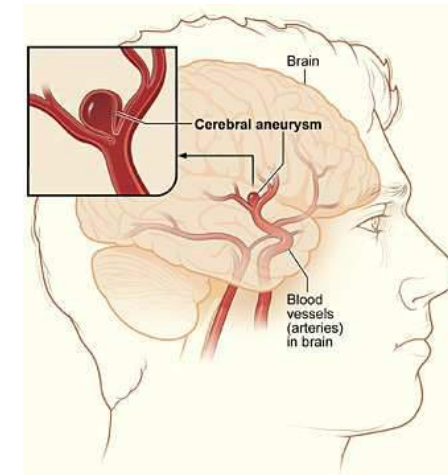
Vergrößerte, zystische Nieren

Leberzysten



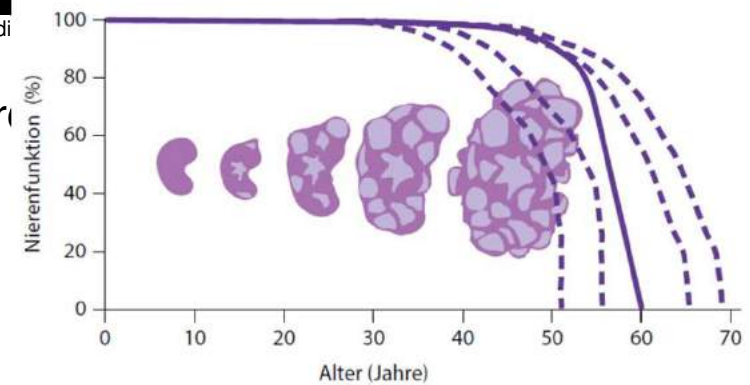
commons.wikimedia

Variabilität!



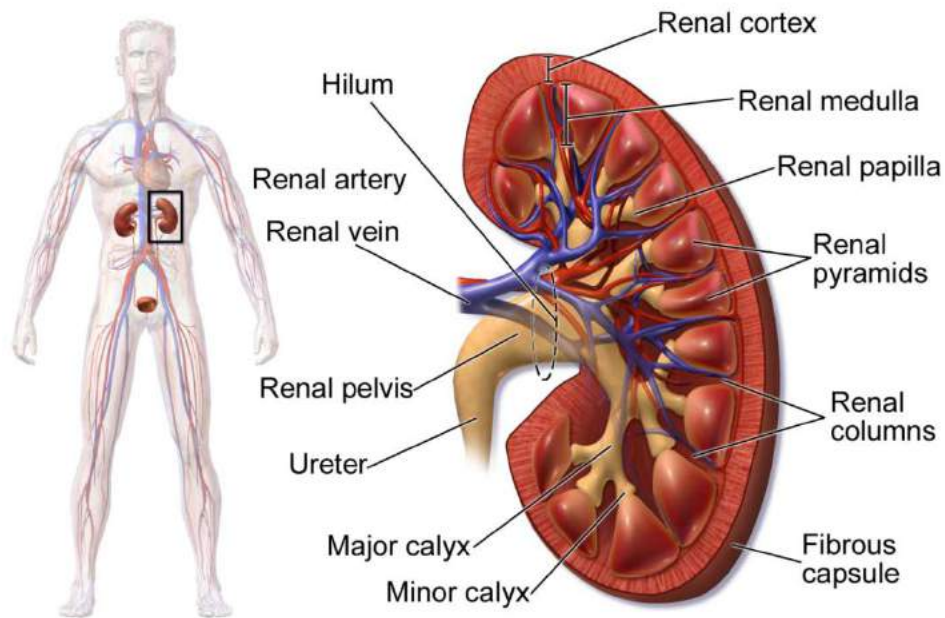
- Nierenzystinfektionen, Zystenruptur und Blutung, Nierenversagen

- Bauchwandhernien
- Mitralklappenprolapsus
- Perikardiale Effusion

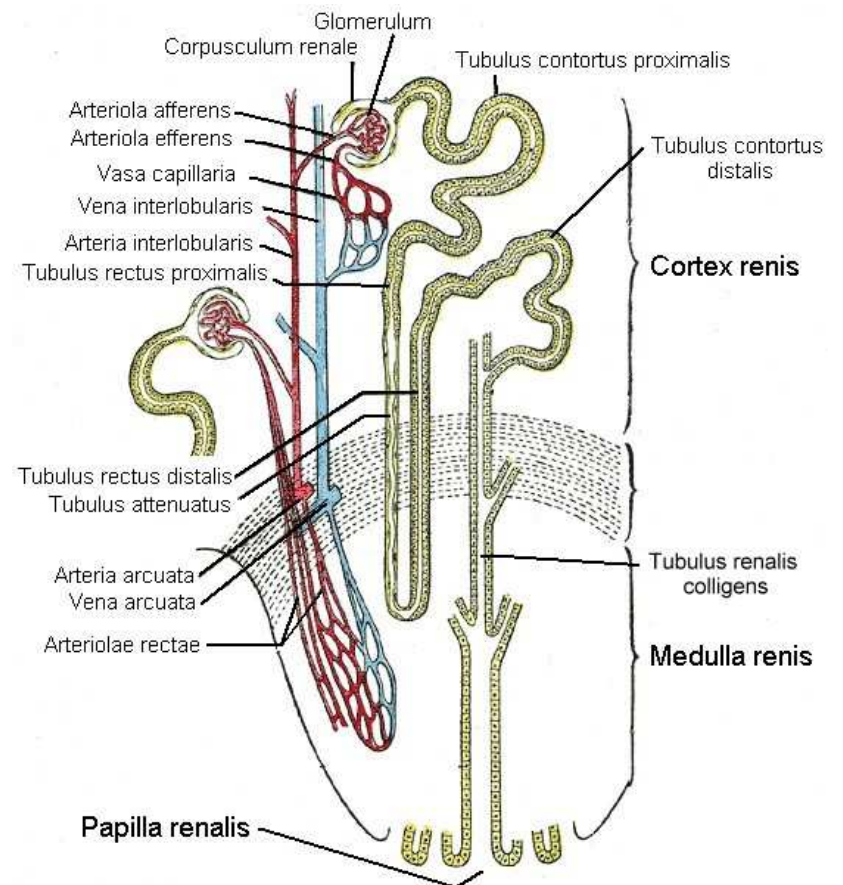




ADPKD - Klinik



Kidney Anatomy





ADPKD - Klinik

Prävalenz ~1/1000

Diagnose

- **Bildgebung** → FA + multiple Nierenzysten - Ultraschallkriterien:
 - 15-39 Jahre: 3 oder mehr Nierenzysten (unilateral oder bilateral)
 - 40-59 Jahre: 2 oder mehr Nierenzysten in jeder Niere
- **Genetik**: PKD1, PKD2
- **Differentialdiagnose** (andere Erkrankungen mit Nierenzysten)



Swiss PKD Patientenleitfaden - Genetik

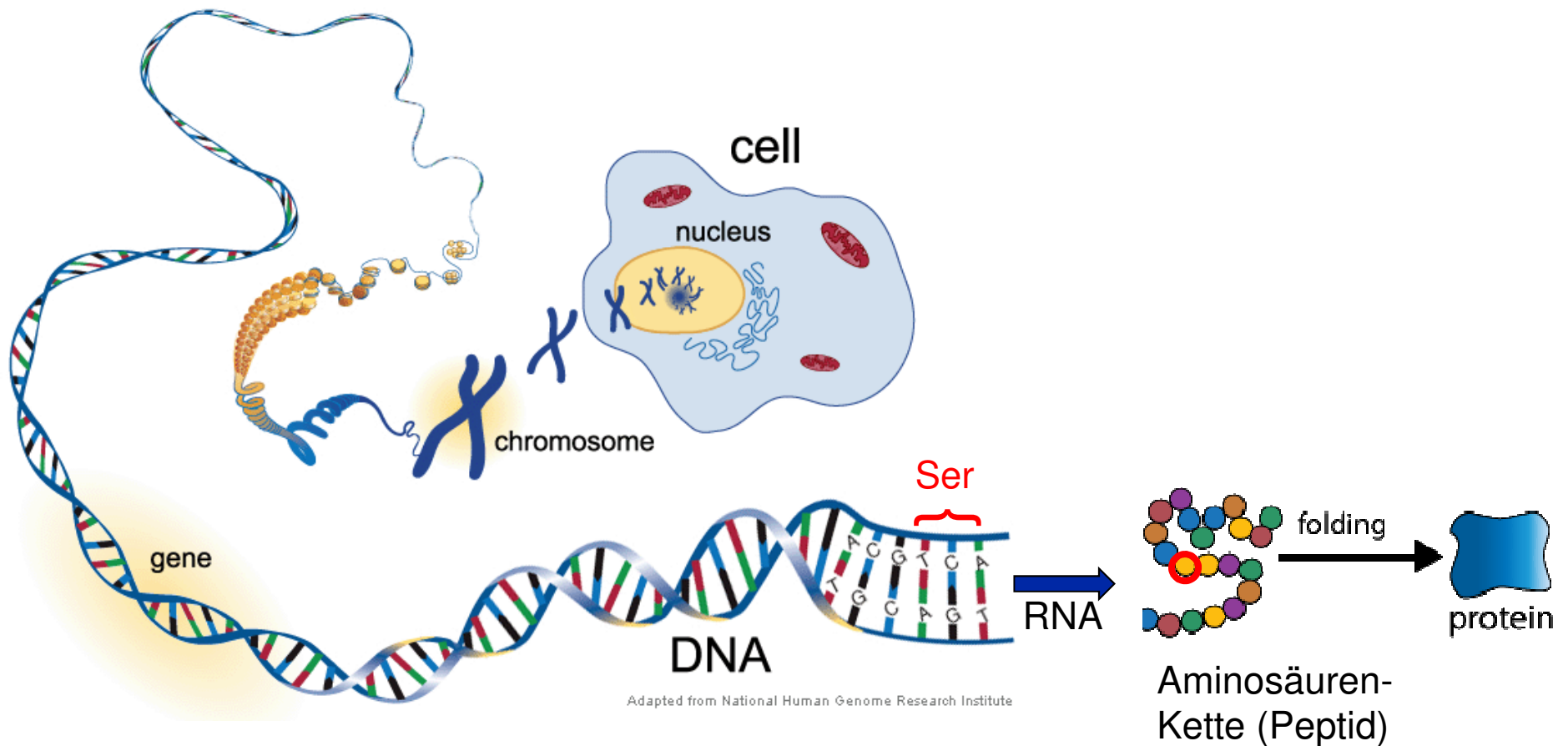
Checkliste: Genetik und Gentests

- ☐ Vererbung von ADPKD erklärt
- ☐ Über den Sinn und Zweck von Gentests diskutiert, wenn dies angezeigt ist
- ☐ Über die lokale Verfügbarkeit von Gentests diskutiert, wenn dies angezeigt ist
- ☐ Genetische Beratung angeboten
- ☐ Informationen über Patientenorganisationen und sonstige Formen der Unterstützung übermittelt

Anmerkungen und Fragen, die Sie Ihrem Versorgungsteam stellen möchten



Der genetische Code



A = adenin
T = thymin

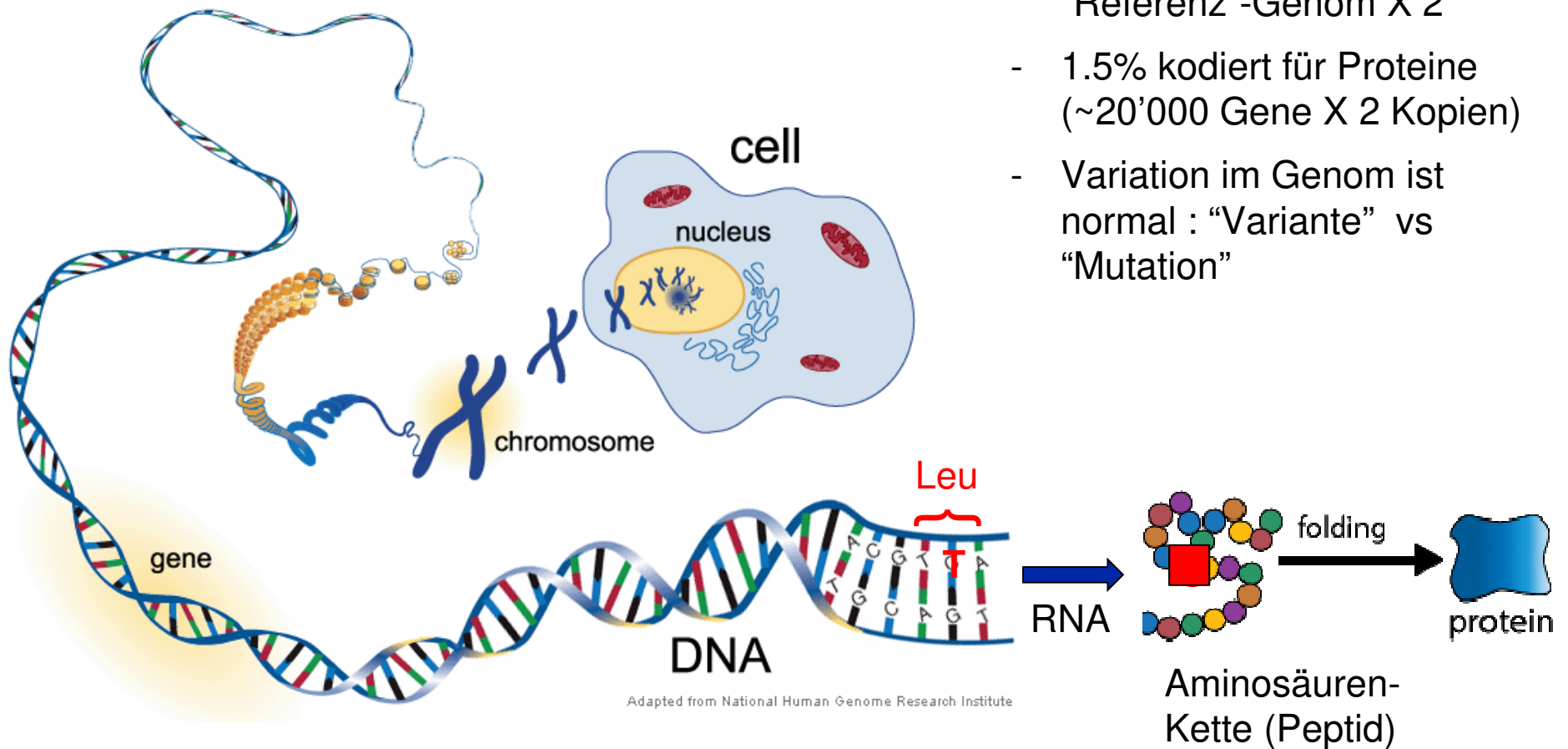
C = cytosin
G = guanin

Aminosäuren-
Kette (Peptid)

<http://biosocialmethods.isr.umich.edu/>



Der genetische Code



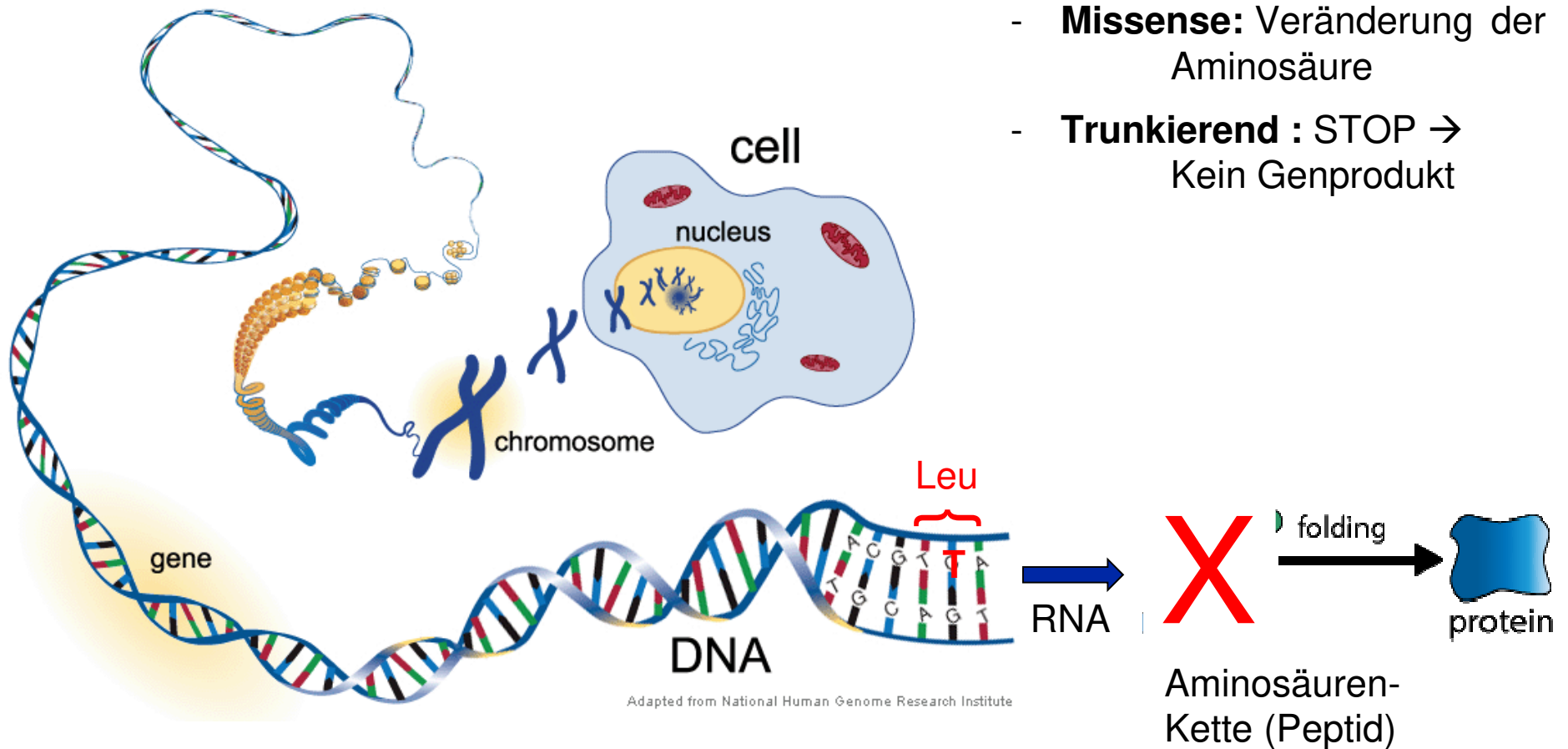
- **$\sim 3.5 \times 10$ Basenpaaren;**
“Referenz”-Genom X 2
- 1.5% kodiert für Proteine
($\sim 20'000$ Gene X 2 Kopien)
- Variation im Genom ist normal : “Variante” vs
“Mutation”

A = adenin
T = thymin

C = cytosin
G = guanin



Der genetische Code



A = adenin
T = thymin

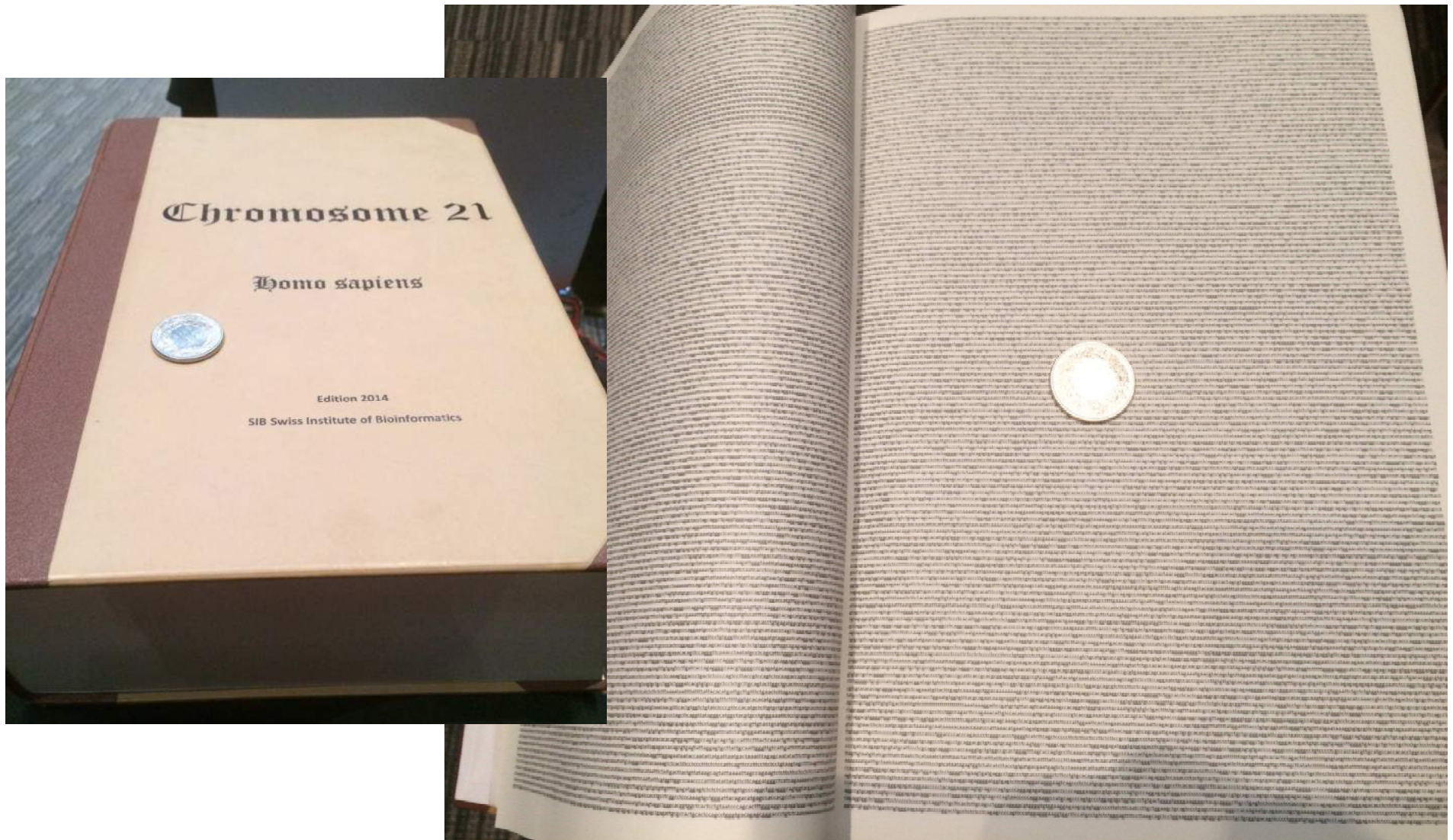
C = cytosin
G = guanin

- Arten von Mutationen:
- **Missense:** Veränderung der Aminosäure
- **Trunkierend :** STOP → Kein Genprodukt



University of
Zurich^{UZH}

Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie



Prof Stylianos Antonarakis, UNIGE



ADPKD – Genetik: Ursachliche Gene

- ***PKD1*** oder ***PKD2*** (~90% der Fälle)
- Selten: neue Gene ***GANAB*** oder ***DNAJB11***
- Differentialdiagnostisch in Frage kommende Gene (überlappender Phänotyp: Zysten)
 - ARPKD (*PKHD1*)
 - AD tubulointerstitial kidney disease (*UMOD*, *MUC1*)
 - Tuberöse Sklerose (*TSC1*, *TSC2*)
 - Von Hippel Lindau (*VHL*)
 - Hereditäre Angiopathie mit Nephropathie, Aneurysmen, Muskelkrämpfen (*COL4A1*)
 - ...



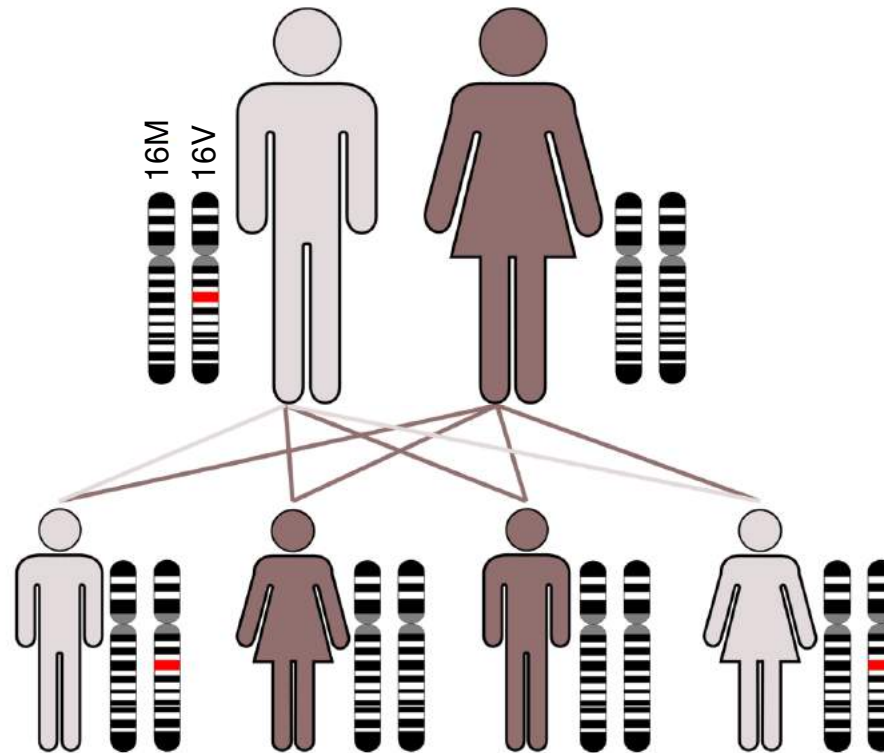
ADPKD – Genetik: *PKD1* oder *PKD2*

2 Kopien jedes Genes

Vererbung

Autosomal-dominanter Erbgang

50% Wiederholungsrisiko

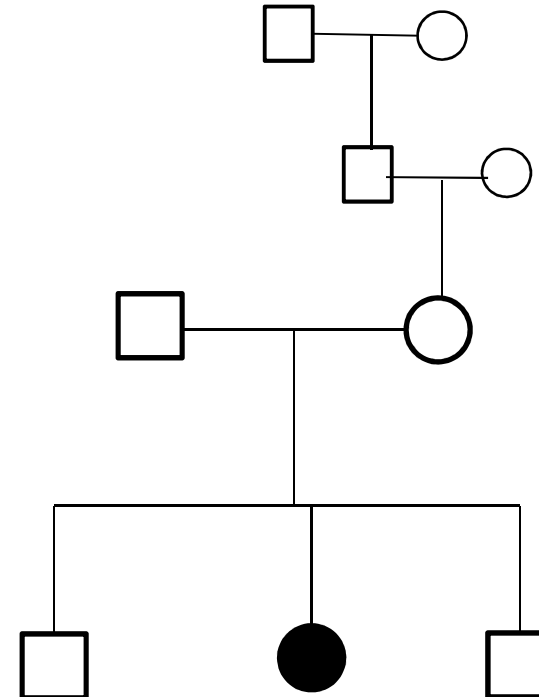
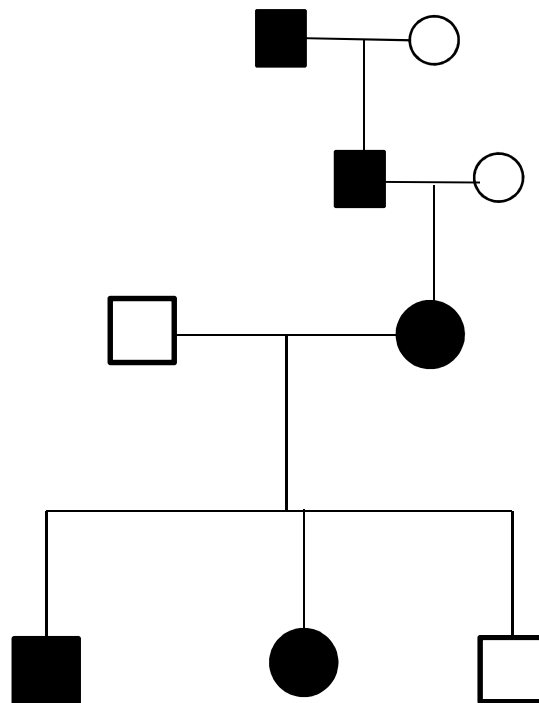


Wikipedia



ADPKD – Genetik: PKD1 oder PKD2

Vererbung



de novo Variante



Genotyp-Phänotyp Korrelationen

Epidemiologie:

- Mutationen *PKD1* ~78% vs *PKD2* ~15%; ~7% ungeklärt

Prognose: Alter Nierenversagen

- *PKD1* < *PKD2*
- *PKD1* trunkierende Mutation < *PKD1* “milde” missense Mutation
- *PKD1* missense Mutation am Ende des Genes < *PKD1* missense Mutation Anfang/Mitte

Andere Faktoren?

- Mutationen in anderen Nierenzysten-assoziierten Genen?
(PKHD1 – *PKD1* Interaktion? Maus-Studie)

→ **Gendiagnostik**



Genetische Diagnostik – NGS / Beratung / Konsequenzen

Methodologie: Hochdurchsatzsequenzierung

- Probleme/ Limitationen der genetischen Diagnostik

6 Pseudogene für *PKD1*

VOUS= Variants of Unknown Significance

→ *ist eine bestimmte Genveränderung krankheitserregend?*



pkdb.mayo.edu/cgi-bin/v2_display_mutations.cgi?pkd_mode=PROD

Apps Home - PubMed -... Login Mail - ruxbachman... Ensembl genome b... UZH - Institute of... UZH - Institut für M... ZFIN The Zebrafish... OMIM - Online Me... Other bookmarks

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Mutation Database



Main Page [Welcome](#) [PKD1](#) [PKD2](#) [Variant Submission](#) [Acknowledgements](#) [Contact](#)

Gene	Mutation	Mutation Type	Clinical Significance	Region	Codon
PKD1: ☐ PKD2: ☐	Germline Only	All	All	Exon: ☐ Intron: ☐ 1 Show All ☐	

Total Number Of Records Matching Criteria = 2323 2080 = Total Number Of Unique Pedigrees
Unique pedigrees are not recorded for mutations classified as Likely Neutral

Row	Region	Codon	Mutation Designation	cDNA Change	Amino Acid Change	Mutation Type	Clinical Significance	Score	#	%
1	5'(E4F1)-EX15	1	5'(E4F1)-EX15del150k...	1_6915del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
2	5'(RAB26)-EX21	1	5'(RAB26)-EX21del65k...	1_8015del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
3	5'-IVS1	1	5' IVS1del2.5kb	1_215del	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
4	5'UTR		-117G>T	-117G>T	Silent 5'UTR	5'UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
5	5'UTR		-108C>T	-108C>T	Silent 5'UTR	5'UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
6	5'UTR		-76G>C	-76G>C	Silent 5'UTR	5'UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
7	5'UTR		-67C>T	-67C>T	Silent 5'UTR	5'UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
8	5'UTR		-61T>C	-61T>C	Silent 5'UTR	5'UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
9	5'UTR		-52C>T	-52C>T	Silent 5'UTR	5'UTR	Likely Neutral		- (1)	Rare
10	5'UTR		-1_M1insM	-2C>T	-1_Met1insMet	INSERTION	Likely Neutral	-5	- (1)	Rare
11	EX1-EX39	1	EX1-EX39del	1-11269del	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic	0	1 (1)	--

Windows taskbar: 17:29 31.10.2019



Genetische Diagnostik – NGS / Beratung / Konsequenzen

Methodologie: Hochdurchsatzsequenzierung

- Probleme/ Limitationen der genetischen Diagnostik
 - 6 Pseudogene für *PKD1*
 - VOUS**= Variants of Unknown Significance
 - *ist eine bestimmte Genveränderung krankheitserregend?*
- Kostenübernahme Analysenkosten



Genetische Diagnostik – NGS / Beratung / Konsequenzen

Methodologie: Hochdurchsatzsequenzierung

- Probleme/ Limitationen der genetischen Diagnostik
 - 6 Pseudogene für *PKD1*
 - VOUS**= Variants of Unknown Significance
 - *ist eine bestimmte Genveränderung krankheitserregend?*
- Kostenübernahme Analysenkosten
- **Was brings?**
 - Diagnosebestätigung (bei atypischen Erscheinungsbildern)
 - Abklärung familiäre Spender für Nierentransplantation
 - Einschätzung der Prognose
 - Familienplanung: PID



Einschätzung der Prognose

Beitragende Faktoren:

- Nierengrösse
- ursachlicher Gendefekt

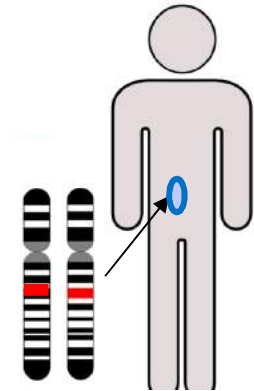
→ **PROPKD Score** : Geschlecht / Hypertonie / Urologisches “Event” / Mutation

Variable	Patients (n)	HR (95% CI)	95% CI from Bootstrap Analysis	P Value	Points for PROPKD Score
Sex					
Female	541				0
Male	432	1.55 (1.29 to 1.88)	1.27 to 1.89	<0.001	1
Hypertension before age 35 yr					
No	679				0
Yes	294	2.11 (1.71 to 2.61)	1.71 to 2.62	<0.001	2
≥1 urologic event before age 35 yr					
No	734				0
Yes	239	1.73 (1.38 to 2.18)	1.35 to 2.24	<0.001	2
Mutation					
PKD2	186				0
PKD1 nontruncating	239	2.27 (1.57 to 3.28)	1.61 to 3.18	0.002	2
PKD1 truncating	548	4.75 (3.41 to 6.60)	3.63 to 6.60	<0.001	4
95% CI, 95% confidence interval.					



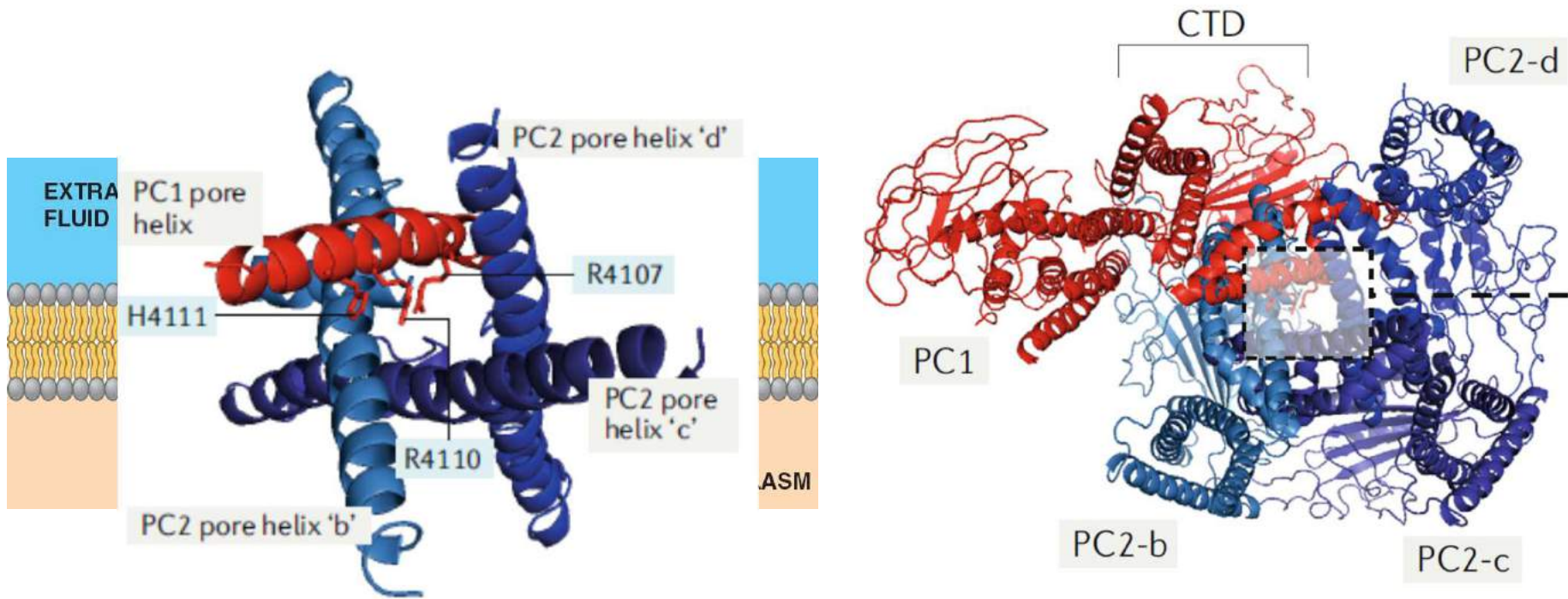
Biologie: *PKD1- PKD2*

- Auf Zellebene handelt es sich um eine rezessive Erkrankung:
somatischer “**2nd hit**”
- “Loss-of-function” auf Proteinebene → das Genprodukt funktioniert
nicht oder weniger gut
- ***PKD1* → PC1** (Polycystin 1) (4'303 Aminosäuren; 14'138 bp)
 - Transmembran Protein
- ***PKD2* → PC2** (Polycystin 2) (968 Aminosäuren; 5'89 bp)
 - TRP Kationen-Kanal ähnlich
- ***PC1 + PC2 bilden ein Komplex***
- **Verlust von PC1/PC2 Funktion** : *Veränderungen in der apikalen und basolateralen Organisation der tubulären Zellen, erhöhte Proliferation der tubulären Zellen und erhöhte Sekretion von Flüssigkeit*



PC1-PC2 Komplex – Kanalfunktion

3 PC2 + 1 PC1

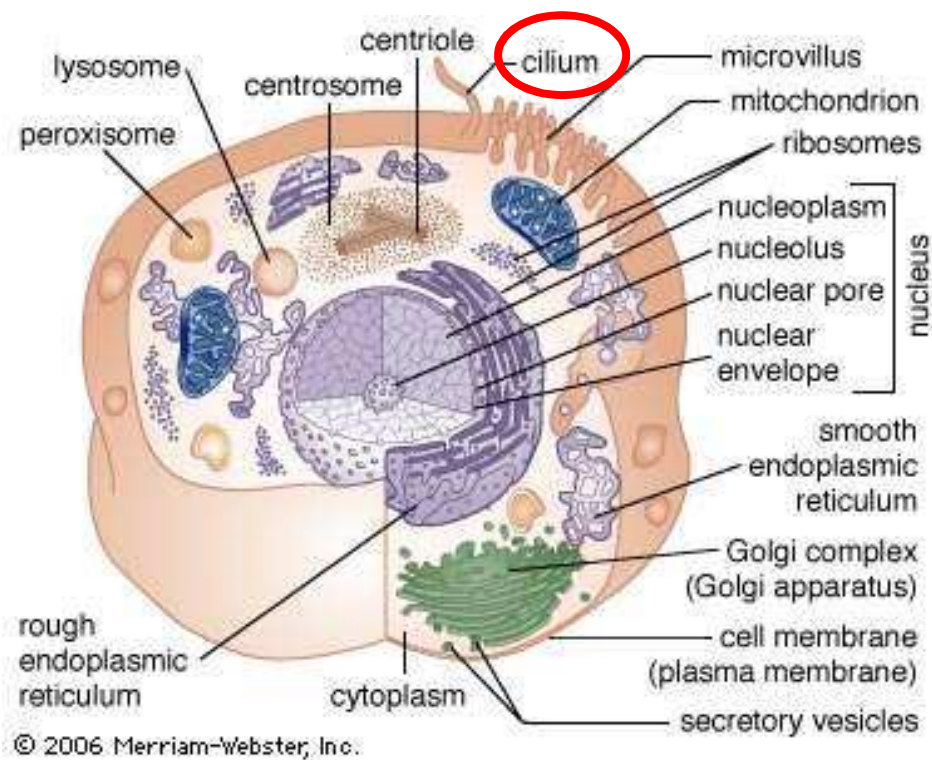


Welling after Su et al, 2018

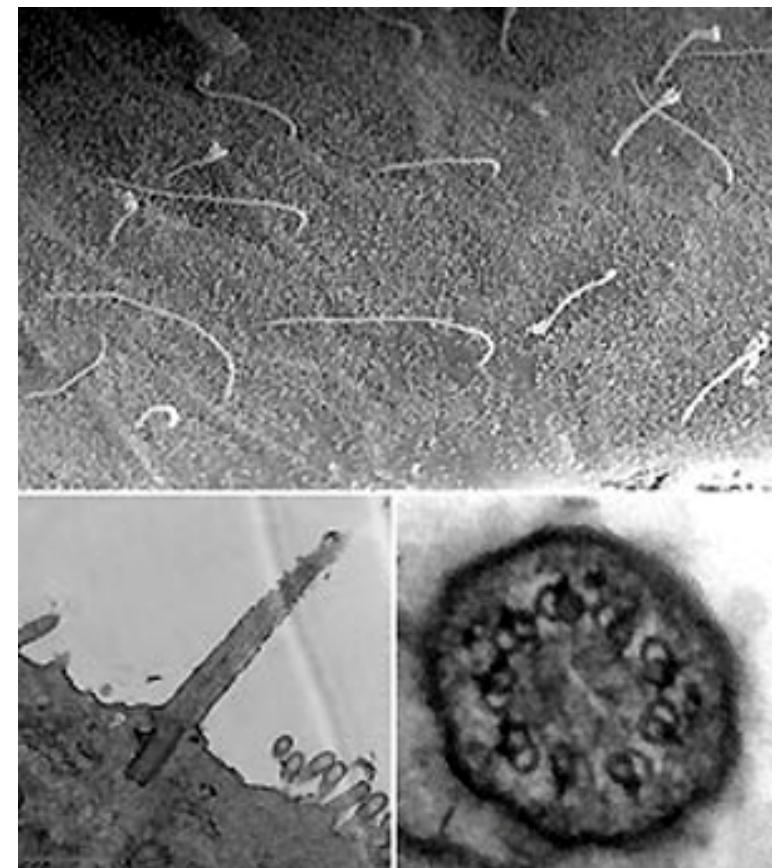
→ PC1-PC2 Komplex ist auf den **primären Zilien** lokalisiert



Primäre Zilien



Encyclopedia Britannica



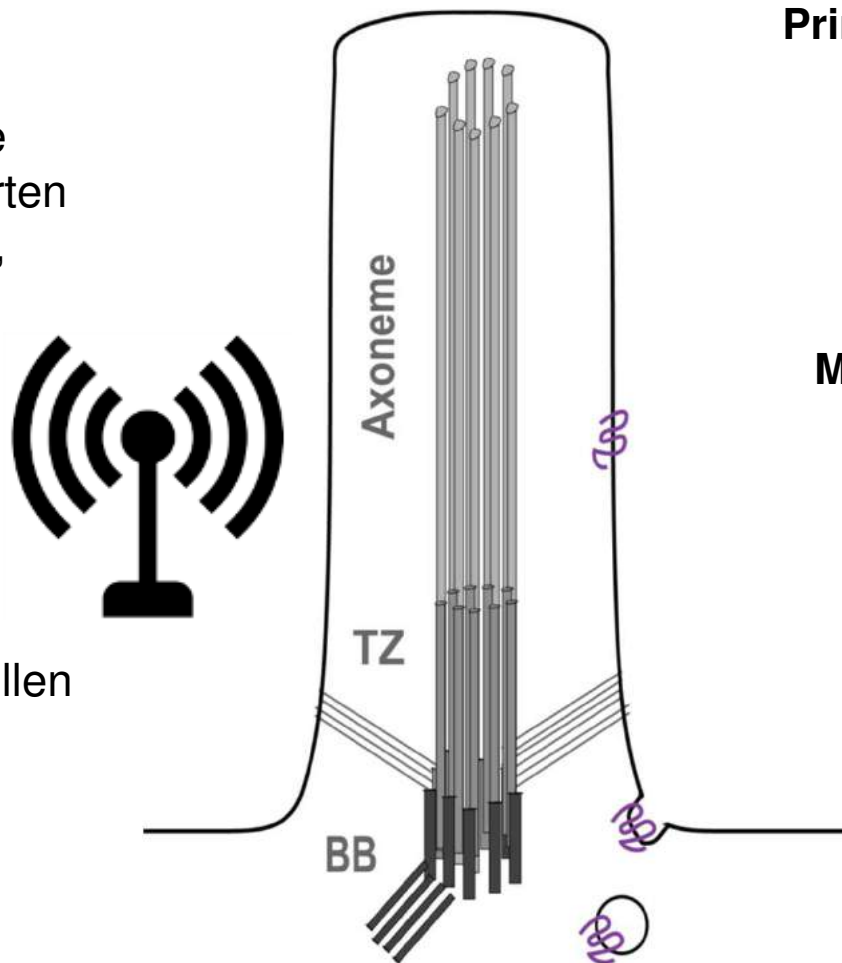


- Mobile Zilien

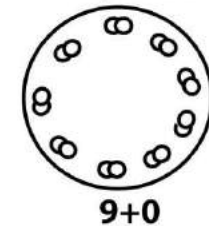
- Grosse Anzahl pro Zelle
- auf wenigen spezialisierten Zellen (Atemwegszellen, Spermien)
- Funktion = Bewegung

- Primäre Zilien

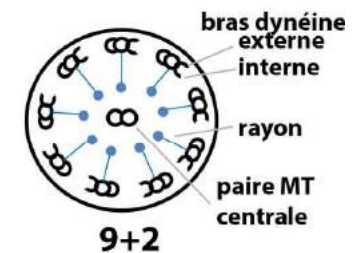
- (keine Mobilität)
- einzeln auf fast allen Zellen vorhanden
- Vielfalt von Funktionen:
Signal Übertragung



Primäres Zilium

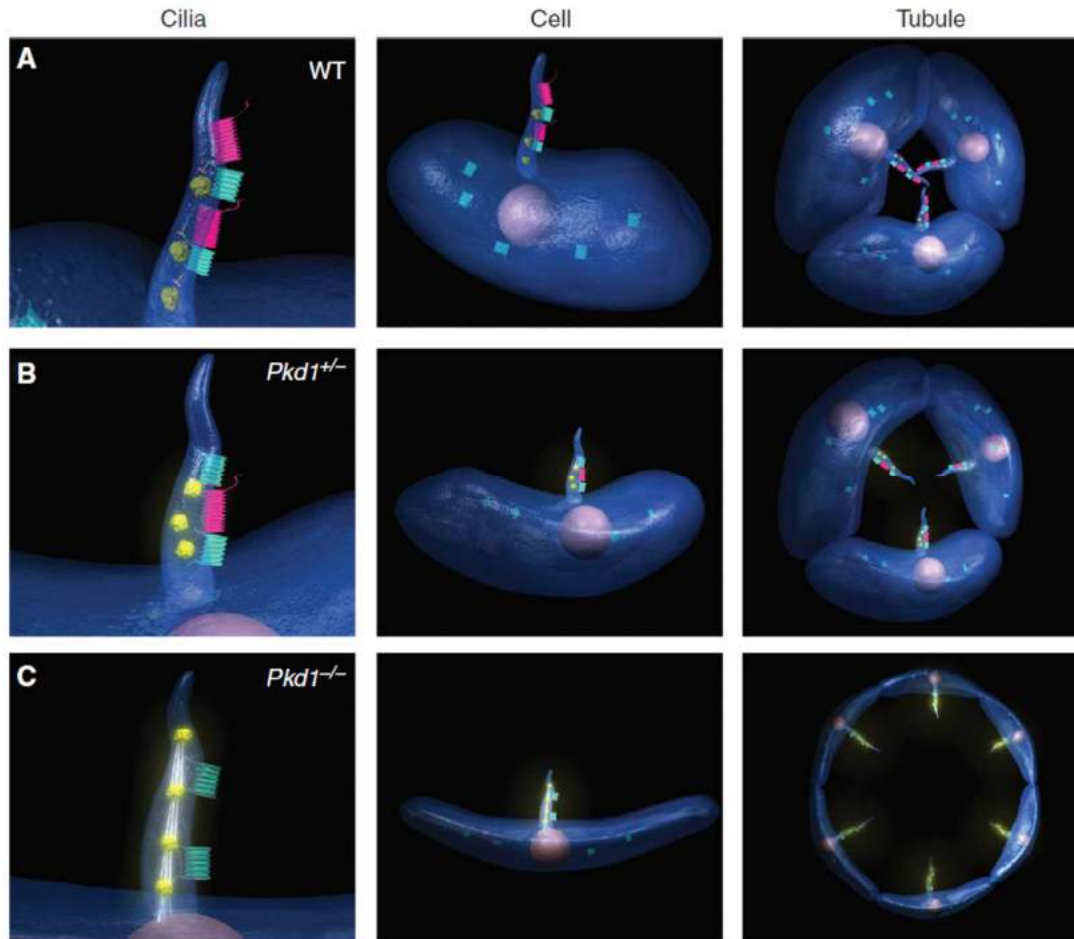


Mobiles Zilium





Funktion des PKD1/PKD2 Komplexes in den p



CDCA= cilia-
dependent cyst
activation factor



PC1



PC2



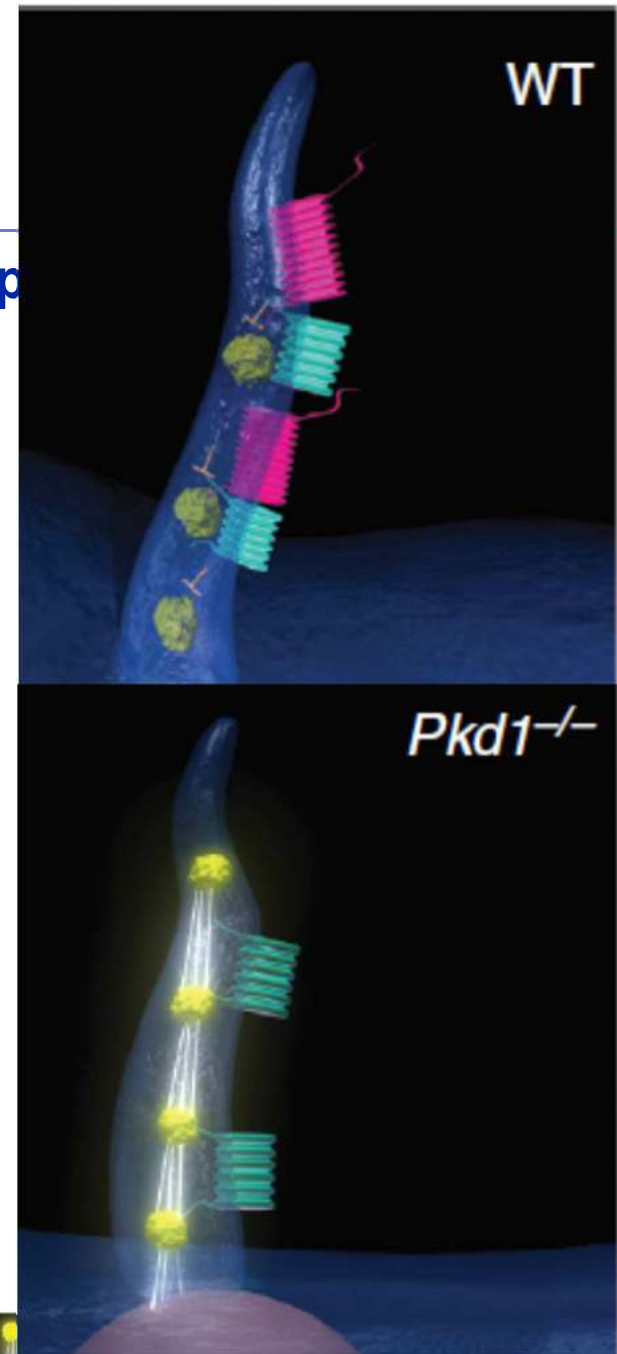
Quiescent CDCA



Weakly
activated CDCA



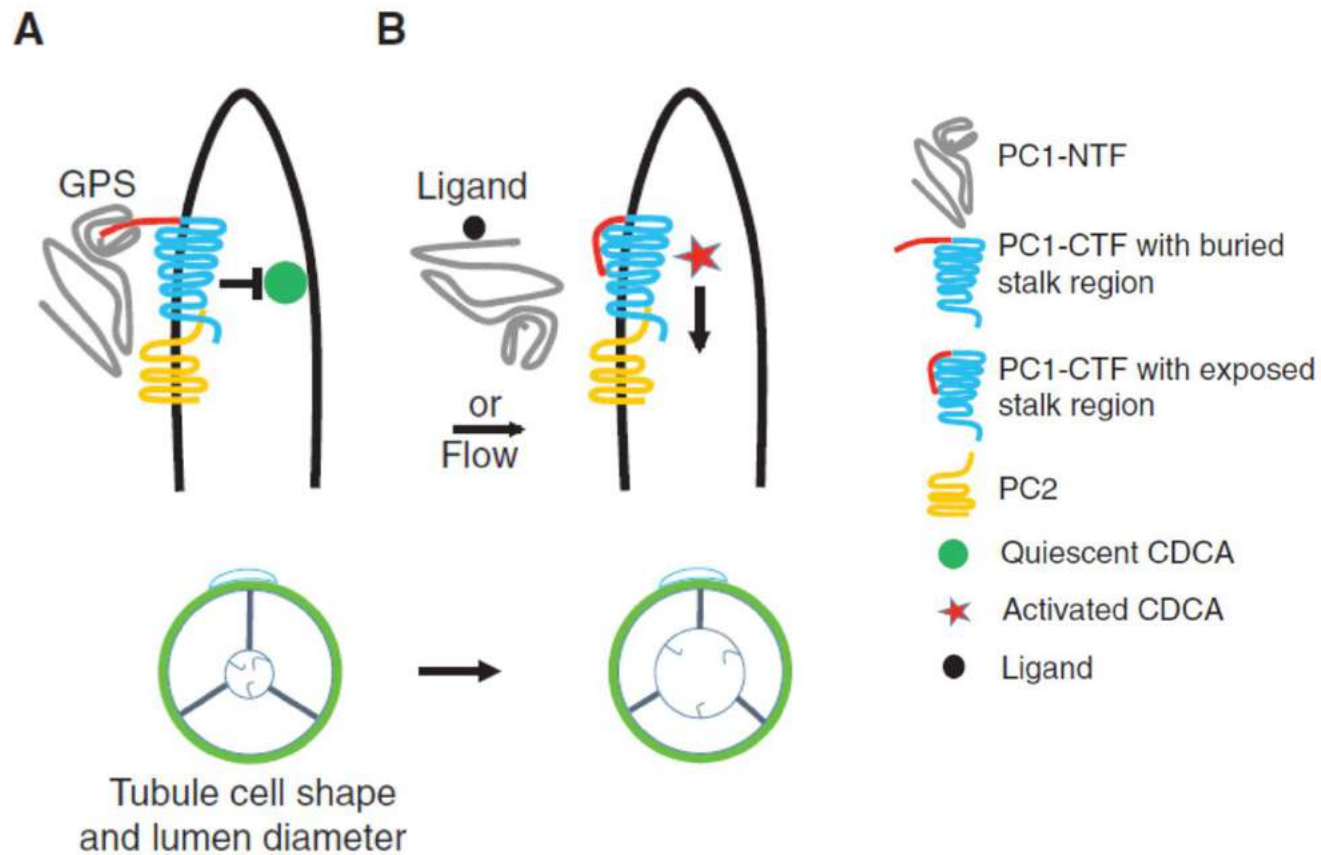
Activated CDCA



Ma et al, 2017



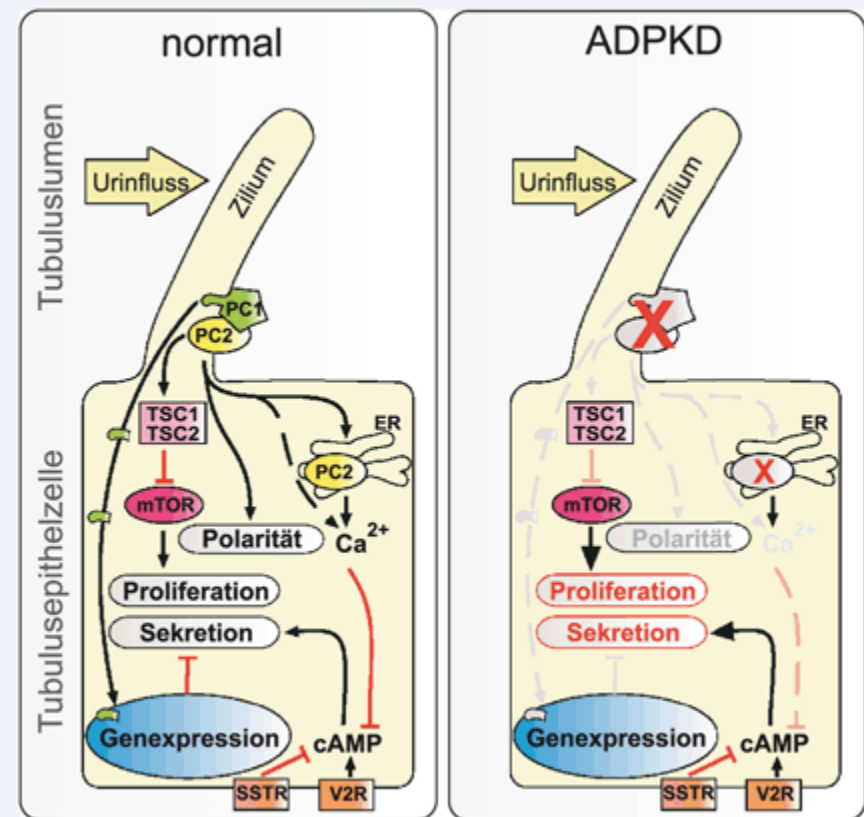
Funktion des PKD1/PKD2 Komplexes in den primären Zilien





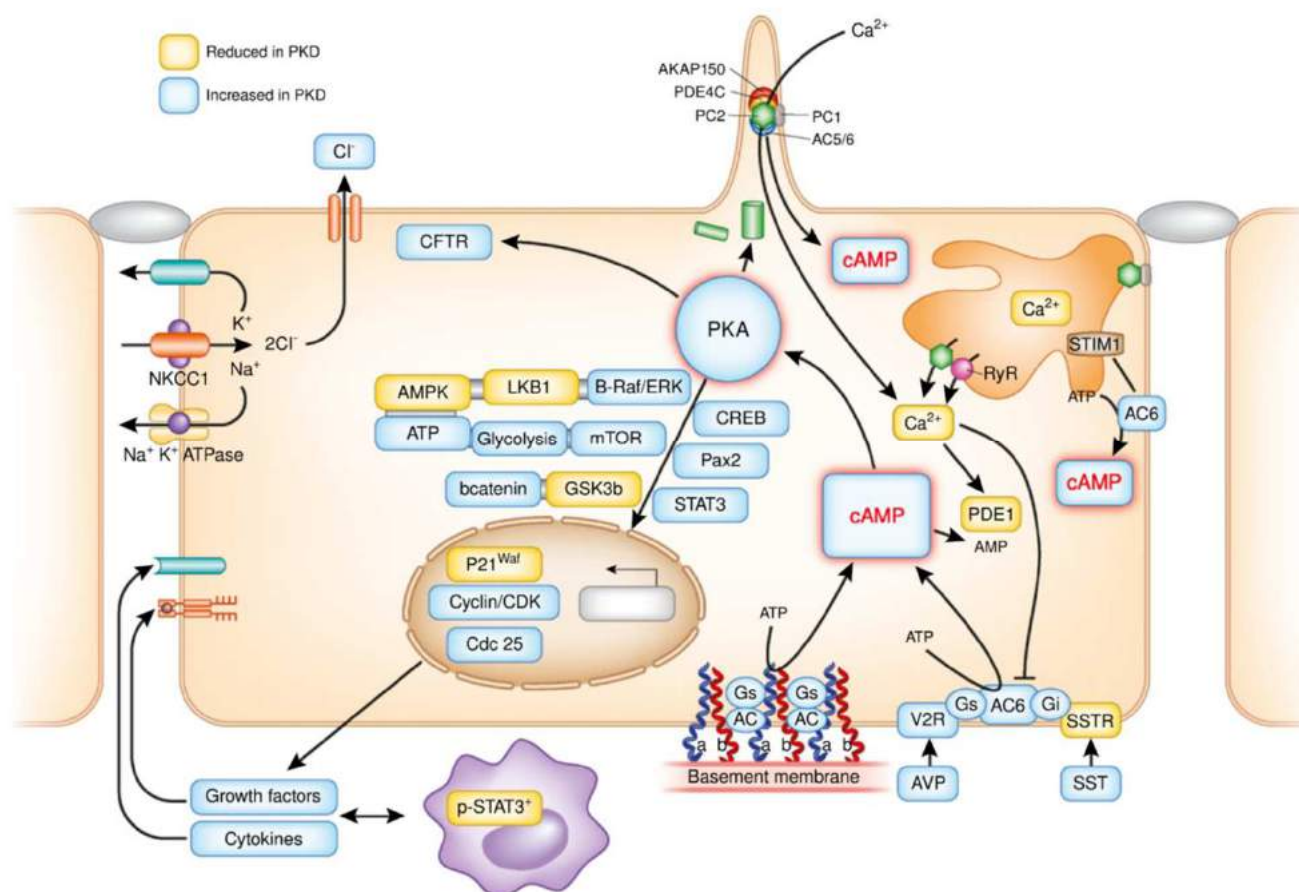
Kandidaten-Signalwege bei PKD involviert

- Sonic Hedgehog
- WNT
- cAMP
- mTOR
- PDGF α
- MAPK/ERK
- Mechanisch – Ca²⁺





cAMP targeting treatments: Tolvaptan

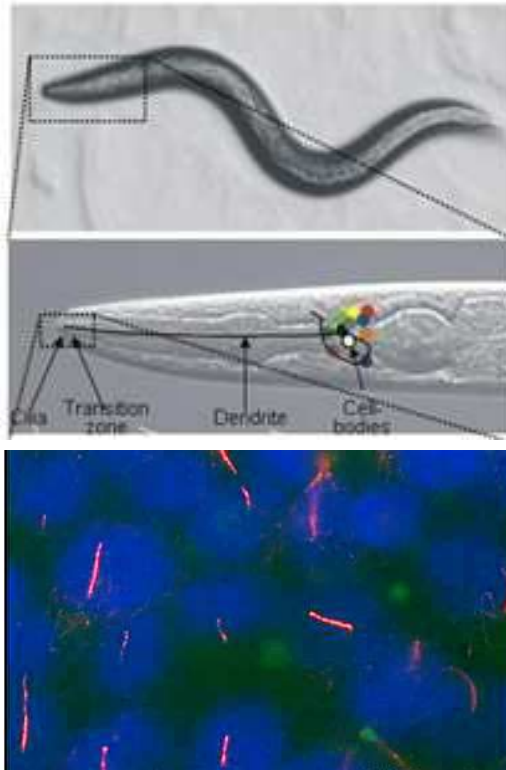




University of
Zurich^{UZH}

Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

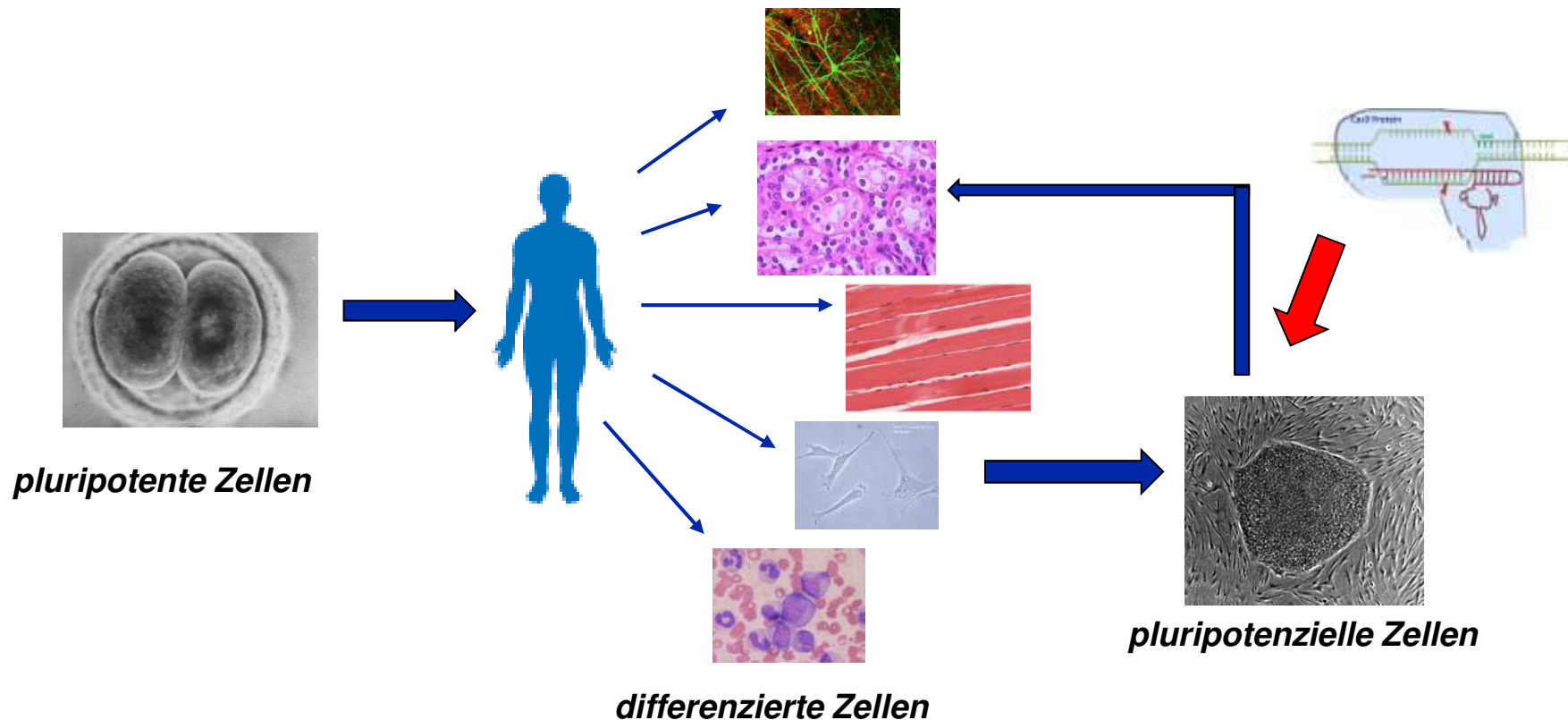
Modelle für PKD





Modelle für PKD

- Induzierte pluripotentielle Stammzellen





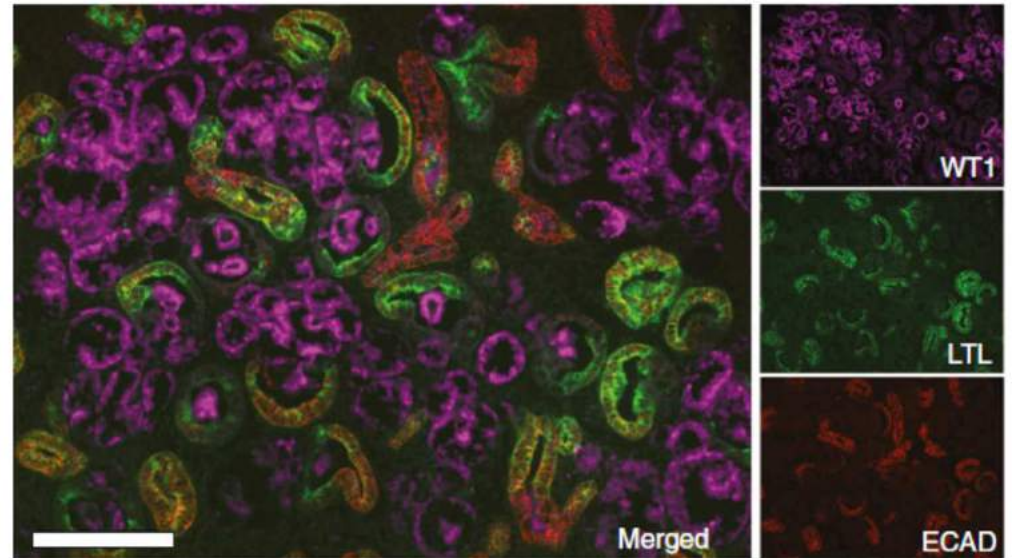
University of
Zurich^{UZH}

Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

Nieren-Organotide als Modelle



Dixon et al, 2019



Mulder et al, 2019



Zusammenfassung

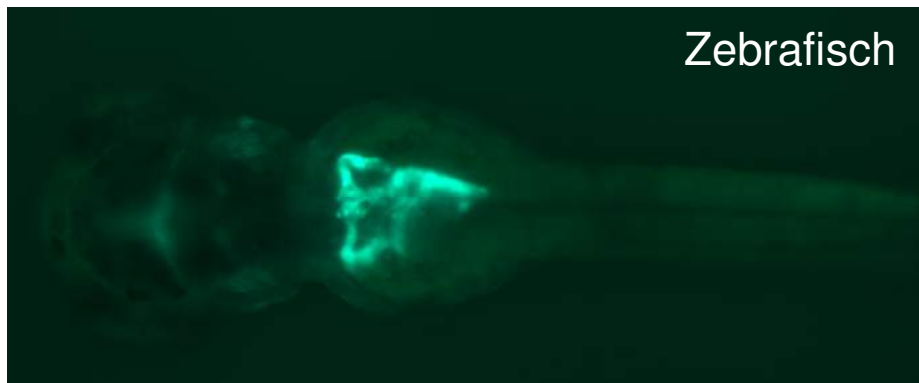
- ✓ PKD ist eine **genetische Erkrankung**
- ✓ **Dominantes** Vererbungsmuster – 50% Wiederholungsrisiko
- ✓ 2 Gene: ***PKD1*** / ***PKD2*** (+ selten andere)
- ✓ Genotyp / Phänotyp Korrelationen sind erkannt
- ✓ Die genaue Mutation hilft die Prognose einzuschätzen
- ✓ **Genetische Diagnostik ist indiziert:**
 - ✓ bei atypischen Fällen
 - ✓ zur Abklärung von familiären Spendern bei Transplantation
 - ✓ für Familienplanung (PID)/ Abklärung von Familienmitgliedern
 - ✓ bei Interesse der Patienten
- ✓ Neue Krankheitsmodelle und Technologien: Hoffnung für Therapie-entwicklung



University of
Zurich^{UZH}

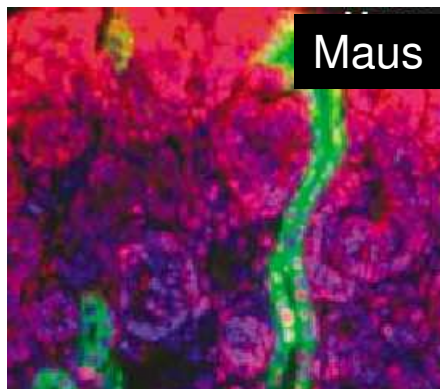
Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit!

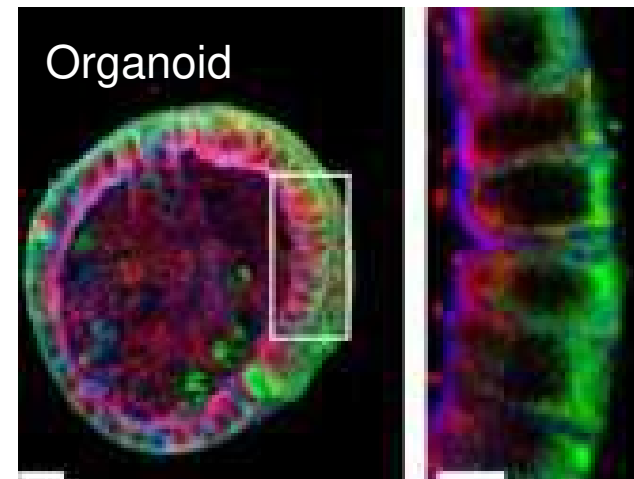


Bei Fragen:

bachmann@medgen.uzh.ch



Starremans et al, 2008



Schutgens et al, 2019