

# Genetik bei Nierenerkrankungen

U. T. Schultheiss<sup>1,2,3</sup>, E. Wohlleber<sup>3</sup>, J. Kohlhas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Genetische Epidemiologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

<sup>2</sup>Klinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

<sup>3</sup>Synlab MVZ Humangenetik Freiburg GmbH, Freiburg

Die Chronische Nierenerkrankung (CKD) entsteht durch verschiedene Prozesse, die die Nierenfunktion beeinträchtigen. Die CKD geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher, die vor allem auf einem hohen kardiovaskulären Risiko beruhen. Dazu gehören ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz. Zudem kann CKD zu Bluthochdruck führen, was wiederum die Belastung des Herz-Kreislauf-Systems erhöht. Etwa 10 % der Erwachsenen in Industrieländern leiden unter einer CKD, wobei genetische Varianten laut familienbasierten und genomweiten Studien das lebenslange Risiko für Nierenerkrankungen beeinflussen. Es wird angenommen, dass 10 % der CKD-Fälle bei Erwachsenen monogene Ursachen haben. Monogene Nierenerkrankungen sind auf eine Vielzahl von Genen zurückzuführen, die krankheitsverursachende ([wahrscheinlich] pathogene) Varianten tragen. Diese genetischen Varianten können auch extrarenale Manifestationen hervorrufen. Das Verständnis dieser Manifestationen eröffnet Möglichkeiten für umfassendere Diagnosen und Behandlungsstrategien. Zu den häufigsten monogenen Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter gehören die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), COL4A-assoziierte Erkrankungen (Alport-Syndrom) und autosomal dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankungen (ADTKD). Fortschritte in der molekulargenetischen Diagnostik ermöglichen eine

präzise Diagnosestellung in frühen Krankheitsstadien oder vor Krankheitsbeginn. Dies ermöglicht personalisierte Therapieansätze, präventive Maßnahmen und ggf. eine Unterstützung der Familienplanung durch den Einsatz von Präimplantationsdiagnostik (PID). Für Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose und deren Partnern kann die PID eine Möglichkeit darstellen, die entsprechende Erkrankung nicht an Kinder weiterzugeben. Die PID hilft hierbei auch, die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen bzw. Fehlgeburten zu reduzieren und somit ggf. die psychische Belastung dieser Paare zu verringern.

## Häufige monogene Nierenerkrankungen beim Erwachsenen

### Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste monogene Nierenerkrankung beim Erwachsenen, die im Verlauf oft über einen rapiden Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zu einem terminalen Nierenversagen führt. Phänotypisch stehen polyzystisch veränderte Nieren im Vordergrund des klinischen Bildes, die sich leicht durch bildgebende Verfahren nachweisen lassen. Symptome treten in der Regel erst im Erwachsenenalter auf, aber die (molekulargenetische) Diagnose (ggf. auch per Ultraschall) kann bereits vor dem 10. Lebensjahr oder sogar pränatal gestellt werden (neonatale Fälle: 0,44/10.000 Lebendgeburten; ► Abb. 1) [1]. Krank-

heitsverursachende ([wahrscheinlich] pathogene) Varianten in den folgenden Genen: *PKD1*, *PKD2*, *GANAB*, *DNAJB11*, *ALG5*, *ALG9* und *IFT140*, konnten bisher als ursächlich für eine ADPKD identifiziert werden [2]. Die Genprodukte der genannten Gene sind alle im Zilien-Zentrosom-Komplex lokalisiert und krankheitsverursachende Varianten in diesen Genen führen zu funktionellen und strukturellen Störungen dieses Komplexes, die sich dann durch eine Zystenbildung manifestieren. In über 90 % der Fälle wird die ADPKD durch krankheitsverursachende Varianten im *PKD1*-Gen (Chromosom 16) oder *PKD2*-Gen (Chromosom 4) verursacht. Betroffene, die krankheitsverursachende Varianten im *PKD1*-Gen haben, zeigen dabei häufig einen schwereren Verlauf im Vergleich zu denen mit Varianten im *PKD2*-Gen. Die genetische Heterogenität und die darauf beruhenden Progressionsmuster Betroffener machen eine frühe molekulargenetische Diagnosestellung für die Patienten-zentrierte Therapie sowie Beratung von Familien essentiell. Die molekulargenetische Diagnostik kann durch betreuende Fachärzte bei Betroffenen oder nach genetischer Beratung prädiktiv z. B. durch den humangenetischen Facharzt initiiert werden [3].

### Alport-Syndrom (AS)

Das Alport-Syndrom (AS) ist beim Erwachsenen eine der häufigsten monogen bedingten glomerulären Nierenerkrankungen (► Abb. 2). Unter dem Begriff der glomerulären Nierenerkrankungen wird ein brei-

tes Spektrum an Nierenerkrankungen subsummiert, die die Glomeruli betreffen. Betroffene Personen können sich z. B. mit nephrotischem/nephritischem Bereich von Proteinurie und (mikroskopischer) Hämaturie präsentieren (u. a. steroidresistenten/sensitiven nephrotischen Syndrom, fokal-segmentaler Glomerulosklerose und AS). Dem AS liegen krankheitsverursachende Varianten in den Genen *COL4A3* (Chromosom 2), *COL4A4* (Chromosom 2) und *COL4A5* (X-Chromosom) zugrunde [4]. Die klinische Ausprägung ist sehr variabel und u. a. stark abhängig davon, ob ein autosomal rezessives (ARAS: mit zwei trans-konfigurierten krankheitsverursachenden Varianten), ein autosomal dominantes (ADAS: nur eine heterozygote krankheitsverursachende Variante) oder ein X-chromosomales AS (XLAS: *COL4A5*) bei Männern oder Frauen vorliegt. Betroffene mit ARAS entwickeln eine signifikante Proteinurie im späten Kindesalter oder in der frühen Adoleszenz und terminales Nierenversagen vor dem 30. Lebensjahr. Betroffene mit ADAS haben einen variablen Krankheitsbeginn mit konsekutiv variabler Entwicklung eines terminalen Nierenversagens. Männliche Betroffene mit XLAS entwickeln bereits im Kindesalter erste Symptome (Hämaturie, Proteinurie) und werden im Schnitt mit 25 Jahren terminal niereninsuffizient, während (heterozygote) betroffene Frauen – je nach Muster der X-Inaktivierung – symptomlos bleiben können. Pathogene *COL4A3*- und *COL4A5*-Varianten sind auch eine der häufigsten genetischen Ursachen für eine fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) und Träger einer Variante in den oben genannten Genen können klinisch durch eine nephrotische Proteinurie auffällig werden, im Unterschied zu einer sonst häufig nephritischen Ausprägung beim klassischen AS [5].






Niere	Endothel	Herz	Gefäße	Andere Organe
				
Zysten Schmerzen Zystinfektionen Terminale Niereninsuffizienz	Endotheldysfunktion Vasokonstriktion Remodelling Hypertension	Herzklappendysfunktion Linksventrikuläre Hypertrophie Ischämische Kardiomyopathie	Aneurysma Dissektion Vaskuläre Anomalien	Zysten

Abb. 1: Manifestationen der ADPKD.


Niere	Endothel	Ohr	Auge	Ösophagus	Gefäße
					
Hämaturie Proteinurie Terminale Niereninsuffizienz	Endotheldysfunktion Vasokonstriktion Remodelling Hypertension	Schwerhörigkeit vor allem Hochton	Lentikonus Retinopathie Ausdünnen der Retina	Diffuse Leiomyomatose	Aorten-Aneurysma thorakal und abdominal

Abb. 2: Manifestationen des Alport-Syndroms.

### Autosomal Dominante Tubulointerstitielle Nierenerkrankung (ADTKD)

Betroffene mit ADTKD entwickeln eine fortschreitende Niereninsuffizienz die häufig von nur allgemeinen Symptomen begleitet wird [6]. Anders als bei der ADPKD ist das klinische Bild der Betroffenen divers und der Progress der Nierenerkrankung sehr unterschiedlich, was die klinische Diagnose erschwert. Gängige Urinalysen zeigen in der Regel nur geringe Proteinurie und Erythrozyturie, während ein aktives Sediment fehlt. Sonographisch sind unspezifische Anzeichen einer Nierenschädigung typisch. Renale Zysten können vorhanden sein oder fehlen. Klinisch, labormedizinisch und histologisch gibt es keine klaren Unterscheidungsmerkmale von polygenen Nierenerkrankungen [7]. Da die Krankheit genetisch bedingt ist, spielt die Familienanamnese eine wichtige Rolle bei der Diagnose. Bei Verdacht auf ADTKD ist aufgrund der unspezifischen Symptome daher vor allem der molekulargenetischen Diagnostik ein hoher

Stellenwert beizumessen. Der ADTKD können krankheitsverursachende Varianten in einer Vielzahl von Genen zugrunde liegen, wobei die bisher größte Anzahl an pathogenen Varianten in *UMOD*, *MUC1*, *REN*, und *HNF1B* identifiziert werden konnte.

### Extrarenale Manifestationen der häufigsten monogen-bedingten Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter

Monogene Nierenerkrankungen resultieren aus krankheitsverursachenden (= [wahrscheinlich] pathogenen) Varianten in einer Vielzahl an potenziellen Genen (s. o.). Die Auswirkungen dieser genetischen Varianten erstrecken sich jedoch weit über die Nieren hinaus und führen zu einem vielfältigen Spektrum an extrarenalen Manifestationen. Das Wissen um extrarenale Manifestation von Nierenerkrankungen eröffnet Wege für eine ganzheitliche Diagnostik, Behandlungsstrategien und verbesserte interdisziplinäre Patientenversorgung (► Abb. 3, S. 28). Extrarenale Mani-

festationen der häufigsten monogen bedingten Nierenerkrankungen beim Erwachsenen sind im Folgenden erläutert.

### ADPKD

Häufige extrarenale Manifestationen (► Abb. 1, S. 27) bei Betroffenen mit krankheitsverursachenden Varianten in ADPKD assoziierten Genen sind Leberzysten (bis zu 80 %) und eine arterielle Hypertonie, die häufig schon vor dem 40. Lebensjahr beginnt. Seltener klinische Ausprägungen umfassen Zystenbildung in anderen Organen (z. B. Pankreas, Samenbläschen) sowie Aneurysmata, vor allem intrakraniell, und eine linksventrikuläre Hypertrophie [3].

### Alport-Syndrom (AS)

Wiederum basierend auf dem mutierten Gen gestalten sich die extrarenalen Manifestationen (► Abb. 2, S. 27) von Betroffenen mit AS [5]. Beim ARAS entwickeln Betroffene zum Großteil eine (Hochton-)Schwerhörigkeit, seltener eine Beteiligung der Augen (Lenticonus, Linsentrübung, Katarakt, Myopie, Korneaerosionen). Betroffene mit ADAS entwickeln zeitlich und klinisch einen sehr variablen Verlauf und können auch lebenslang asymptomatisch bleiben (bis auf eine etwaige Hämaturie). Zu den extrarenalen Manifestationen zählen eine (Hochton-)Schwerhörigkeit und eine Hypertonie. Betroffene mit XLAS entwickeln ebenfalls häufig eine Schwerhörigkeit (55 % aller männlichen Betroffenen, 45 % aller weiblichen Betroffenen). Auch eine Augenauffektion ähnlich dem ARAS ist beschrieben. Die phänotypische Ausprägung bei weiblichen Trägerinnen einer pathogenen Variante bei X-chromosomal vererbten Erkrankungen ist abhängig vom Grad der X-Inaktivierung [8]. Somit sind viele Frauen nicht nur asymptomatische Trägerinnen einer pathogenen Variante, sondern auch z. T. schwer von einem AS betroffen und kön-

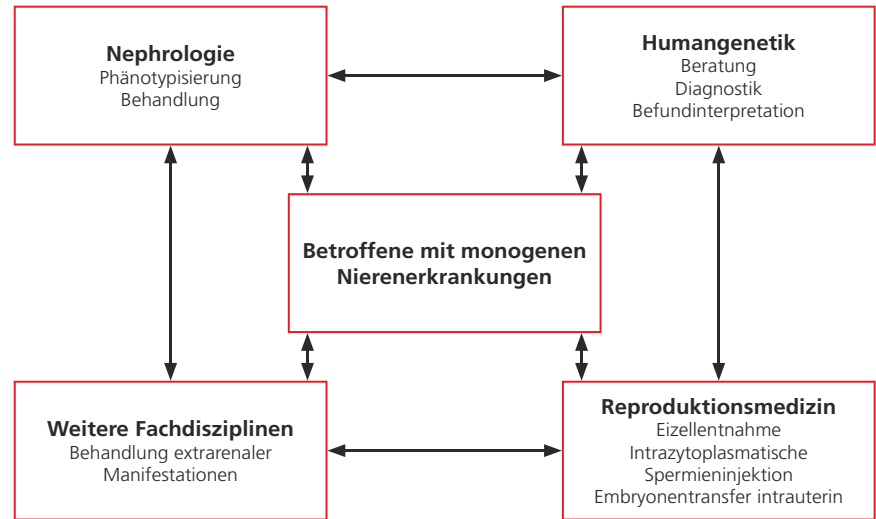


Abb. 3: Interdisziplinarität als wichtiges Element bei der Betreuung Betroffener mit monogenen Nierenerkrankungen.

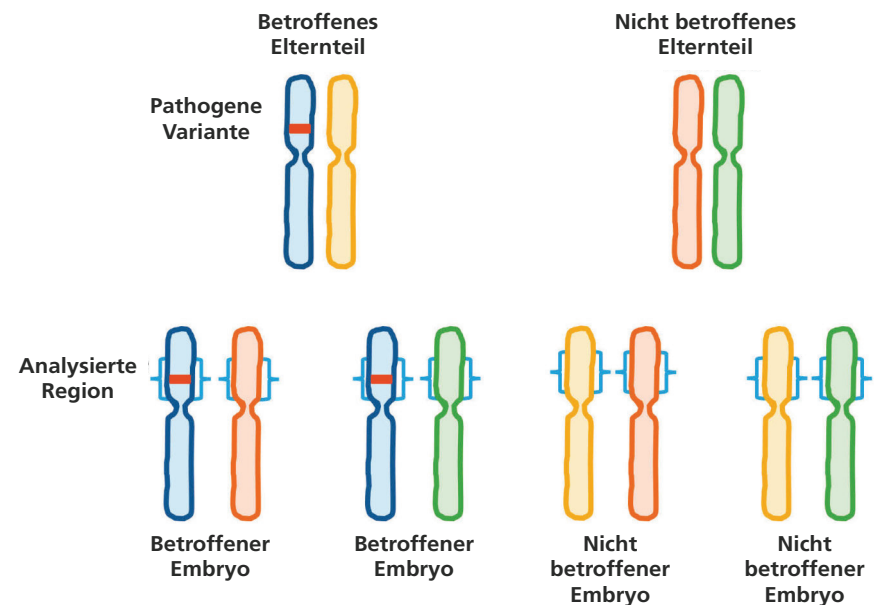


Abb. 4: Karyomapping am Beispiel einer autosomal-dominanten Erkrankung (Bsp.: ADPKD, modif. nach [1]).

Beim Karyomapping werden Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl.: *single nucleotide polymorphisms*, Abkz.: SNPs) zur Identifikation der chromosomalen Herkunft und indirekt der Detektion der pathogenen Variante genutzt. Aufgrund der Fülle an SNPs, die sich in der Nähe von Genen befinden, können die Allele identifiziert werden, welche die pathogenen Varianten tragen. Der universelle Ansatz des Karyomappings macht es möglich, für nahezu jedes relevante Gen ein Untersuchungssystem aufzubauen, und macht es in aller Regel obsolet, spezielle polymorphe DNA-Marker für die Untersuchung einzelner Familien zu etablieren.

nen eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln.

### ADTKD

Die klinische Ausprägung der extrarenalen Manifestationen bei

ADTKD ist abhängig vom Gen, in dem eine pathogene Variante detektiert wird. Insgesamt ist die klinische Manifestation jedoch variabel und unspezifisch, so dass auch der Nachweis der aufgeführten ex-

trarenalen Manifestationen den Kliniker nicht unbedingt auf die richtige Diagnose bringt. Für Betroffenen mit krankheitsverursachenden Varianten in *MUC1* werden das mögliche Vorkommen von Gichtanfällen oder Hyperurikämie sowie eine Anämie beschrieben, wobei der Phänotyp sehr variabel sein kann [9]. Jedoch ist die Gicht/Hyperurikämie vor allem auch ein wichtiger Baustein bei der Verdachtsdiagnose einer *UMOD*-bedingten ADTKD [10]. Für das Gen *REN* sind das Vorkommen einer frühkindlichen Anämie und Hypotonie sowie eine Hyperkaliämie charakteristisch [11]. Das Gen *HNF1B* ist primär aus dem Bereich des *maturity onset diabetes of the young* (MODY) bekannt und kann auch zu urogenitalen Malformationen bei Betroffenen führen sowie zu Gicht/Hyperurikämie [12].

### Präimplantationsdiagnostik bei monogen bedingten Nierenerkrankungen

#### Was ist PID?

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) wurde das erste Mal 1995 in den Niederlanden durchgeführt [13]. PID beinhaltet die Untersuchung von Embryonen, die durch *In-vitro*-Fertilisation (IVF) entstanden sind, auf monogene Erkrankungen [14]. Das Ziel einer PID ist es, Embryonen zu identifizieren, die frei von einer pro Paar vordefinierten monogenen oder chromosomalen Veränderung sind, die zu der familiären Erkrankung bei den Nachkommen führt. Für die Durchführung einer PID ist die Kenntnis über die genetische Ursache der familiären Erkrankung einschließlich der spezifischen pathogenen Variante(n) des betroffenen Gens unerlässlich. In Deutschland ist zudem eine Zustimmung durch die zugehörige Ethikkommission notwendig. Zunächst werden Eizellen der Frau entnommen und im Anschluss durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

## Zusammenfassung

Die Chronischen Nierenerkrankungen (CKD) resultieren aus einer Vielzahl von Prozessen, die die Fähigkeit der Niere beeinträchtigen, ihre Funktionen zu erfüllen. Bis zu 10 % aller Erwachsener in Industrieländern leiden unter einer CKD mit steigender Tendenz [20]. Familienbasierte und genomweite Studien legen nahe, dass genetische Varianten das lebenslange Risiko einer Person für die Entwicklung einer Nierenerkrankung erheblich beeinflussen, wobei man hier zwischen monogen- und polygen-bedingten Erkrankungen unterscheiden muss [21, 22]. Man geht davon aus, dass 10 % aller Erwachsenen in Ländern mit hohem Einkommen, die an einer CKD leiden, eine monogene Ursache für Ihre Nierenerkrankung aufweisen [23]. Monogene Nierenerkrankungen resultieren aus einer Vielzahl potenzieller Gene, die krankheitsverursachende (= [wahrscheinlich] pathogene) Varianten tragen. Die Auswirkungen dieser genetischen Varianten erstrecken sich jedoch weit über die Nieren hinaus und führen zu einem vielfältigen Spektrum extrarenaler Manifestationen. Das Wissen um extrarenale Manifestation von Nierenerkrankungen eröffnet Wege für ganzheitliche Diagnostik, Behandlungsstrategien und verbesserte interdisziplinäre Patientenversorgung. Die häufigsten monogenen Nierenerkrankungen beim Erwachsenen sind die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), die *COL4A*-assoziierten Erkrankungen (Alport-Syndrom) und die autosomal-dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankungen (ADTKD). Fortschritte in der molekulargenetischen Diagnostik ermöglichen die präzise Diagnosestellung bei allen diesen Erkrankungen schon in frühen Krankheitsstadien oder auch vor Krankheitsbeginn. Dies ermöglicht nicht nur einen personalisierten Therapieansatz und den Einsatz präventiver Therapien, sondern auch die Früherkennung bei Familienangehörigen sowie den Einsatz von Pränataldiagnostik oder Präimplantationsdiagnostik (PID) bei der Familienplanung.

**Schlüsselwörter:** monogene Nierenerkrankungen – ADPKD – ADTKD – Alport-Syndrom – Präimplantationsdiagnostik

befruchtet [14]. Sobald sich der Embryo im Blastozystenstadium befindet, werden wenige Trophektodermzellen des Embryos entnommen und auf die bekannte(n) pathogene(n) Variante(n) untersucht. Nur Embryonen, die die zur Krankheitsmanifestation notwendige(n) Mutation(en) nicht aufweisen, werden in die Gebärmutter transferiert. Häufig wird zur Durchführung der PID eine spezifische Technik, das sogenannte Karyomapping, verwendet (► Abb. 4). Nach der Untersuchung wird ein Embryo, der von der Erkrankung nicht betroffen ist, in die werdende Mutter transferiert

[15]. Verbleibende nicht betroffene Embryonen können kryokonserviert für zukünftige Schwangerschaften des Paares aufbewahrt werden. Die PID wurde bisher bei weit über 500 genetisch bedingten Erkrankungen angewendet [16, 17], in den letzten Jahren auch zunehmend für Erkrankungen mit Manifestationsbeginn im Erwachsenenalter und Erkrankungen mit reduzierter Penetranz [18]. So ist es auch mittlerweile möglich, betroffenen Paaren mit hohem Risiko für Nachwuchs mit einer monogen bedingten Nierenerkrankung mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter, PID anzubieten [19].

## Summary

Genetics in kidney diseases

U. T. Schultheiss, E. Wohlleber, J. Kohlhasse

Chronic Kidney Disease (CKD) results from a variety of processes that impair the kidney's ability to fulfill its functions. Up to 10 % of adults in industrialized countries suffer from CKD, with an increasing trend [20]. Family-based and genome-wide studies suggest that genetic variants significantly influence a person's lifelong risk of developing kidney disease, with a distinction being made between monogenic and polygenic diseases [21, 22]. It is estimated that 10 % of adults in high-income countries with CKD have a monogenic cause for their kidney disease [23]. Monogenic kidney diseases stem from various potential genes carrying disease causing (pathogenic or likely pathogenic) variants. However, the impacts of these genetic variants extend far beyond the kidneys, leading to a diverse spectrum of extrarenal manifestations. Understanding extrarenal manifestations of kidney diseases opens avenues for more comprehensive diagnostics, treatment strategies, and improved interdisciplinary patient care. The most common monogenic kidney diseases in adults include autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), *COL4A*-associated disorders (Alport Syndrome), and autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases (ADTKD). Advances in molecular genetic diagnostics allow precise diagnosis in early disease stages or even before the onset of the disease. This not only enables a personalized therapeutic approach and the use of preventive therapies but also facilitates the use of prenatal diagnosis (PND) or preimplantation genetic diagnosis (PGD) in family planning.

**Keywords:** monogenic kidney diseases – ADPKD – ADTKD – Alport syndrome – pre-implantation diagnostics

## Fazit

Die häufigsten monogenen Nierenerkrankungen beim Erwachsenen, die zu einem terminalen Nierenversagen mit hoher Morbidität und Mortalität führen, sind die ADPKD, das AS und ADTKD. Diese Erkrankungen basieren auf vielen genetische Ursachen und zeigen variable klinische Phänotypen. Extrarenale Manifestationen, wie Leberzysten und Hypertonie bei ADPKD oder Hörbeeinträchtigungen beim AS, erfordern eine umfassende, individualisierte Patientenbetreuung, und zeigen den hohen Leidensdruck Betroffener. Die molekulargenetische Diagnostik spielt eine entscheidende Rolle, um präzise Diagnosen zu stellen und personalisierte Therapiean-

sätze zu entwickeln. Die PID bietet einen proaktiven Ansatz in der Familienplanung bei monogen bedingten Nierenerkrankungen und ermöglicht Paaren, vererbare Nierenerkrankungen nicht weiterzugeben.

### Literatur:

1. Thompson WS et al. State of the Science and Ethical Considerations for Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Cystic Kidney Diseases and Ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35(2): 235–48
2. Senum SR et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet* 2022; 109(1): 136–56
3. Cornec-Le Gall E, Alam A and RD. Perrone. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019; 393(10174): 919–35

4. Savage J and Harraka P. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3-COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions: A Review. *Am J Kidney Dis* 2021; 78(6): 857–64
5. Savage J et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(1): 143–54
6. Devuyst O et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 60
- 7.–23. online

**Vollständige Literatur:**



**Förderung:** Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Forschungs- und Förderkonzeptes e:Med (01ZX1912B).

### Interessenkonflikt:

Alle Autor:innen erklären, dass bei der Erstellung des Beitrages keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

### Korrespondenzadressen:

PD Dr. Ulla T. Schultheiss  
Synlab MVZ Humangenetik Freiburg GmbH  
Heinrich-von-Stephan Str. 5  
79100 Freiburg  
Tel.: +49-(0)761-896454-0  
ulla.schultheiss@synlab.com

Institut für Genetische Epidemiologie und Klinik für Innere Medizin IV Nephrologie und Allgemeinmedizin Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Str. 49  
79106 Freiburg  
Tel.: +49-(0)761-270-78210  
ulla.schultheiss@uniklinik-freiburg.de

PD Dr. Ulla T. Schultheiss

