



University of  
Zurich<sup>UZH</sup>

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**

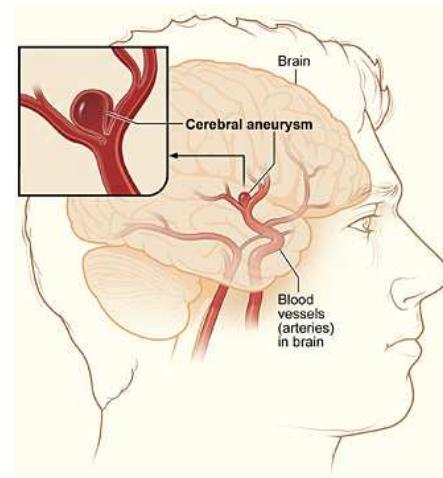


## ADPKD - Klinik

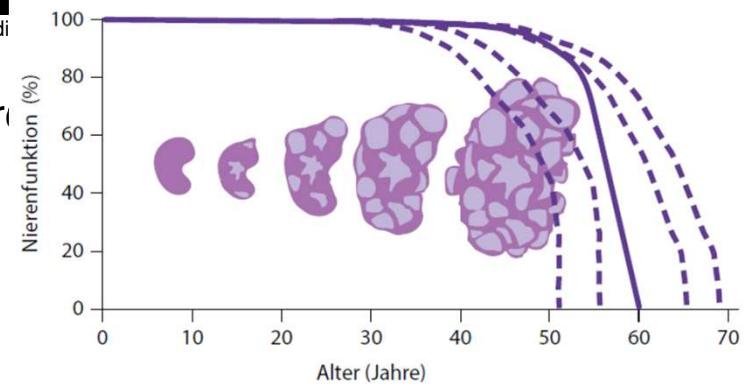
# Variabilität!

Vergrösserte, zystische Nieren

Leberzysten

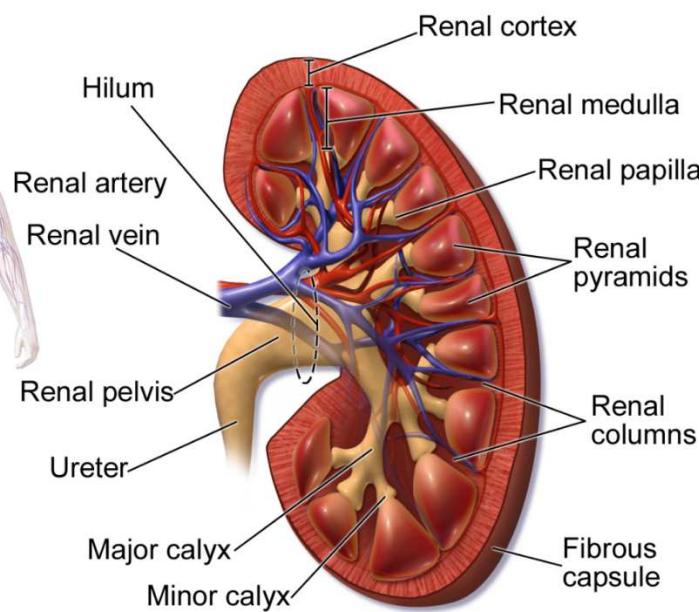
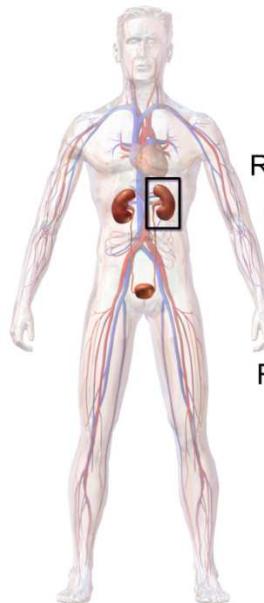


- Nierenzystinfektionen, Zystenruptur und Blutung, Nierenversagen
- Bauchwandhernien
- Mitralklappenprolapsus
- Perikardiale Effusion

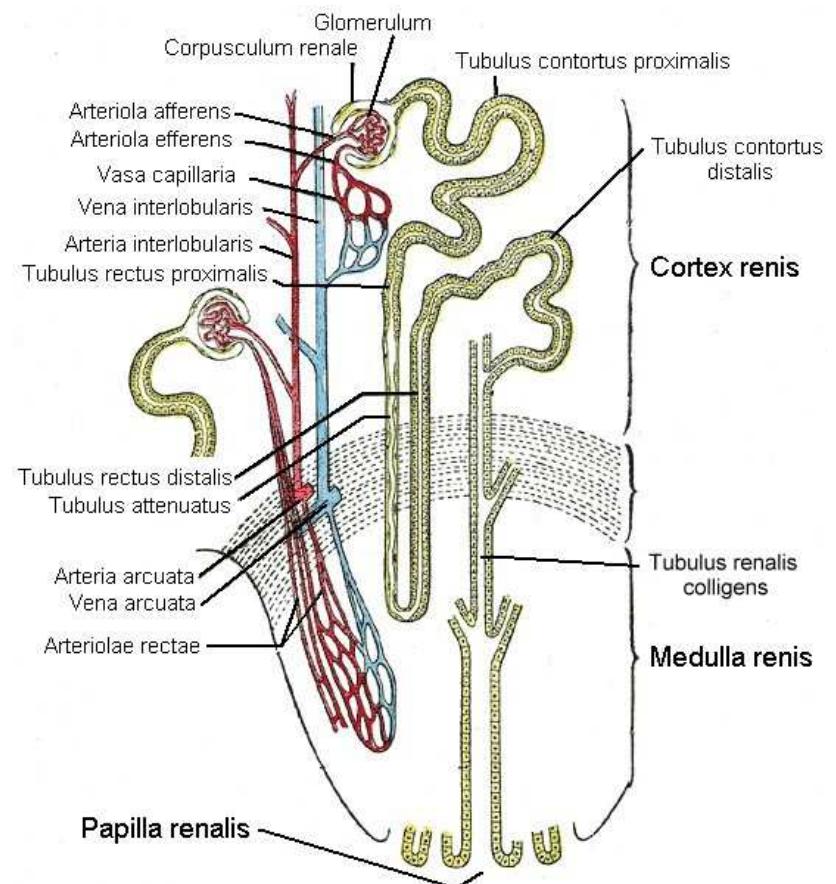




## ADPKD - Klinik



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

A small black square with a white 'X' inside, located in the top right corner of the checklist box.

- 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

---

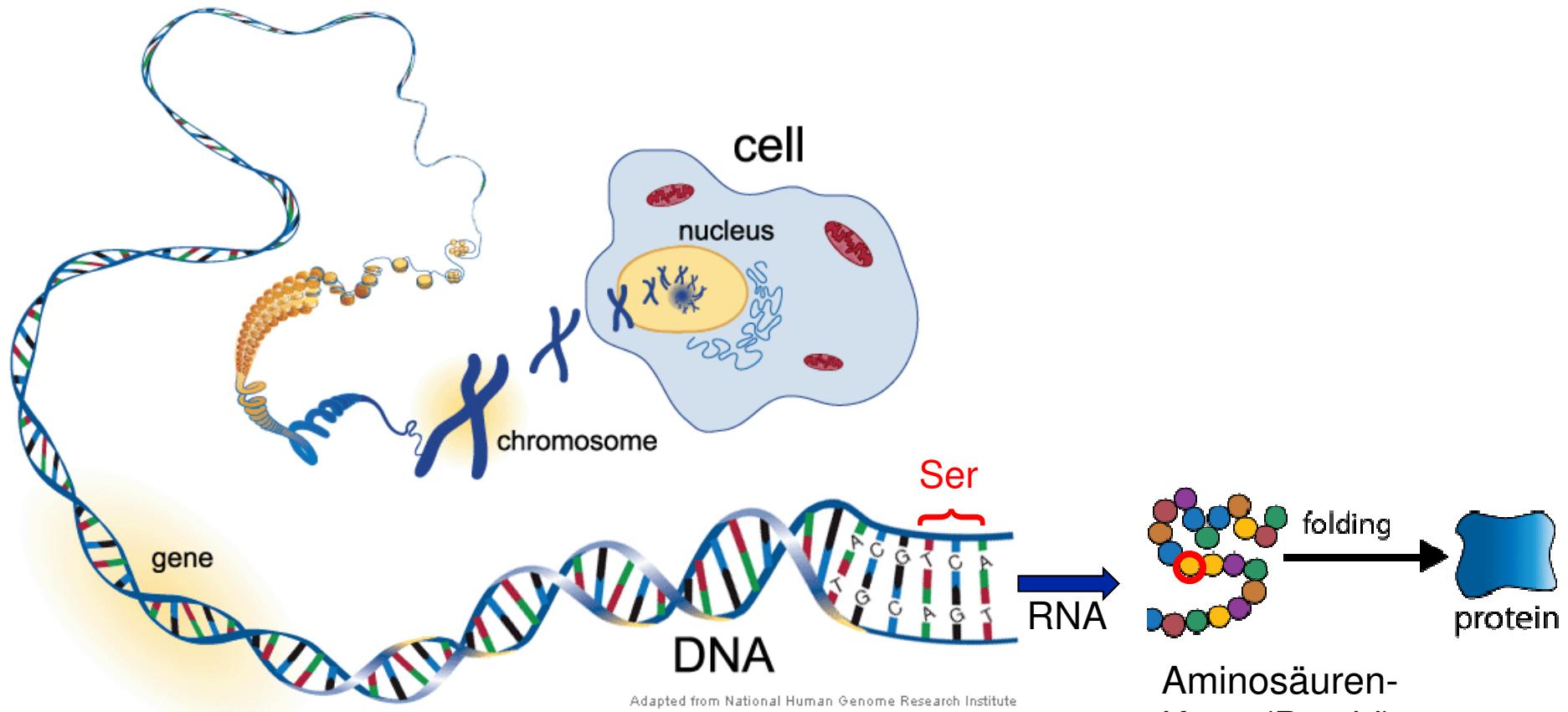
---

---

---



## Der genetische Code



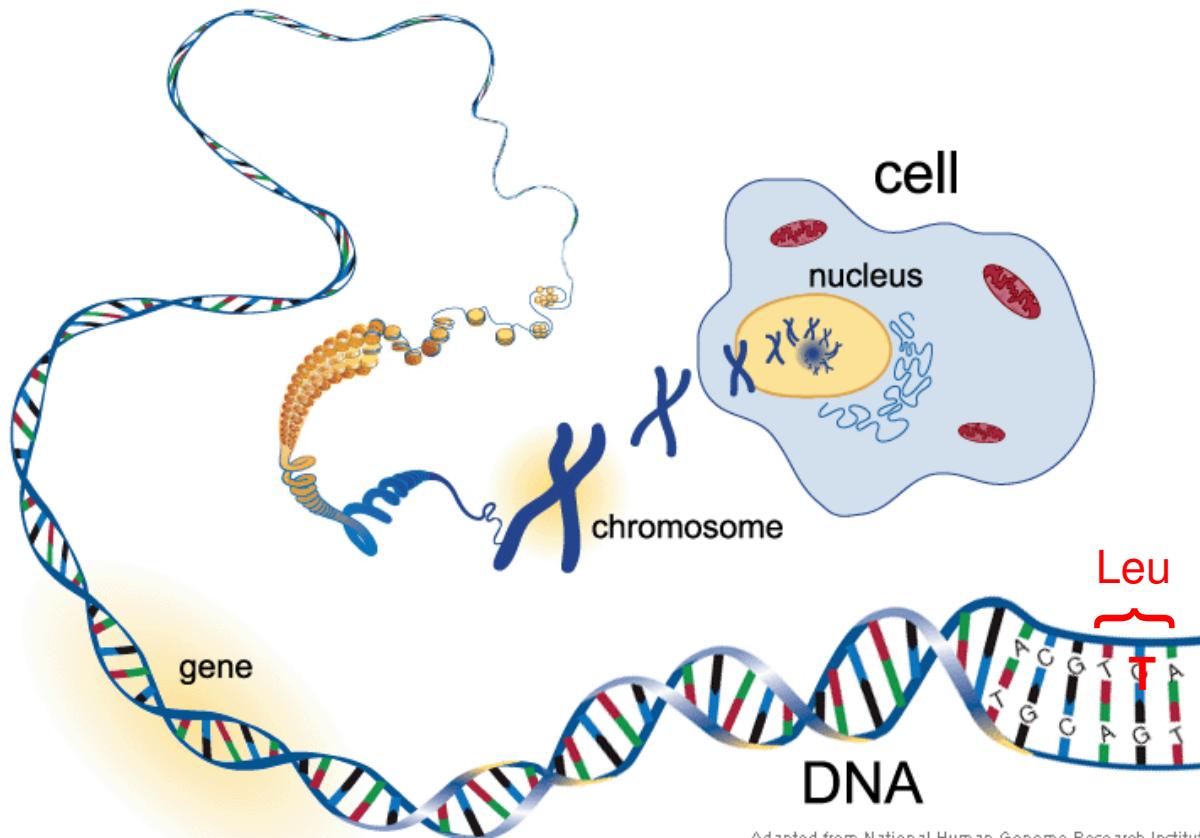
A = adenin  
T = thymin

C = cytosin  
G = guanin

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



## Der genetische Code



A = adenin  
T = thymin

C = cytosin  
G = guanin

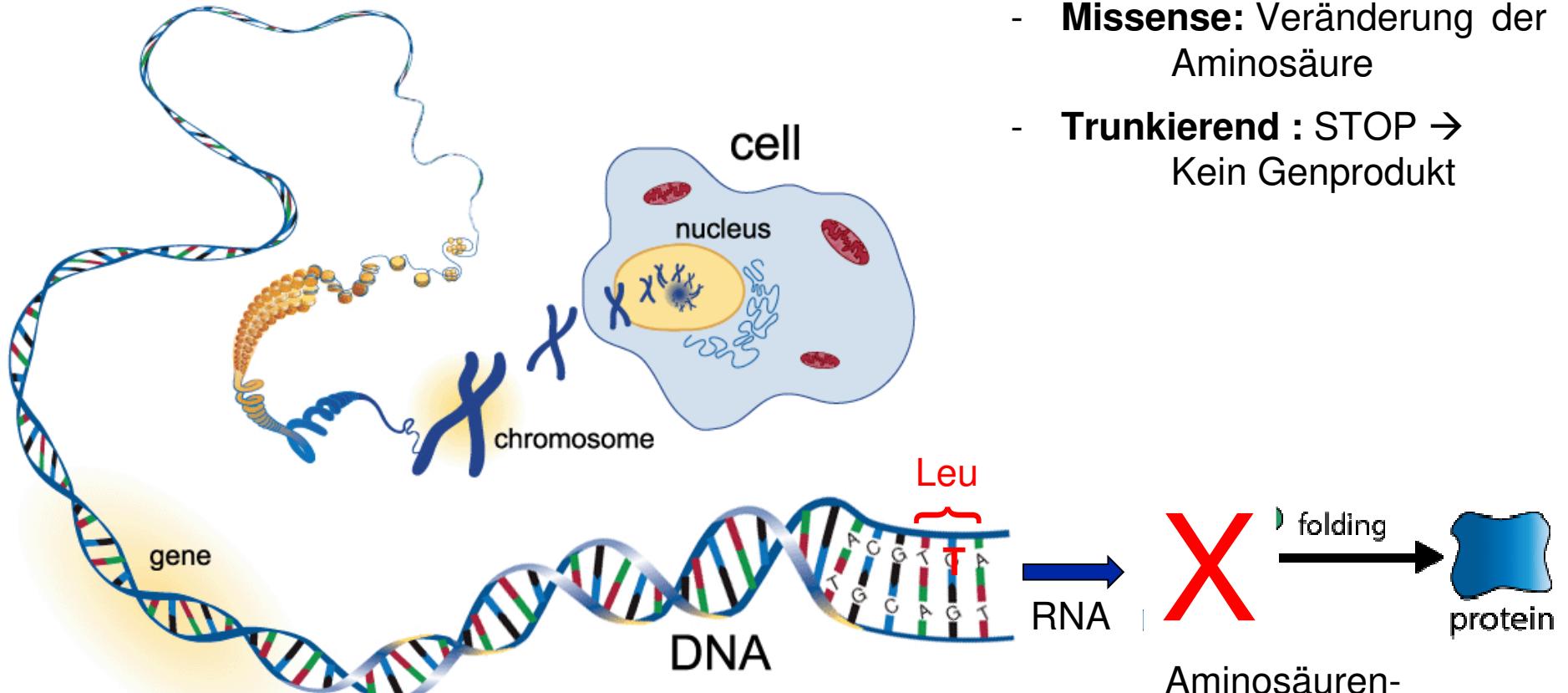
- ~3.5 \* 10 **Basenpaaren**;  
“Referenz”-Genom X 2
- 1.5% kodiert für Proteine  
(~20'000 Gene X 2 Kopien)
- Variation im Genom ist  
normal : “Variante” vs  
“Mutation”

Aminosäuren-  
Kette (Peptid)

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



## Der genetische Code



A = adenin  
T = thymin

C = cytosin  
G = guanin

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

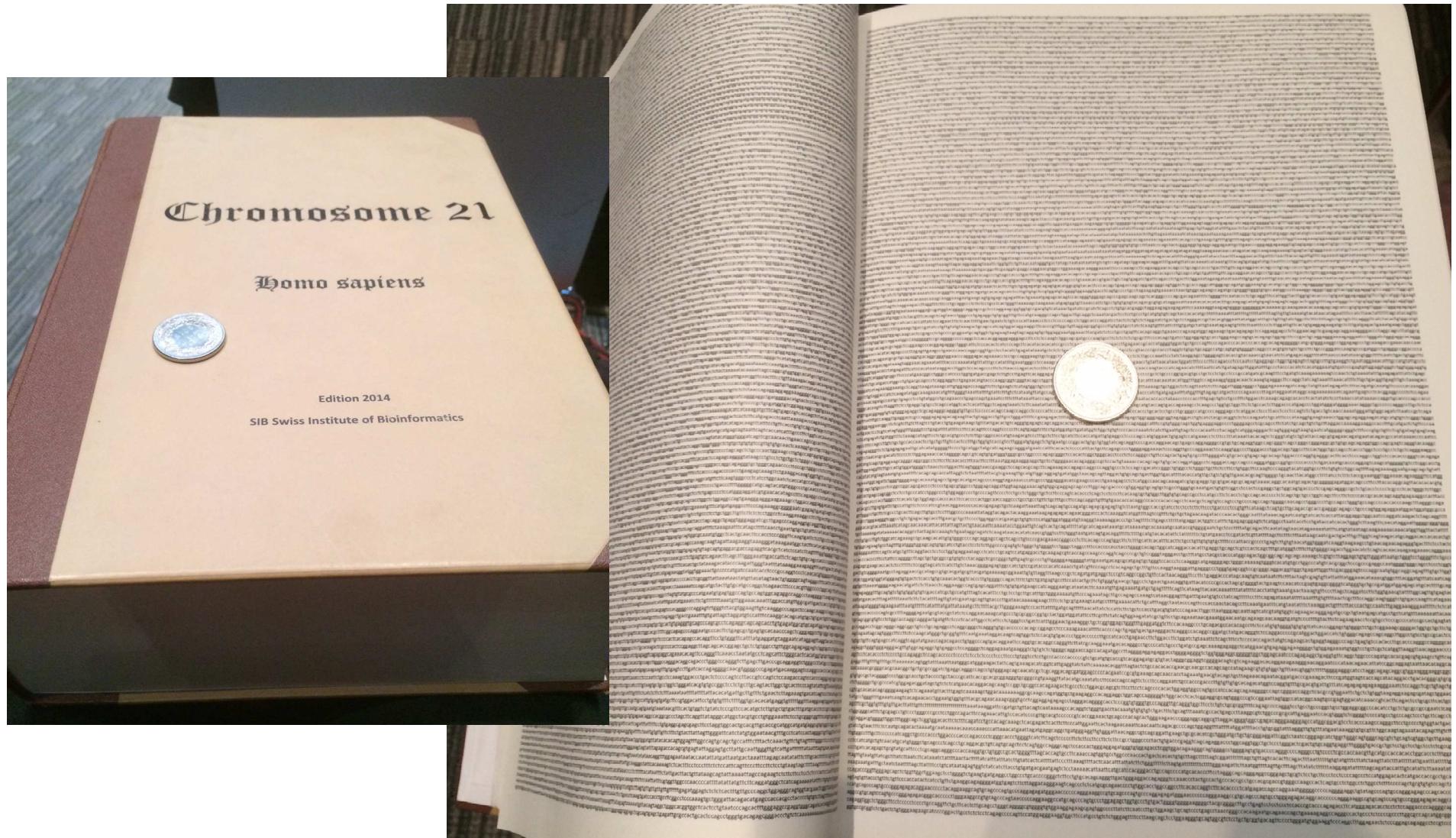
Aminosäuren-  
Kette (Peptid)

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



University of  
Zurich<sup>UZH</sup>

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*)
  - ...



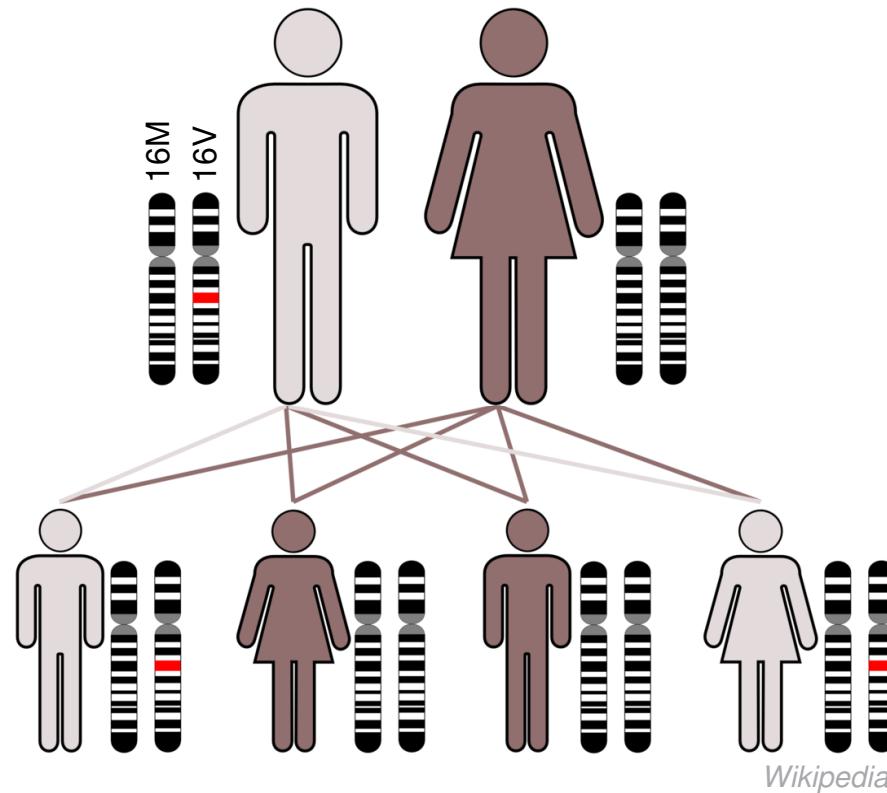
## ADPKD – Genetik: *PKD1* oder *PKD2*

2 Kopien jedes Genes

### Vererbung

Autosomal-dominanter Erbgang

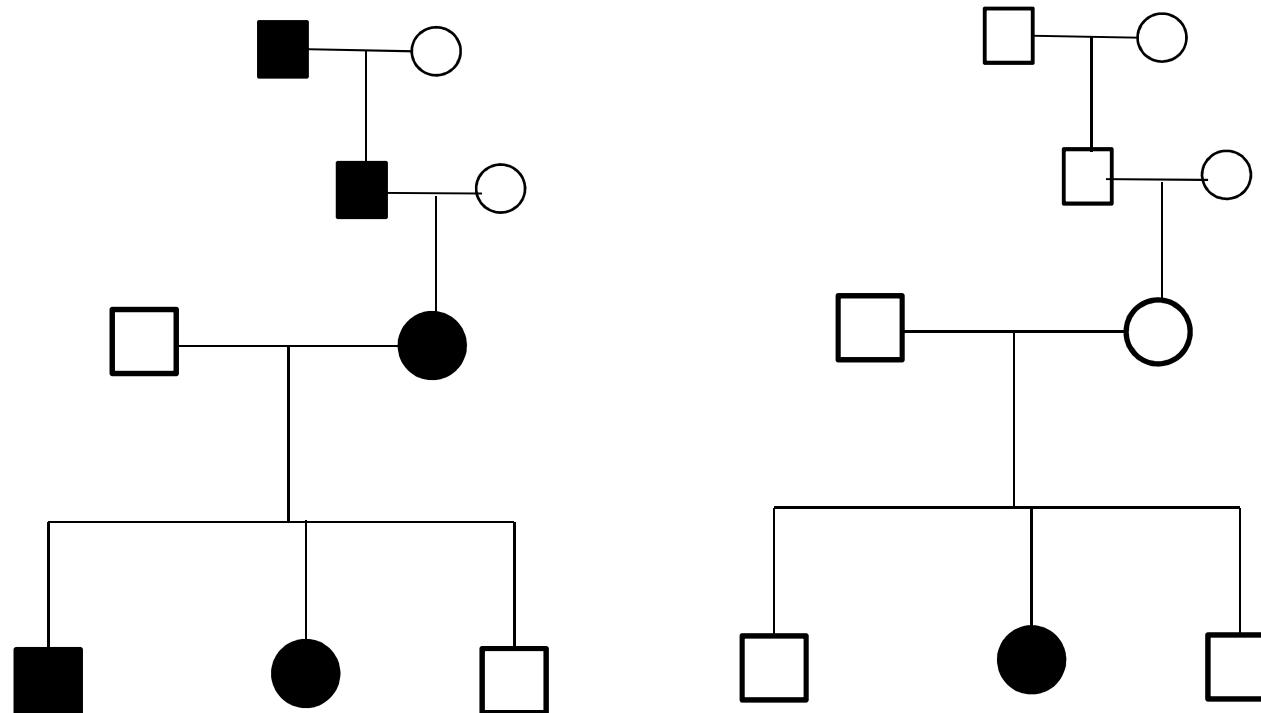
50% Wiederholungsrisiko





## 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?

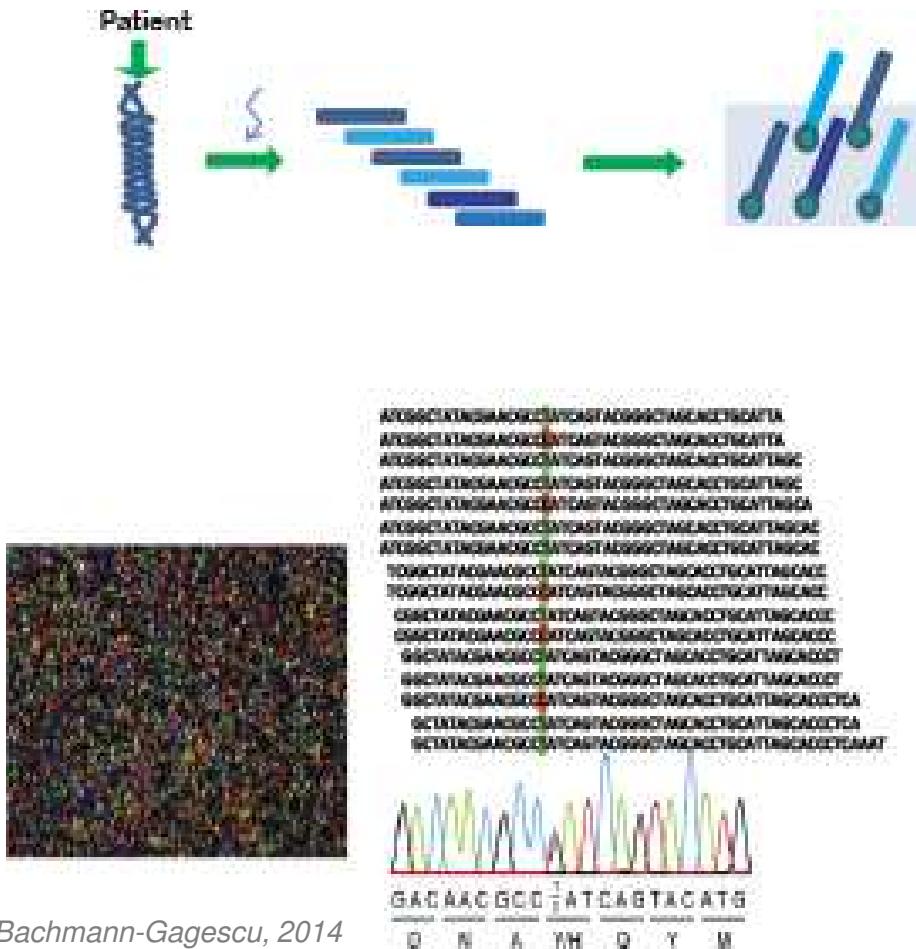
- Mutationen in anderen Nierenzysten-assoziierten Genen?  
(*PKHD1* – *PKD1* Interaktion? Maus-Studie)

→ Gendiagnostik



# Genetische Diagnostik – NGS / Beratung / Konsequenzen

# Methodologie: Hochdurchsatzsequenzierung



## Parallel Sequenzierung

- Gezielte Gene (**Panel**)
  - Gezielt alle kodierenden Regionen des Genoms = alle Exone (**Exom**)
  - Whole genome (die gesamte Sequenz des Genoms)



# 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?apkdmode=PROD

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

**Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Mutation Database**

**PKD FOUNDATION**  
Polycystic Kidney Disease

Main Page Welcome PKD1 PKD2 Variant Submission Acknowledgements Contact

Gene	Mutation	Mutation Type	Clinical Significance	Region	Codon
PKD1: <input checked="" type="radio"/> Germline Only ▾	All	All		Exon: <input checked="" type="radio"/> 1 ▾ Show All <input type="radio"/>	<input type="text"/> Search
PKD2: <input type="radio"/>				Intron: <input checked="" type="radio"/> 1 ▾	

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	<a href="#">5'(E4F1)-EX15del150k...</a>	1_6915del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
2	5'(RAB26)-EX21	1	<a href="#">5'(RAB26)-EX21del65k...</a>	1_8015del*	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
3	5'-IVS1	1	<a href="#">5'_IVS1del2.5kb</a>	1_215del	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic		1 (1)	--
4	5'UTR		<a href="#">-117G&gt;T</a>	-117G>T	Silent 5'UTR	5UTR	Likely Neutral	- (1)	Rare	
5	5'UTR		<a href="#">-108C&gt;T</a>	-108C>T	Silent 5'UTR	5UTR	Likely Neutral	- (1)	Rare	
6	5'UTR		<a href="#">-76G&gt;C</a>	-76G>C	Silent 5'UTR	5UTR	Likely Neutral	- (1)	Rare	
7	5'UTR		<a href="#">-67C&gt;T</a>	-67C>T	Silent 5'UTR	5UTR	Likely Neutral	- (1)	Rare	
8	5'UTR		<a href="#">-61T&gt;C</a>	-61T>C	Silent 5'UTR	5UTR	Likely Neutral	- (1)	Rare	
9	5'UTR		<a href="#">-52C&gt;T</a>	-52C>T	Silent 5'UTR	5UTR	Likely Neutral	- (1)	Rare	
10	5'UTR		<a href="#">-1_M1insM</a>	-2C>T	-1_Met1insMet	INSERTION	Likely Neutral	-5	- (1)	Rare
11	EX1-EX39	1	<a href="#">EX1-EX39del</a>	1-11269del	Met1fs	LARGE DELETION	Definitely Pathogenic	0	1 (1)	--

Windows Search File Internet Explorer Microsoft Edge Microsoft Word Microsoft Excel Microsoft PowerPoint 17:29 31.10.2019 ENG



## 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 bringt?**
  - 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

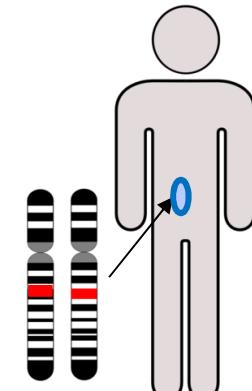
Variable	Patients (n)	HR (95% CI)	95% CI from Bootstrap Analysis	P Value	Points for PROPKD Score
Sex					
Female	541				0
Male	432	1.55 (1.29 to 1.88)	1.27 to 1.89	<0.001	1
Hypertension before age 35 yr					
No	679				0
Yes	294	2.11 (1.71 to 2.61)	1.71 to 2.62	<0.001	2
≥1 urologic event before age 35 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*

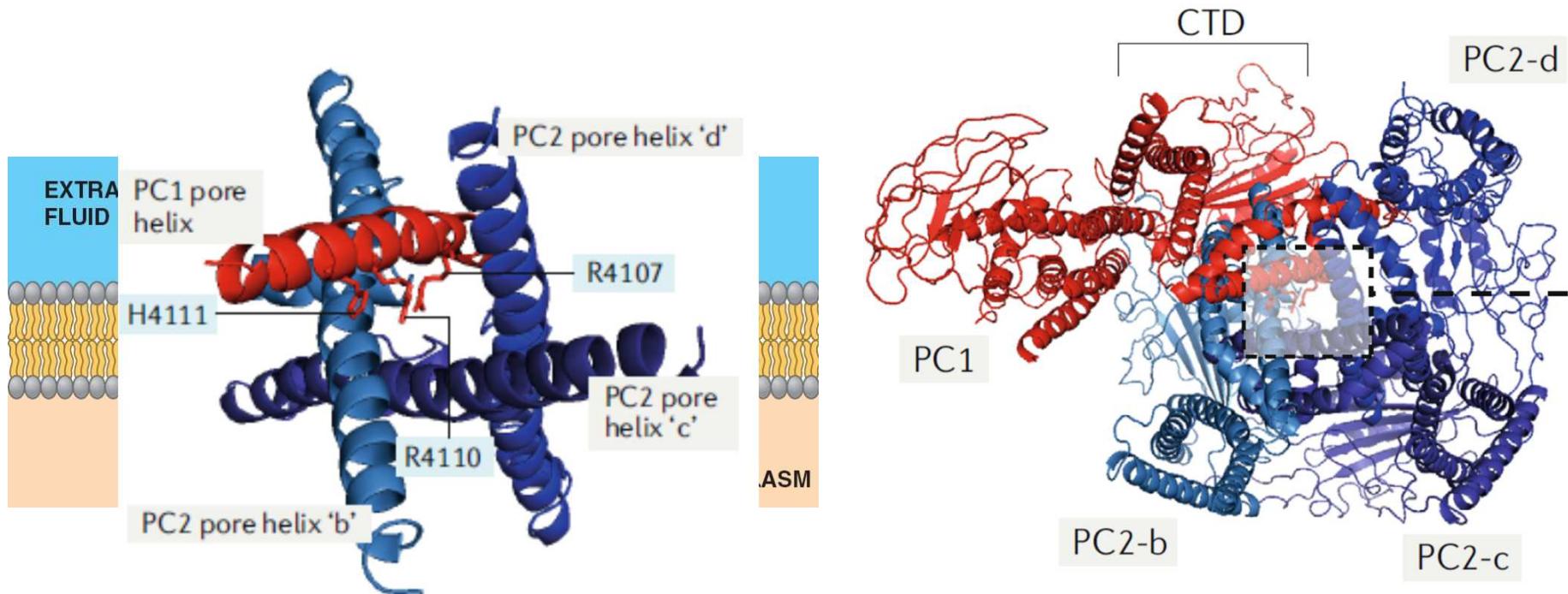
- Auf Zellebene handelt es sich um eine rezessive Erkrankung:  
somatischer “**2<sup>nd</sup> hit**”
- “Loss-of-function” auf Proteinebene → das Genprodukt funktioniert nicht oder weniger gut
- **PKD1 → PC1** (Polycystin 1) (4'303 Aminosäuren; 14'138 bp)
  - Transmembran Protein
- **PKD2 → PC2** (Polycystin 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

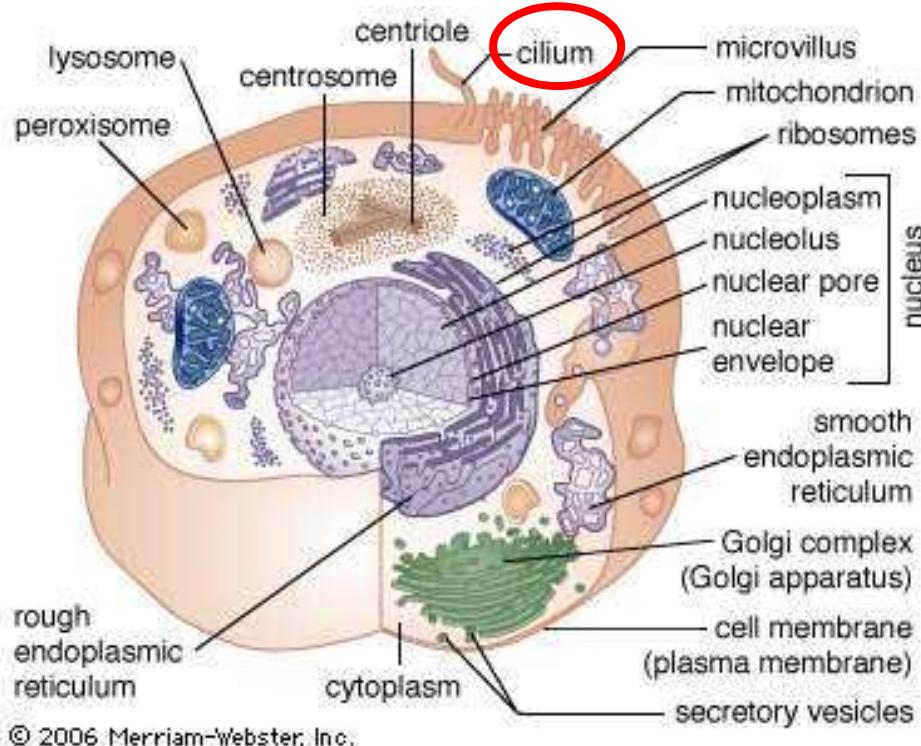


Welling after Su et al, 2018

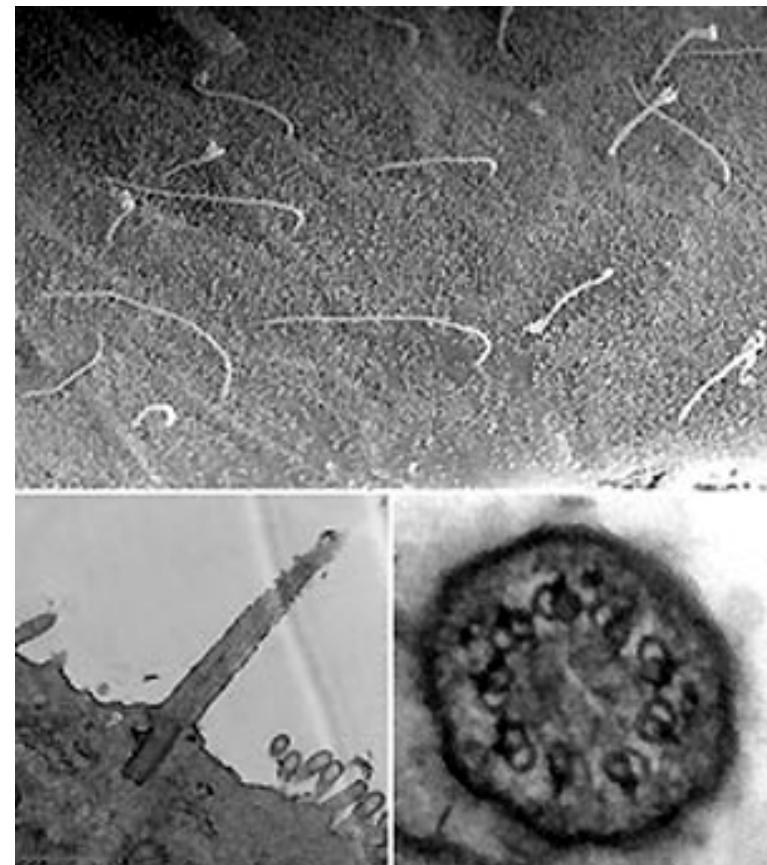
→ PC1-PC2 Komplex ist auf den **primären Zilien** lokalisiert



## Primäre Zilien



Encyclopedia Britannica





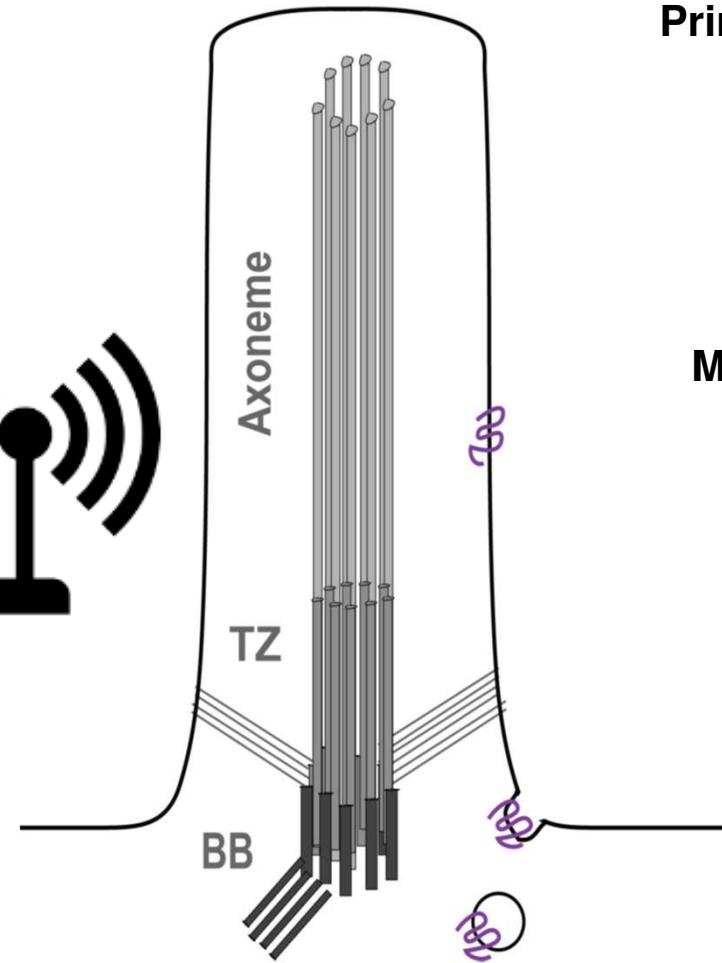
### - Mobile Zilien

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

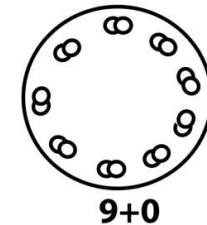


### - Primäre Zilien

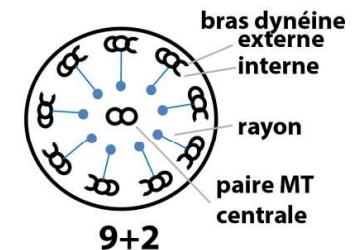
- (keine Mobilität)
- einzeln auf fast allen Zellen vorhanden
- Vielfalt von Funktionen:  
**Signal Übertragung**



Primäres Zilium



Mobiles Zilium

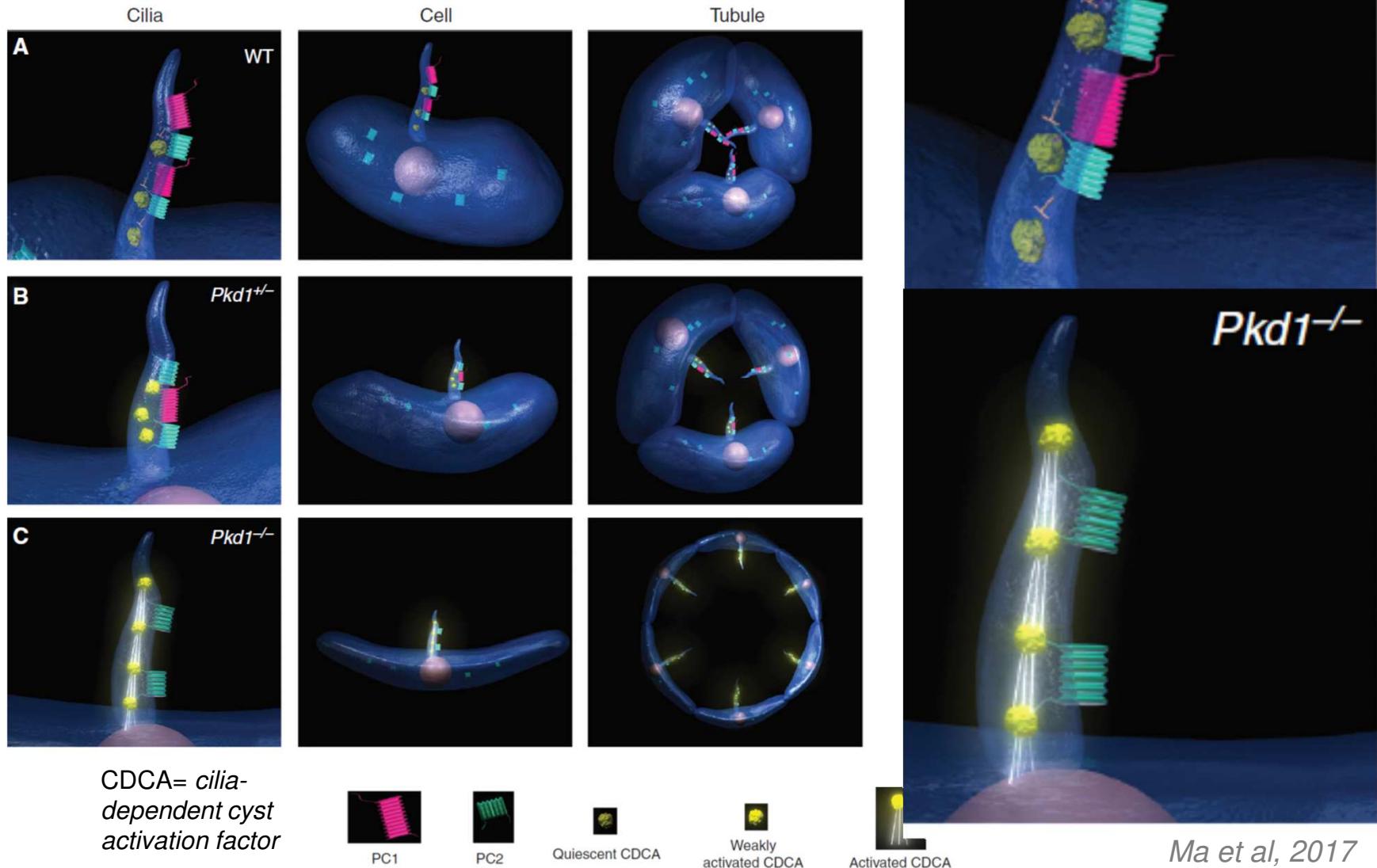




University of  
Zurich UZH

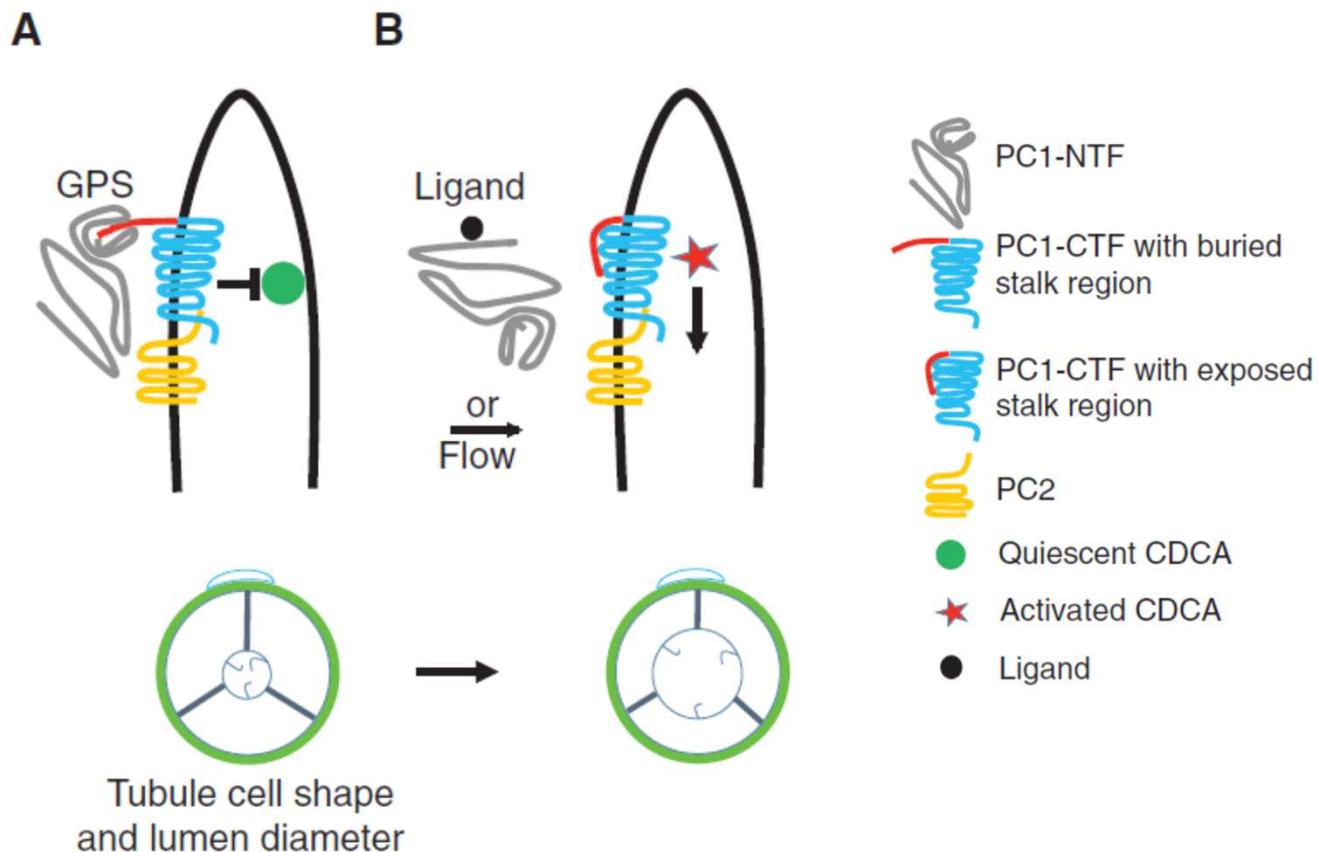
Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

## Funktion des PKD1/PKD2 Komplexes in den peripheren Zilien





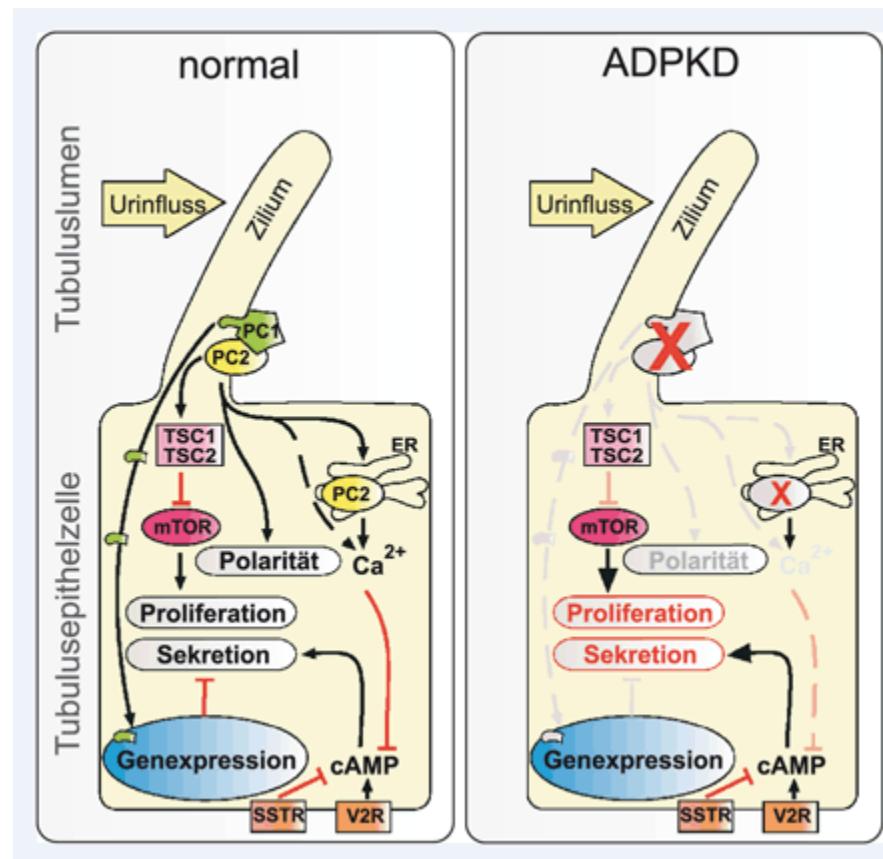
## Funktion des PKD1/PKD2 Komplexes in den primären Zilien





## Kandidaten-Signalwege bei PKD involviert

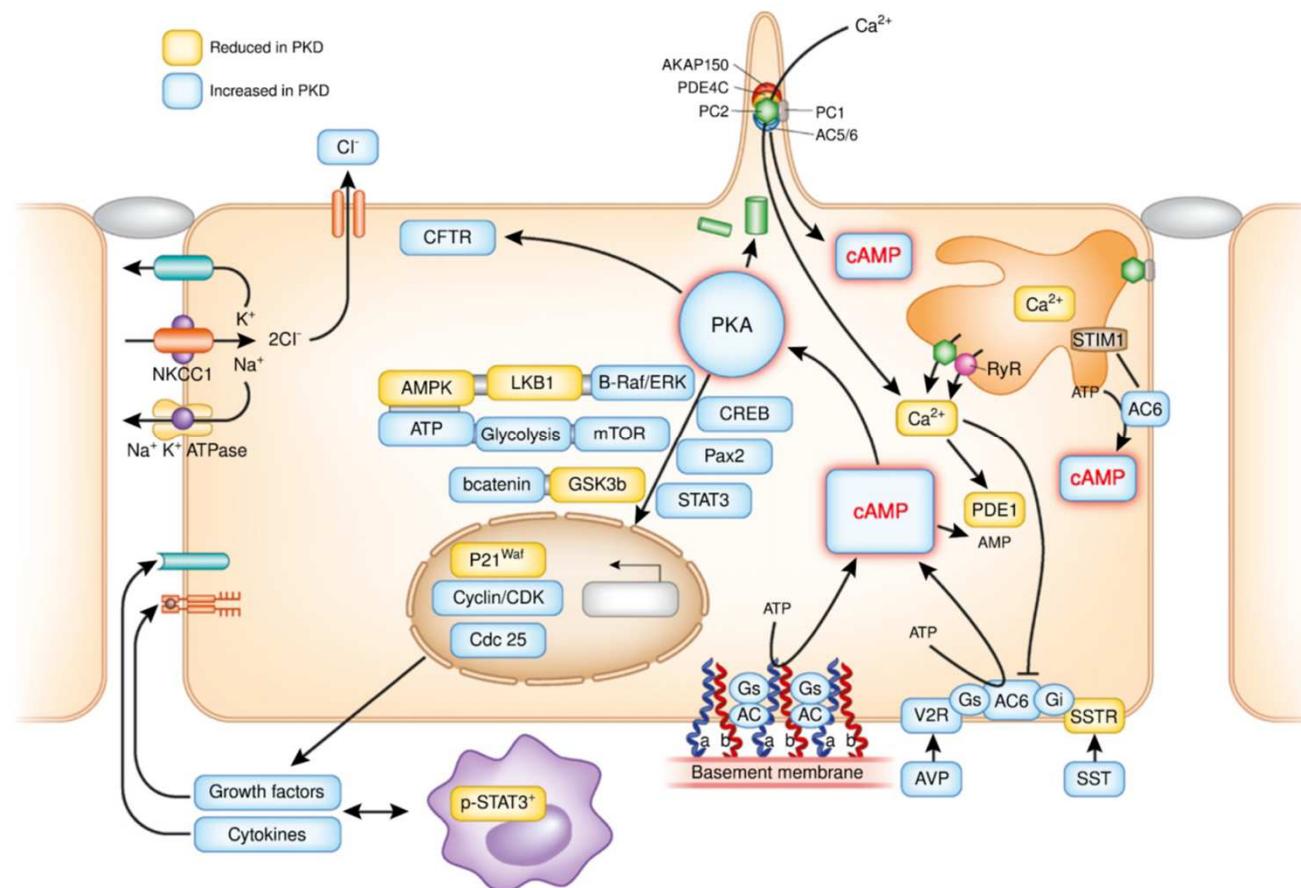
- Sonic Hedgehog
- WNT
- cAMP
- mTOR
- PDFGα
- MAPK/ERK
- Mechanisch – Ca<sup>2+</sup>



Schermer et al, 2010



## cAMP targeting treatments: Tolvaptan



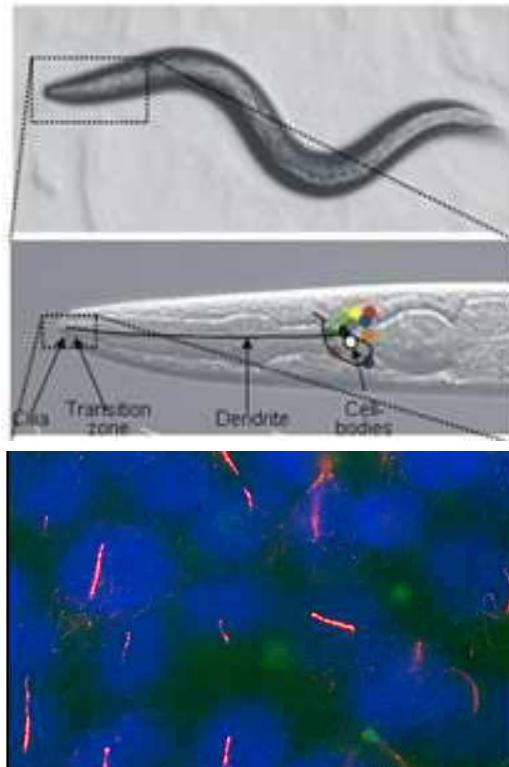
Torres et al, 2014



University of  
Zurich<sup>UZH</sup>

Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

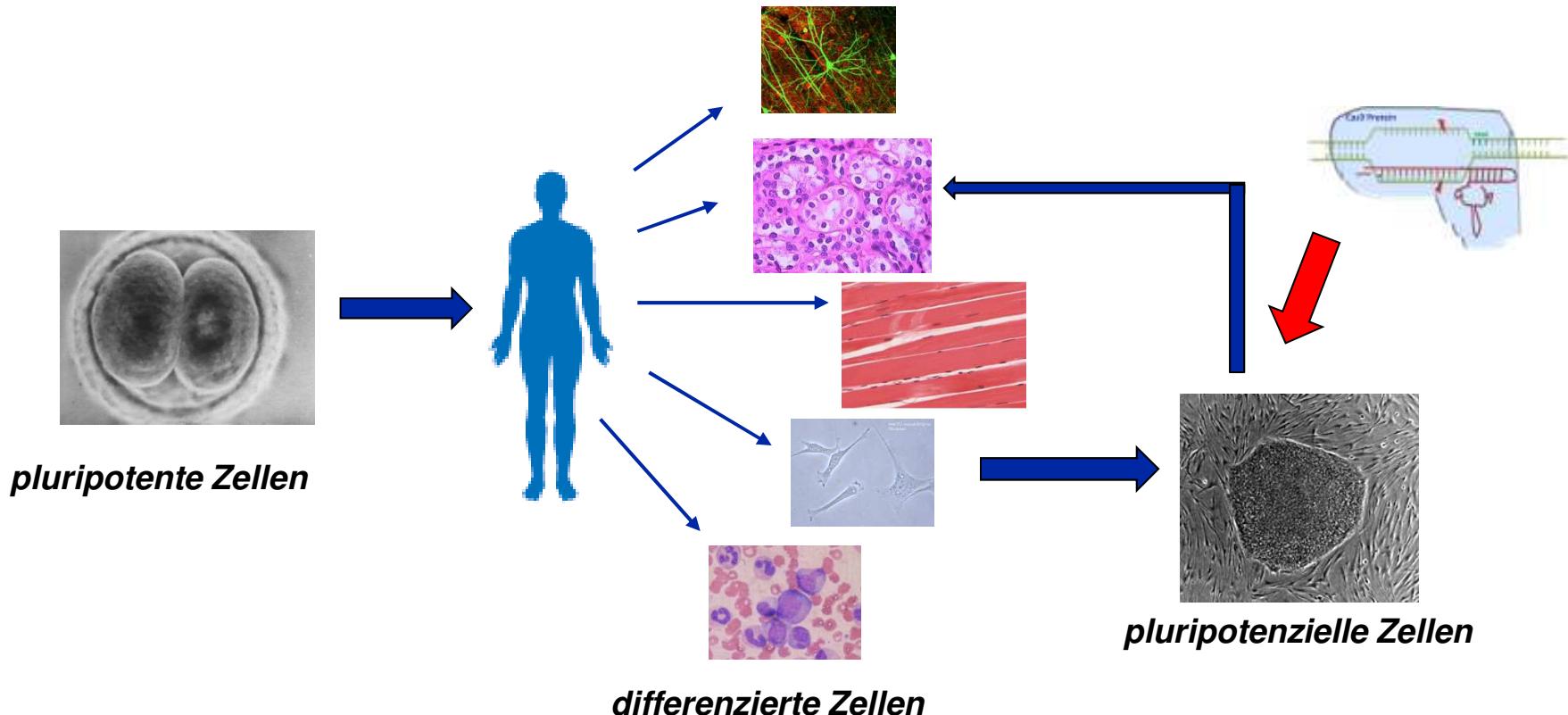
## Modelle für PKD





## Modelle für PKD

- Induzierte pluripotentielle Stammzellen





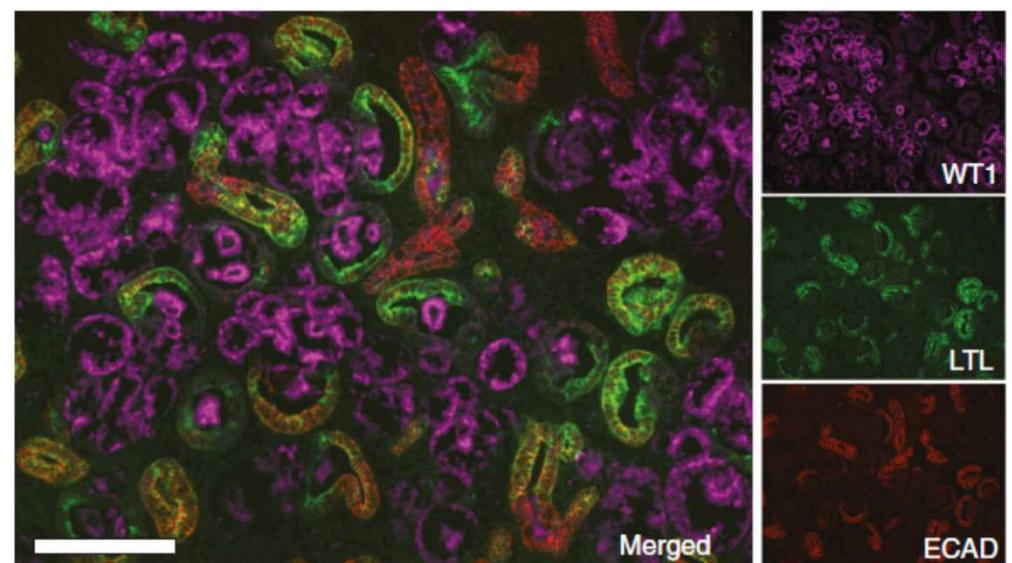
University of  
Zurich<sup>UZH</sup>

Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

## Nieren-Organoide als Modelle



Dixon et al, 2019



Mulder et al, 2019



## Zusammenfassung

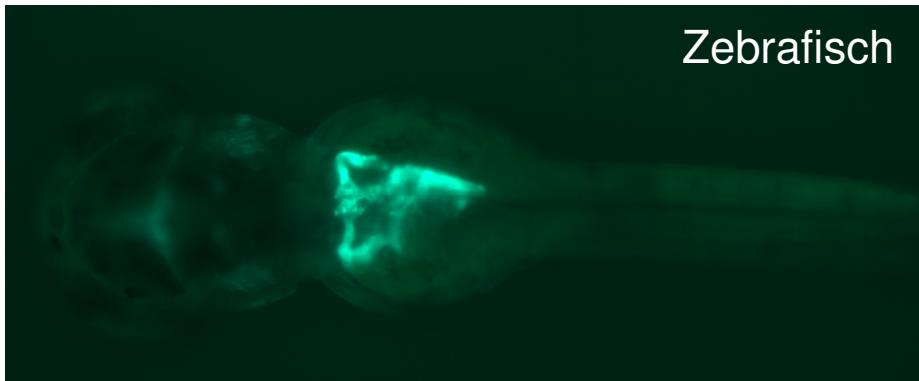
- ✓ PKD ist eine **genetische Erkrankung**
- ✓ **Dominantes** Vererbungsmuster – 50% Wiederholungsrisiko
- ✓ 2 Gene: **PKD1 / PKD2** (+ selten andere)
- ✓ Genotyp / Phänotyp Korrelationen sind erkannt
- ✓ Die genaue Mutation hilft die Prognose einzuschätzen
- ✓ **Genetische Diagnostik ist indiziert:**
  - ✓ 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



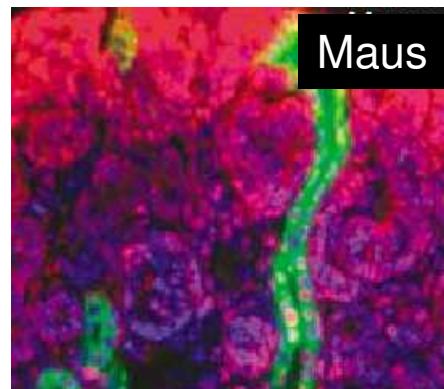
University of  
Zurich<sup>UZH</sup>

Institut für Medizinische Genetik und Institut für Molekularbiologie

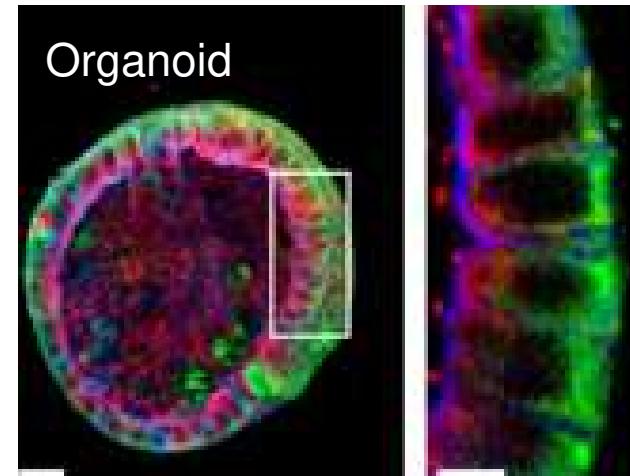
***Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit!***



**Bei Fragen:**  
[bachmann@medgen.uzh.ch](mailto:bachmann@medgen.uzh.ch)



*Starremans et al, 2008*



*Schutgens et al, 2019*