medgen 2018 · 30:448–460
<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0226-y>
 Online publiziert: 19. Dezember 2018
 © Der/die Autor(en) 2018

Anne Kosfeld¹ · Helge Martens¹ · Imke Hennies² · Dieter Haffner² ·
 Ruthild G. Weber¹

¹ Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

² Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Kongenitale Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)

Die Entwicklung der Nieren und ableitenden Harnwege ist ein hochkomplexer Prozess, der bei Störungen zu einem Spektrum von Fehlbildungen führt, das als Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) bezeichnet wird. Dementsprechend verwundert es nicht, dass es eine große Anzahl von Nierenentwicklungsgenen gibt, deren Veränderungen zu CAKUT führen können. Die

Anwendung von exom- und genomweiten Screeningverfahren hat in den letzten Jahren beträchtlich dazu beigetragen, die genetischen CAKUT-Ursachen weiter aufzuklären. Dennoch stehen wir erst am Anfang dieses Erkenntnisprozesses.

Die CAKUT-Phänotypen: Entstehung, Häufigkeit, Diagnostik, Therapie, Verlauf

Die verschiedenen CAKUT-Phänotypen entstehen in unterschiedlichen Stadien der Nierenentwicklung. Die Entwicklungsstadien der endgültigen Niere (Metanephros) sind (i) die Induktion der Ureterknospe aus dem Wolff'schen

Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung einzelner CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)-Phänotypen. In schwarzer Schrift sind ungefähre Häufigkeiten bei Neugeborenen nach Stein et al. [80], für die Nierenhypoplasie bei Autopsiefällen nach Schärer [72] und für die Nierendysplasie bei Neugeborenen nach Caiulo et al. [9] angegeben. Häufig treten die unterschiedlichen Anomalien kombiniert auf. Der Schweregrad kann stark variieren

Abb. 2 ▲ Verschiedene CAKUT-Phänotypen in der radiologischen Diagnostik.

a MCDK links (Sonographie).

b HTS °III–IV bei UPJO rechts (Sonographie).

c Harnblase im Längsschnitt mit retrovesikalem Megaureter rechts (Sonographie).

d, e Normale Niere links und hypodysplastische Niere rechts des gleichen Patienten (Sonographie).

f Nierenagenesie links und Malrotation mit Hydronephrose rechts (MRT).

g VUR °IV rechts und elongierter Ureter ohne Kelchsystem bei MCDK links (MCU).

h Beidseitiger VUR °IV mit Urethralklappen (**Pfeil**), MCU.

i Fixierte UPJO rechts (Nierenfunktionsszintigraphie).

B Blase, **CAKUT** Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, **D** Darm, **HTS** Harntransportstörungen, **L** Leber, **MCDK** multizystisch-dysplastische Niere, **MCU** Miktionszystourethrographie, **MRT** Magnetresonanztomographie, **N** Niere, **Nb** Nierenbecken, **Ua** Urethra, **UPJO** ureteropelvine Stenose, **Ut** Ureter, **VUR** vesikoureteraler Reflux, **Zy** Zyste

Gang und dessen Interaktion mit dem metanephrogenen Mesenchym, (ii) das Wachstum dieser Strukturen, (iii) die Nephrogenese an den Spitzen der sich verzweigenden Ureterknospe sowie (iv) die Nephronstrukturierung in Glomerulus und unterschiedliche Tubulussegmente [73]. Durch eine Störung der Ureterknospeninduktion kann es zu einer fehlenden Niere (Nierenagenesie) oder zu einer Dopplungsfehlbildung von Niere und Ureter kommen. Ist das Wachstum von Ureter und metanephrogenem Mesenchym gestört, kann sich eine Nierenhypoplasie (verkleinerte Niere mit verminderter Anzahl an normalen Nephronen) entwickeln. Eine Nierendysplasie, bei der die Niere abnormale Strukturen wie undifferenziertes Gewebe und/oder Zysten enthält, resultiert aus einer Störung bei der Nephrogenese, wobei die multizystisch-dysplastische Niere (MCDK, funktionslose Niere mit großzystischer Malformation) eine besonders ausgeprägte Form und die Nierenhypodysplasie eine häufige Mischform darstellt. Weitere CAKUT-Phänotypen umfassen Verschmelzungs- und Lageanomalien der Nieren, wie die Hufeisenniere und Nierenektomie, sowie obstruktive Uropathien, wie die ureteropelvine Stenose (UPJO), Uretermündungsstenose (UVJO) mit primärem Megaureter und Harnröhrenklappen (PUV) mit sekundären Megaureteren, und den vesikoureteralen Reflux (VUR), die mit einer Hydronephrose einhergehen können (■ Abb. 1; [26, 73, 80]).

Alle CAKUT Anomalien zusammen haben eine Prävalenz in der Größenordnung von 3–9 pro 1000 Lebendgeburten [60, 61, 81] und machen etwa 15–30 % aller pränatal diagnostizierten Fehlbildungen aus [17, 61, 73, 86]. Dabei sind schwerwiegende beidseitige CAKUT-Phänotypen bei Neugeborenen seltener, weil betroffene Feten (z. B. mit bilateraler Nierenagenesie oder MCDK) intrauterin versterben können. Phänotypen hingegen, die die intrauterine Entwicklung nicht wesentlich beeinflussen, weil sie asymptomatisch bleiben (z. B. Doppelmanlage, Hufeisenniere, unilaterale CAKUT-Formen), kommen bei Neugeborenen häufiger vor (■ Abb. 1; [26, 80]). Oftmals treten bei CAKUT-Patienten verschie-

medgen 2018 · 30:448–460 <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0226-y>
© Der/die Autor(en) 2018

A. Kosfeld · H. Martens · I. Hennies · D. Haffner · R. G. Weber

Kongenitale Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)

Zusammenfassung

Der Begriff CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) bezeichnet diverse angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Da alle CAKUT-Phänotypen zusammengenommen etwa 15–30 % aller pränatal diagnostizierten Fehlbildungen ausmachen und etwa 40 % der Fälle mit terminalem Nierenversagen bei Kindern und Jugendlichen verursachen, sind diese Anomalien epidemiologisch hochrelevant. Die Diagnosestellung erfolgt mit radiologischen Verfahren, insbesondere mit Ultraschall, wobei bei vielen Patienten eine Kombination verschiedener CAKUT-Phänotypen nachgewiesen wird. CAKUT tritt zu etwa 85 % sporadisch auf, zu etwa 15 % familiär. Das Vererbungsmuster ist häufig dominant, kann aber auch rezessiv sein. CAKUT kann isoliert auftreten, aber auch als Teil einer syndromalen Erkrankung. Variable Expressivität und inkomplette Penetranz sind bei CAKUT häufig. CAKUT ist genetisch sehr heterogen. Im Mausmodell wurden bislang über 180 CAKUT-assoziierte Gene

beschrieben. Da Mutationen in den etwa 50 bisher bekannten humanen CAKUT-Genen nur ca. 20 % der CAKUT-Fälle erklären und sich verschiedene chromosomale Aberrationen wie Mikrodeletionen in weiteren ca. 15 % der Patienten insbesondere mit syndromalen CAKUT finden, sind exom-/genomweite Screeningverfahren für die Aufklärung genetischer CAKUT-Ursachen besonders geeignet. Bei sporadischen Fällen ist eine Trio-basierte Analyse der Exome/Genome von Patienten-Eltern-Trios zur Identifizierung von De-novo-Aberrationen und biallelischen Varianten vielversprechend. Eine Abklärung der genetischen Ursache ist für die Präzisierung von Wiederholungsrisiken sowie eine gezielte Untersuchung von CAKUT-Patienten im Hinblick auf extrarenale Phänotypen von klinischer Bedeutung.

Schlüsselwörter

Nephrologie · Diagnostik · Genetische Heterogenität · Exom-/genomweite Screeningverfahren · Extrarenale Phänotypen

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)

Abstract

The term CAKUT comprises various congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Taken together, CAKUT phenotypes account for approximately 15–30% of all prenatally detected congenital malformations, and cause around 40% of cases with end-stage kidney disease in children and adolescents; thus, these anomalies are of great epidemiological relevance. Diagnosis is made using radiological techniques, in particular ultrasound, which establishes a combination of various CAKUT phenotypes in many patients. CAKUT occur sporadically in around 85% of patients, whereas around 15% of cases are familial. The inheritance pattern is frequently dominant, but it can also be recessive. CAKUT can occur as an isolated malformation or as part of a syndromic disorder. Variable expressivity and incomplete penetrance are frequent in CAKUT. CAKUT are genetically highly heterogeneous. Using mouse models, more than 180 CAKUT-associated genes have been described to

date. As mutations in the approximately 50 human CAKUT genes known so far account for only around 20% of cases, and various chromosomal aberrations such as microdeletions are causative in another approximately 15% of patients, particularly in those with syndromic CAKUT, exome- and genome-wide screening methods are especially suitable for identifying the genetic causes of CAKUT. In sporadic cases, trio-based analysis of exomes/genomes of patient-parent trios to detect *de novo* aberrations and biallelic genomic variants seems particularly promising. It is of clinical significance to resolve the genetic causes of CAKUT to predict the risk of recurrence and to guide evaluation of CAKUT patients with regard to extrarenal phenotypes.

Keywords

Nephrology · Diagnostics · Genetic heterogeneity · Exome-/genome-wide screening methods · Extrarenal phenotypes

Tab. 1 Humane Gene, deren Veränderung in ≥ 3 Familien mit CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) assoziiert wurde

Gen (HGNC)	Protein (HGNC)	OMIM	Phänotyp	Vererbung	Literatur
<i>ACE</i>	Angiotensin I converting enzyme	106180	Renale tubuläre Dysgenese	AR	Gribouval et al. [22] Gribouval et al. [23]
<i>AGT</i>	Angiotensinogen	106150	Renale tubuläre Dysgenese	AR	Gribouval et al. [22] Gribouval et al. [23]
<i>AGTR1</i>	Angiotensin II receptor type 1	106165	Renale tubuläre Dysgenese	AR	Gribouval et al. [22] Gribouval et al. [23]
<i>ANOS1</i>	Anosmin 1	300836	Kallmann-Syndrom, nicht syndromale Nierenagenese	XL	Hardelin et al. [28] Heidet et al. [31]
<i>BICC1</i>	BicC family RNA binding protein 1	614295	CAKUT	AD	Kraus et al. [47] Heidet et al. [31]
<i>BMP4</i>	Bone morphogenetic protein 4	112262	CAKUT	AD	Weber et al. [93] Tabatabaieifar et al. [83]
<i>CDC5L</i>	Cell division cycle 5 like	602868	CAKUT	AD	Groenen et al. [24] Hwang et al. [35] Heidet et al. [31]
<i>CHD1L</i>	Chromodomain helicase DNA binding protein 1 like	613039	CAKUT	AD	Brockschmidt et al. [7] Hwang et al. [35] Nicolaou et al. [59] Heidet et al. [31]
<i>CRKL</i>	CRK like proto-oncogene, adaptor protein	602007	CAKUT	AD	Lopez-Rivera et al. [52]
<i>DSTYK</i>	Dual serine/threonine and tyrosi- ne protein kinase	612666	CAKUT	AD	Sanna-Cherchi et al. [68] Wu et al. [95]
<i>EYA1</i>	EYA transcriptional coactivator and phosphatase 1	601653	Branchiootorenales Syndrom	AD	Abdelhak et al. [1] Hwang et al. [35] Heidet et al. [31]
<i>FAT4</i>	FAT atypical cadherin 4	612411	Van Maldergem syndrome 2, CAKUT	AR/AD	Nicolaou et al. [59] Van der Ven et al. [85]
<i>FOXP1</i>	Forkhead box P1	605515	Syndromale CAKUT	AD	Bekheirnia et al. [5]
<i>FRAS1</i>	Fraser extracellular matrix com- plex subunit 1	607830	Fraser-Syndrom 1, nicht syndromale CAKUT	AR/AD	McGregor et al. [55] Saisawat et al. [65] Kohl et al. [42]
<i>FREM1</i>	FRAS1 related extracellular matrix protein 1	608944	Bifide Nase mit/ohne anorektale und renale Anomalien, nicht syndromale CAKUT	AR	Alazami et al. [4] Kohl et al. [42]
<i>FREM2</i>	FRAS1 related extracellular matrix protein 2	608945	Fraser-Syndrom 2, nicht syndromale CAKUT	AR/AD	Jadeja et al. [37] Saisawat et al. [65] Kohl et al. [42]
<i>GATA3</i>	GATA binding protein 3	131320	Hypoparathyreoidismus, Schwerhörigkeit, Nierenanomalien, nicht syndromale CAKUT	AD	Van Esch et al. [87] Hwang et al. [35] Heidet et al. [31]
<i>GLI3</i>	GLI family zinc finger 3	165240	Pallister-Hall-Syndrom (teilweise mit CAKUT), CAKUT	AD	Johnston et al. [39] Nicolaou et al. [59] Sanna-Cherchi et al. [69]
<i>GREB1L</i>	GREB1 like retinoic acid receptor coactivator	617782	CAKUT, insbesondere Nierenagenese	AD	Brophy et al. [8] De Tomasi et al. [14] Sanna-Cherchi et al. [69] Rasmussen et al. [62]
<i>GRIP1</i>	Glutamate receptor interacting protein 1	604597	Fraser-Syndrom 3, CAKUT	AR/AD	Kohl et al. [42] Nicolaou et al. [59]
<i>HNF1B</i>	HNF1 homeobox B	189907	Renale Zysten und Diabetes-Syndrom, geringgradig syndromale CAKUT	AD	Horikawa et al. [32] Uliniski et al. [84] Heidet et al. [30] Heidet et al. [31]
<i>HPSE2</i>	Heparanase 2 (inactive)	613469	Urofaziales (Ochoa)-Syndrom, syndromale CAKUT	AR	Daly et al. [13] Vivante et al. [91]
<i>ITGA8</i>	Integrin subunit alpha 8	604063	CAKUT, insbesondere Nierenagenese	AR	Humbert et al. [34] Kohl et al. [42]

Tab. 1 (Fortsetzung)

Gen (HGNC)	Protein (HGNC)	OMIM	Phänotyp	Vererbung	Literatur
<i>KIF14</i>	Kinesin family member 14	611279	CAKUT, Mikrozephalie, Gehirnfehlbildungen	AR/AD	Filges et al. [16] Heidet et al. [31]
<i>LIFR</i>	LIF receptor alpha	151443	CAKUT	AD	Kosfeld et al. [46]
<i>LRIG2</i>	Leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 2	608869	Urofaziales (Ochoa)-Syndrom 2 mit CAKUT (insbesondere Blasenstörung mit VUR)	AR	Stuart et al. [82]
<i>LRP4</i>	LDL receptor related protein 4	604270	Cenani-Lenz-Syndrom mit CAKUT, CAKUT	AR/AD	Khan et al. [40] Nicolaou et al. [59] Afzal et al. [2] Stals et al. [79]
<i>MUC1</i>	Mucin 1, cell surface associated	158340	Medulläre zystische Nierenkrankheit Typ 1	AD	Kirby et al. [41]
<i>NEK8</i>	NIMA related kinase 8	609799	Renal-hepato-pankreatische Dysplasie 2, syndromale zystische Nierendysplasie	AR	Frank et al. [18] Grampa et al. [21] Lei et al. [49]
<i>PAX2</i>	Paired box 2	167409	Renales-Kolobom-Syndrom, nicht syndromale CAKUT	AD	Sanyanusin et al. [71] Negrisolo et al. [56] Hwang et al. [35] Nicolaou et al. [59] Heidet et al. [31]
<i>PBX1</i>	PBX homeobox 1	176310	CAKUT mit oder ohne Schwerhörigkeit, faziale und skelettale Auffälligkeiten, Entwicklungsverzögerung	AD	Le Tanno et al. [48] Heidet et al. [31] Riedhammer et al. [64]
<i>REN</i>	Renin	179820	Renale tubuläre Dysgenese	AR	Gribouval et al. [22] Gribouval et al. [23]
<i>RET</i>	Ret proto-oncogene	164761	CAKUT, insbesondere Nierenagenesie	AD	Skinner et al. [78] Hwang et al. [35] Heidet et al. [31]
<i>ROBO1</i>	Roundabout guidance receptor 1	602430	Syndromale Nierenagenesie, CAKUT	AR/AD	Nicolaou et al. [59] Heidet et al. [31] Rasmussen et al. [62]
<i>ROBO2</i>	Roundabout guidance receptor 2	602431	CAKUT	AD	Lu et al. [53] Bertoli-Avella et al. [6] Hwang et al. [35] Elahi et al. [15]
<i>SALL1</i>	Spalt like transcription factor 1	602218	Townes-Brocks-Syndrom, geringgradig syndromale CAKUT	AD	Kohlhase et al. [43] Hwang et al. [35] Heidet et al. [31]
<i>SIX2</i>	SIX homeobox 2	604994	CAKUT	AD	Weber et al. [93] Hwang et al. [35]
<i>SIX5</i>	SIX homeobox 5	600963	Branchiootorenales Syndrom 2, nicht syndromale CAKUT	AD	Hoskins et al. [33] Hwang et al. [35] Sanna-Cherchi et al. [69]
<i>SLIT2</i>	Slit guidance ligand 2	603746	CAKUT	AD	Hwang et al. [36] Rasmussen et al. [62]
<i>SOX11</i>	SRY-box 11	600898	CAKUT	AD	Neirijnck et al. [57]
<i>SOX17</i>	SRY-box 17	610928	VUR	AD	Gimelli et al. [20]
<i>TBC1D1</i>	TBC1 domain family member 1	609850	CAKUT	AD	Kosfeld et al. [45] Heidet et al. [31]
<i>TBX18</i>	T-box 18	604613	CAKUT	AD	Vivante et al. [89] Heidet et al. [31]
<i>TNXB</i>	Tenascin XB	600985	VUR mit oder ohne Gelenkhypermobilität	AD	Gbadegesin et al. [19] Elahi et al. [15]
<i>TRAP1</i>	TNF receptor associated protein 1	606219	CAKUT mit und ohne VACTERL-Assoziation	AR	Saisawat et al. [66]
<i>UMOD</i>	Uromodulin	191845	Medulläre zystische Nierenkrankheit Typ 2, CAKUT	AD	Hart et al. [29] Nicolaou et al. [59] Lei et al. [49]

Tab. 1 (Fortsetzung)

Gen (HGNC)	Protein (HGNC)	OMIM	Phänotyp	Vererbung	Literatur
UPK3A	Uroplakin 3A	611559	CAKUT	AD	Jenkins et al. [38] Schönfelder et al. [77] Nicolaou et al. [59]
WNT4	Wnt family member 4	603490	SERKAL-Syndrom mit CAKUT, nicht syndromale CAKUT	AR/AD	Mandel et al. [54] Vivante et al. [88] Wu et al. [95]

AR autosomal rezessiv, **AD** autosomal dominant, **HGNC** Hugo Gene Nomenclature Committee, **XL** X-chromosomal, **VUR** vesikoureteraler Reflux

dene Phänotypen kombiniert auf. So beschrieben Cascio et al. bei etwa der Hälfte der Patienten mit einseitiger Nierenagenesie weitere Fehlbildungen aus dem CAKUT-Spektrum, meist obstruktive Uropathien oder VUR [10]. Eine typische klinische Präsentation von CAKUT sind rezidivierende Harnwegsinfekte.

Die Diagnose CAKUT wird mit radiologischen Verfahren gestellt. In der Regel wird dazu die Sonographie verwendet, die bereits pränatal Auffälligkeiten nachweisen kann. Dabei werden die Nieren hinsichtlich ihrer Lage, Form, Größe und Morphologie beurteilt; Megaureteren und Harntransportstörungen (HTS) lassen sich ebenfalls nachweisen (■ Abb. 2). Auch die Magnetresonanztomographie (MR)-Urographie steht für die anatomische und funktionelle Beurteilung von Nieren und Harntrakt zur Verfügung. Die Miktionszystourethrographie (MCU) stellt die Standardmethode zur Abklärung von VUR und PUV dar. Über eine suprapubische Blasenpunktion oder eine transurethrale Katheterisierung wird die Harnblase mit Kontrastmittel gefüllt und während der Füllungs- und Miktionsphase durchleuchtet. Obwohl die Strahlenbelastung der MCU deutlich reduziert werden konnte, gibt es durch die Miktionsurosonographie (MSU) eine neuere Alternative. Letztere wird zunehmend zur Verlaufskontrolle des VUR eingesetzt, erlaubt es jedoch nicht, die Diagnose PUV zu stellen. Die Nierenfunktionsszintigraphie ermöglicht den Nachweis von funktionsfähigem Nierengewebe sowie die seitengetrennte Beurteilung der Nierenfunktion und der Harnabflussverhältnisse (■ Abb. 2).

Eine frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig, weil Patienten mit einigen CAKUT-Phänotypen (z. B. mit obstruktiven Uropathien) von einer operativen oder

prophylaktischen antibakteriellen Therapie profitieren können. Obwohl eine einseitige renale Agenesie oder Hypodysplasie, meist durch Hypertrophie der Gegenseite, kompensiert werden und ein VUR sich in den ersten Lebensjahren zurückbilden kann, verursachen CAKUT 50–60 % der Fälle mit chronischer Niereninsuffizienz und etwa 40 % des terminalen Nierenversagens im Kindes- und Jugendalter [27]. Bei terminalem Nierenversagen kann heutzutage bereits im Säuglingsalter eine Nierenersatztherapie mittels Dialyse (meist als Peritonealdialyse) oder Nierentransplantation (ab einem Körpergewicht von ca. 6 kg) durchgeführt werden. Letztere ermöglicht eine nahezu normale somatische und kognitive Entwicklung, soweit diese nicht durch zusätzliche extrarenale Anomalien eingeschränkt ist. Dennoch haben Kinder, die eine Nierenersatztherapie benötigen, im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kindern ein 30-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, hauptsächlich bedingt durch kardiovaskuläre Komplikationen oder Infektionen [25]. Bei syndromalen CAKUT-Patienten können genetisch bedingte zusätzliche extrarenale Fehlbildungen die Prognose mitbeeinflussen.

Genetische Aspekte und bekannte genetische CAKUT-Ursachen

Überwiegend (in etwa 85 % der Fälle) treten CAKUT sporadisch auf. In etwa 15 % der Fälle hingegen wird ein familiäres Auftreten beobachtet, wobei sowohl dominante als auch rezessive Vererbungsmuster vorkommen können [86]. Dabei können CAKUT isoliert auftreten sowie Teil einer milden oder komplexen syndromalen Erkrankung sein, wobei

die VACTERL-Assoziation, das Meckel-Gruber- und das Prune-Belly-Syndrom bei CAKUT-Patienten häufiger vorkommen [81]. Da CAKUT bei mehr als 500 Syndromen auftreten können [51], ist es nicht verwunderlich, dass bei etwa einem Drittel der Neugeborenen mit CAKUT zusätzlich extrarenale Veränderungen beobachtet wurden, darunter Fehlbildungen des Skeletts, Verdauungstrakts, Herzens, Nervensystems und Genitaltrakts [81].

Genetische CAKUT-Ursachen können numerische Veränderungen ganzer Chromosomen sein (bei ca. 6 % der Patienten) [81]. So können CAKUT beispielsweise bei den Trisomien 13, 18, 21, dem Ullrich-Turner-Syndrom und bei Triploidie vorkommen [81]. Mikrodeletionen oder Mikroduplikationen finden sich bei 10–15 % der CAKUT-Patienten [70, 94], wobei die chromosomalen Banden 1q21.1, 16p11.2, 17q12 (*HNF1B*-Lokus) und 22q11.2 (DiGeorge-Syndrom-Lokus, der das *CRKL*-Gen einschließt) am häufigsten betroffen sind [70]. Bei weiteren etwa 20 % der CAKUT-Fälle finden sich pathogene Veränderungen einzelner CAKUT-assoziiierter Gene [31, 86], wobei bislang etwa 50 Gene bekannt sind, die bei der CAKUT-Pathogenese eine Rolle spielen (■ Tab. 1). Davon sind *HNF1B* und *PAX2* besonders häufig von Mutationen/Deletionen betroffen, jeweils in ca. 5 % der CAKUT-Fälle [31, 92]. Würden also alle bisher bekannten genetischen Ursachen bei CAKUT-Patienten abgeklärt, so blieben dennoch über die Hälfte der Fälle genetisch ungeklärt.

Die CAKUT-assoziierten Gene kodieren insbesondere für Transkriptionsfaktoren, aber auch für sezernierte Proteine einschließlich Liganden und membranständige Proteine einschließlich Rezeptoren sowie andere Proteine

Abb. 3 ▲ Hauptsächlicher zellulärer Wirkort der durch die etwa 50 humanen CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract)-Gene kodierten Proteine (Quellen: www.uniprot.org, www.genecards.org und Literatur aus **Tab. 1**)

(**Abb. 3**), die an unterschiedlichen Signalwegen beteiligt sind. Dabei spielt der über den Liganden GDNF („glial cell derived neurotrophic factor“) und die Ko-Rezeptoren RET und GFRA1 („GDNF family receptor alpha 1“) vermittelte Signalweg eine wichtige Rolle bei der Kommunikation zwischen dem metanephrogenen Mesenchym und dem Wolff'schen Gang während der Niereninduktion. Daher verwundert es nicht, dass viele der durch bekannte CAKUT-Gene, z. B. *PAX2* und *SALL1*, kodierten Proteine „upstream“ oder „downstream“ dieses Signalwegs agieren [73]. Weitere an der Morphogenese der Nieren und an der CAKUT-Pathogenese beteiligte Gene und deren Signalwege sind z. B. *BMP4* (BMP-), *DSTYK* (FGF-) und *WNT4* (WNT-„signaling“) sowie die für die extrazellulären Matrixproteine kodierenden Gene *FRAS1*, *FREM1* und *FREM2* [73, 86]. Wir konnten kürzlich zeigen, dass *LIFR*-Mutationen bzw. *Lifr*-Defizienz und damit der Signalweg des zur Interleukin 6-Familie gehörenden Cytokins LIF („LIF, interleukin 6 family

cytokine“) mit der Entstehung insbesondere einer obstruktiven Uropathie assoziiert sind [46].

CAKUT ist durch eine ausgeprägte variable Expressivität zwischen Individuen mit der gleichen Mutation (d. h. unterschiedliche Ausprägung der renalen und/oder extrarenalen Phänotypen) und innerhalb eines Individuums (d. h. unterschiedliche Ausprägung links und rechts) sowie durch unvollständige Penetranz gekennzeichnet. Letzteres hat zur Folge, dass es in Familien mit dominantem Erbgang Träger pathogener heterozygoter Mutationen geben kann, die nicht von einem CAKUT-Phänotyp betroffen sind (z. B. [45, 92]). Ein seltenes Beispiel für eine dominante CAKUT-Variante, die in einer Vier-Generationen-Familie zu vollständiger Penetranz führt, ist eine heterozygote „frameshift“ Mutation im *TBX18*-Gen [89]. Dieser starke genetische Effekt mag dadurch begründet sein, dass diese *TBX18* „frameshift“ Mutation dominant negativ wirkt [89], und *Tbx18* die Ureterentwicklung entscheidend reguliert, wie in der *Tbx18* „knock-

out“ Maus gezeigt wurde [3]. Ein weiteres kürzlich beschriebenes CAKUT-Gen, dessen Veränderung zu einem starken genetischen Effekt führt, ist *GREB1L* [8, 14]. In einer Drei-Generationen-Familie war sogar eine heterozygote *GREB1L* „mis-sense“ Mutation mit einem annähernd voll penetranten CAKUT-Phänotyp, einer Nierenagenesie, verbunden [8]. Dies mag mit einem essenziellen Einfluss von *GREB1L* auf die Niereninduktion, wie durch das Vorkommen einer beidseitigen Nierenagenesie in der *Greb1l* „knockout“ Maus gezeigt wurde [14], zusammenhängen. Bei Genen/Varianten mit schwächeren Effekten wird das zusätzliche Vorliegen von (i) weiteren seltenen pathogenen Varianten, z. B. digene Vererbung [45, 74], (ii) häufigen Varianten als „modifizier“ der CAKUT-Pathogenese, z. B. *RET*, c.2071G > A; p. (G691S), rs1799939, „minor allele frequency“ (MAF) = 17 % [11] und (iii) epigenetischen oder Umwelteinflüssen [58] als mögliche Gründe für das Vorhandensein bzw. den Schweregrad des CAKUT-Phänotyps diskutiert.

Abb. 4 ▲ Bei sporadischen Patienten mit Phänotypen, die wie CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) meist dominant erblich sind, ist eine Trio-basierte De-novo-Analyse von „whole exome sequencing“ Daten Erfolg versprechend und wurde bereits zur Identifizierung neuer CAKUT-Gene genutzt [45, 46]. Da ein rezessiver Erbgang bei CAKUT auch möglich ist, sollten die bei der Trio-Analyse identifizierten „compound“ heterozygoten und homozygoten Varianten des Patienten ebenfalls beachtet werden

Strategien zum Nachweis neuer CAKUT-Gene und deren Erfolge

Die Identifizierung neuer CAKUT-Gene oder -Genloci erfolgte in den vergangenen Jahrzehnten im Wesentlichen mittels Kandidatengenstrategie (überwiegend wurden wichtige Nierenentwicklungsgene gezielt sequenziert, z. B. [71, 93]), Kopplungsanalyse (z. B. [67]) oder genomischer Mikroarrayanalyse (z. B. [7, 48, 94]). Nach Einführung von „next generation sequencing“ Technologien konnten durch Panelsequenzierungen zunächst Dutzende, dann Hunderte humane und murine CAKUT-(Kandidaten)Gene gleichzeitig in größeren Patientenkohorten untersucht werden. Obwohl die Aufklärungsrate mit der Anzahl untersuchter Gene sowie dem Schweregrad des Phänotyps anstieg (17 Gene bei Patienten mit nicht syndromalen CAKUT: Aufklärungsrate 6% [35] versus 330 Gene bei CAKUT-Patienten, die zu 45% schwerwiegende fetale Fälle waren: Aufklärungsrate 18%

[31]), zeigte sich hier die große genetische Heterogenität von CAKUT, die eine Identifizierung kausativer Varianten mit einem begrenzten Genpanel erschwert [59].

Getrieben durch diese Erkenntnis und durch die Technologie, wurden die nächsten CAKUT-Familien mittels Gesamtexomsequenzierung („whole exome sequencing“, WES) untersucht. Dabei wurden beispielsweise folgende Strategien bei der Datenanalyse angewandt:

1. **Kopplungsstrategie:** Durch WES an drei entfernt verwandten Betroffenen einer großen Vier-Generationen-Familie mit dominant vererbten CAKUT gelang die Identifizierung der kausativen heterozygoten Variante in einem neuen humanen CAKUT-Gen (*TBX18*) [89],
2. **Zwei-Hit- und Homozygotiestrategie:** WES an mehreren betroffenen Kindern aus teilweise konsanguinen Familien, bei denen ein rezessiver Erbgang vermutet wurde, ergab bi-allelische (bei der konsanguinen Familie homozygote) Varianten im neuen humanen CAKUT-Gen *ITGA8* [34],
3. **Überlappungsstrategie:** WES an einer Kohorte von 183 nicht verwandten CAKUT-Patienten mit ähnlichem Phänotyp ergab häufige Mutationen im neuen CAKUT-Gen *GREB1L* [14],
4. **De-novo-Strategie:** Um die epidemiologisch relevanten sporadischen CAKUT-Patienten abzuklären, wandten wir diese bei dominant erblichen Phänotypen Erfolg versprechende Strategie an und identifizierten die neuen CAKUT-Gene *TBC1D1* und *LIFR* [45, 46]. Bei der Trio-basierten De-novo-Analyse der WES-Daten des Patienten und seiner gesunden Eltern werden potenziell pathogene De-novo-Varianten des Patienten durch Ausschluss der elterlichen Varianten identifiziert (■ Abb. 4).

Wie schon bei der Panelsequenzierung zeigt sich auch bei der exomweiten Analyse, dass die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer genetischen CAKUT-Ursache bei schwer Betroffenen, die intrauterin versterben (dann steht u. U. fetales

Material zur Verfügung) oder bereits in der ersten Lebensdekade ein terminales Nierenversagen entwickeln, höher ist als bei leichter, z. B. einseitig, Betroffenen. Auch die Untersuchung großer Familien mit vielen CAKUT-Patienten ist häufig erfolgreich [8, 89]. Würde man sich bei der Suche nach neuen CAKUT-Genen jedoch auf die Untersuchung von Familien mit mehreren CAKUT-Patienten beschränken, so könnten Varianten, die die Fertilität stark beeinträchtigen, unentdeckt bleiben. Da ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Nieren und Harntrakt und des Genitalsystems besteht, können CAKUT-Gene, z. B. *LIFR* [46] und *GREB1L* [14], auch mit Fehlbildungen des Genitaltrakts assoziiert sein und damit einen Einfluss auf die Fertilität der Patienten haben. Auch unter diesem Gesichtspunkt sollte die Suche nach neuen kausativen Varianten bei sporadischen CAKUT nicht vernachlässigt werden.

Tiermodelle und CAKUT

Bei der Erforschung der Nierenentwicklung ist die Maus (*Mus musculus*) schon aufgrund ihrer phylogenetischen Nähe zum Menschen das hauptsächliche Tiermodell. Durch die Untersuchung von Mausmodellen konnten bisher über 180 monogene CAKUT-Ursachen beschrieben werden [86]. Auch bei der Suche nach neuen genetischen Ursachen von humanen CAKUT sind diese Gene vielversprechende Kandidaten. Tatsächlich wurde bei einer Reihe von Genen, z. B. *PBX1* und *TBX18*, eine Beteiligung an der murinen CAKUT-Pathogenese beschrieben [3, 76], Jahre bevor Varianten in diesen Genen als kausativ für humane CAKUT nachgewiesen wurden [31, 89]. Auch viele Signalwege, die bei der CAKUT-Pathogenese eine Rolle spielen, wurden zunächst im Mausmodell identifiziert und genau charakterisiert, z. B. die GDNF-RET-GFRA1- oder BMP-Signalwege [73]. Andersherum dienen heute Mausmodelle zur Validierung und Charakterisierung von „next generation sequencing“ basierten Befunden an CAKUT-Patienten. So trug z. B. die Möglichkeit, auch subtilere Phänotypen wie Veränderungen der Ureterhistologie

in der Maus ausführlich zu untersuchen, dazu bei, das durch WES bei CAKUT-Patienten identifizierte Kandidatengen *LIFR* als CAKUT-Gen zu etablieren [46]. Neue Technologien wie CRISPR/Cas9 „genomic engineering“ ermöglichen es, mit vertretbarem Aufwand bei CAKUT-Patienten nachgewiesene Varianten, insbesondere spezifische „missense“ Varianten, im Mausmodell zu modellieren und ein Auftreten des humanen Phänotyps, z.B. eine Nierenagenesie, zu überprüfen [8].

Beim Krallenfrosch (*Xenopus laevis*) bietet sich die Möglichkeit, die embryonale Niere (Pronephros) auf einer Seite des Tieres zu manipulieren und deren Entwicklung im Vergleich zur nicht manipulierten Seite direkt durch die transparente Haut zu beobachten. So wurde ein „knockdown“ humaner CAKUT-Gene wie *HNF1B*, *PAX2* und *WNT4* im *Xenopus*-Modell durchgeführt, um deren Einfluss auf die Pronephrosentwicklung zu untersuchen [50]. Wenn nach dem „knockdown“, z.B. von *nrip1*, ein „rescue“ der Pronephrosentwicklung durch eine humane *NRIP1*-Variante, die mit dem Phänotyp in einer CAKUT-Familie kosegregiert, nicht möglich ist, spricht dies für die Pathogenität der humanen Variante [90]. Auch der Zebrafisch (*Danio rerio*) eignet sich dafür, die Konsequenz humaner Varianten zu analysieren. So konnte durch einen RNA-Injektionsassay gezeigt werden, dass humane *SIX2*- und *BMP4*-Varianten zu einer Beeinträchtigung der Zebrafischentwicklung führen [93].

Bei Kandidatengen, deren „knock-out/knockdown“ im Tiermodell einen schweren CAKUT-Phänotyp hervorruft, ist es nicht unwahrscheinlich, dass deren Varianten beim Menschen zu intrauteri-

Abb. 5 ◀ Schematische Darstellung des renalen und extrarenalen Anomaliespektrums von Syndromen, die häufig mit CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) assoziiert sind. Phänotypen des **a** Renale Zysten und Diabetes-Syndroms, verursacht durch *HNF1B*-Mutationen/Deletionen [12], **b** Renales-Kolobom-Syndroms, verursacht durch *PAX2*-Mutationen [75] sowie **c** Townes-Brocks-Syndroms, verursacht durch *SALL1*-Mutationen [43]

Infobox

Weiterführende Informationen

Zentrum für angeborene Nierenerkrankungen am Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE) der Medizinischen Hochschule Hannover, <https://www.mh-hannover.de/30269.html> Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN), <https://gpn.de>

ner Letalität führen können. Dann wären pathogene Varianten in solchen Genen bei lebenden CAKUT-Patienten selten, und solche Gene wären für CAKUT bei Kindern und Erwachsenen wenig relevant. Andersherum ist zu erwarten, dass wenn Varianten lebender CAKUT-Patienten im Tiermodell modelliert werden, der resultierende Phänotyp subtil sein kann und eine gründliche Charakterisierung erfordert.

Translationale Relevanz der CAKUT-Genetik: Fallbeispiele

Während das empirische Wiederholungsrisiko z.B. für Nierenagenesie für Geschwister mit 3,5 % bei nicht betroffenen Eltern beziffert wird, und mit 20 %, wenn ein Elternteil auch betroffen ist [60], ermöglicht die Aufklärung der genetischen CAKUT-Ursache die Präzisierung dieses Wiederholungsrisikos und ist daher für die genetische Beratung von großem Nutzen. Für die klinische Versorgung des renalen Phänotyps hingegen ist derzeit ein Nachweis der zugrunde liegenden genetischen Veränderung in der Regel nicht erforderlich. Jedoch kann der Patient erheblich davon profitieren, dass die genetische Diagnostik auf mögliche assoziierte extrarenale Manifestationen hinweist, die dann gezielt abgeklärt werden können und deren Auftreten möglicherweise verhindert oder hinausgezögert werden kann. Das vielleicht eindrücklichste Beispiel ist das erhöhte Risiko für Diabetes im Jugend- und jungen Erwachsenenalter (MODY-Syndrom Typ 5) bei CAKUT-Patienten mit heterozygoten Varianten oder Mikrodeletionen, die das *HNF1B*-Gen betreffen (Abb. 5a; [12]). Bei solchen Patienten ist eine frühzeitige Diagnose des Diabetes entscheidend, um Spätschäden zu reduzieren. Auch in anderen Fällen kann eine

genetische Abklärung wichtig sein, wie zwei unserer eigenen Patienten belegen.

Fallbeispiel 1. Bei einem Patienten mit sporadischer beidseitiger Nierendysplasie, der im Alter von 5 Jahren eine Nierentransplantation benötigte, stand der renale Phänotyp im Vordergrund, sodass eine isolierte CAKUT vermutet wurde. WES ergab eine heterozygote *PAX2* „frameshift“ Variante, die bei Patienten mit Renales-Kolobom-Syndrom (RCS) bereits beschrieben war [75] und laut Segregationsanalyse mittels Sanger-Sequenzierung bei unserem CAKUT-Patienten de novo vorlag. Daher konnte bei unserem Patienten ein RCS, das neben CAKUT häufig mit Augenanomalien (u.a. Sehnerv-, Netzhaut- und Iri-skolobomen, Myopie unterschiedlicher Ausprägung) und selten mit Hörstörungen assoziiert ist (Abb. 5b; [75]), diagnostiziert werden. Augen- und HNO-ärztliche Untersuchungen ergaben eine ausgeprägte Myopie beim Patienten, die frühzeitig korrigiert werden konnte. Aufgrund des Nachweises einer De-novo-Variante ist das Wiederholungsrisiko für weitere Nachkommen der gesunden Eltern nur geringfügig erhöht, während das Risiko für die Nachkommen des Betroffenen bei 50 % liegt, von einem RCS betroffen zu sein, da die nachgewiesene *PAX2*-Mutation hoch penetrant ist.

Fallbeispiel 2. Ein Patient mit sporadischer beidseitiger Nierendysplasie und ausgeprägtem Kleinwuchs benötigte im zweiten Lebensjahr eine Nierentransplantation. WES, gefolgt von Sanger-Sequenzierung, ergaben beim Patienten eine unbeschriebene heterozygote de novo *SALL1* „nonsense“ Variante. Pathogene Varianten in *SALL1* liegen dem Townes-Brocks-Syndrom (TBS) zugrunde, dessen Merkmale neben CAKUT (42 %), Hand/Daumen- (89 %), Ohr- (87 %) sowie Analanomalien (84 %) sind, die gemeinsam mit Herzfehlern (12–50 %), Wachstumsstörungen (6–29 %) und diversen weiteren Fehlbildungen auftreten können (Abb. 5c; [44]). Obwohl die hier identifizierte Variante noch nicht beschrieben wurde, konnten wir diese nach den ACMG Guidelines [63] eindeutig als pathogen einstufen. Damit ist

die vorher nicht vermutete Diagnose TBS beim Patienten als sehr wahrscheinlich bis gesichert anzusehen mit der klinischen Konsequenz einer intensivierten Diagnostik extrarenaler Fehlbildungen einschließlich eines Hörtests und einer Echokardiographie. Das Vorliegen eines TBS würde auch erklären, warum der Patient trotz optimaler nephrologischer Behandlung einen ausgeprägten Kleinwuchs aufwies. Da sich bei über der Hälfte der TBS-Patienten die anfänglich milden Hörstörungen mit dem Alter verstärken können [44], sollte auch bei erwachsenen Patienten an regelmäßige HNO-ärztliche Kontrollen gedacht werden. Auch hier ist das Wiederholungsrisiko für die gesunden Eltern nur geringfügig erhöht, während 50 % der Nachkommen des Patienten dessen heterozygote *SALL1*-Variante, wahrscheinlich verbunden mit TBS-Merkmalen, aufweisen würden.

Fazit für die Praxis

- Da Fehlbildungen aus dem CAKUT-Spektrum insgesamt recht häufig sind und mindestens die Hälfte der Fälle mit chronischer Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter verursachen, sind CAKUT ein epidemiologisch hoch relevantes Thema.
- Diagnostisch stehen radiologische, insbesondere sonographische Verfahren im Vordergrund.
- CAKUT sind genetisch sehr heterogen. Bei syndromalen CAKUT können verschiedene numerische oder strukturelle Chromosomenstörungen, einschließlich Mikrodeletionen und Mikroduplikationen insbesondere der chromosomalen Bande 17q12, ursächlich sein. Bei nicht oder geringgradig syndromalen CAKUT finden sich eher Mutationen in den ca. 50 bisher bekannten humanen CAKUT-Genen, besonders häufig in *HNF1B* und *PAX2*, die insgesamt allerdings nur ca. 20 % der CAKUT-Fälle erklären. Daher spielen bei CAKUT sowohl die Abklärung von Kopienzahlveränderungen, derzeit z.B. mittels Array-basierter komparativer genomischer Hybridisierung, als auch die gezielte Sequenzanalyse CAKUT-assoziiierter Gene oder das Screening

des gesamten Exoms eine Rolle. Bei sporadischen Patienten ist WES der Patienten-Eltern-Trios und eine Trio-basierte Analyse im Hinblick auf de novo und biallelische Varianten eine vielversprechende Vorgehensweise. Bei dominantem Erbgang können variable Expressivität und inkomplette Penetranz die Interpretation der genetischen Befunde erschweren.

- Gelingt eine Abklärung der genetischen CAKUT-Ursache, so können Wiederholungsrisiken präzisiert werden und gezielte Untersuchungen im Hinblick auf extrarenale Phänotypen erfolgen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ruthild G. Weber

Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland
Weber.Ruthild@mh-hannover.de

Förderung. Diese Arbeit wurde durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung (2014_A234) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (KO 5614/2-1) gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Kosfeld, H. Martens, I. Henries, D. Haffner und R.G. Weber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die vorgestellten Fallbeispiele sind Teil einer Studie, die im Einklang mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung von 2013 erfolgte. Die Eltern haben für sich und ihre Kinder schriftlich in die Teilnahme eingewilligt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R et al (1997) Clustering of mutations responsible for branchio-oto-renal (BOR) syndrome in the eyes absent homologous region (eyaHR) of EYA1. Hum Mol Genet 6:2247–2255

2. Afzal M, Zaman Q, Kornak U et al (2017) Novel splice mutation in LRP4 causes severe type of Cenani-Lenz syndactyly syndrome with oro-facial and skeletal symptoms. Eur J Med Genet 60:421–425
3. Airik R, Bussen M, Singh MK et al (2006) Tbx18 regulates the development of the ureteral mesenchyme. J Clin Invest 116:663–674
4. Alazami AM, Shaheen R, Alzahrani F et al (2009) FREM1 mutations cause bifid nose, renal agenesis, and anorectal malformations syndrome. Am J Hum Genet 85:414–418
5. Bekheirnia MR, Bekheirnia N, Bainbridge MN et al (2017) Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene. Genet Med 19:412–420
6. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F et al (2008) ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. J Am Soc Nephrol 19:825–831
7. Brockschmidt A, Chung B, Weber S et al (2012) CHD1L: a new candidate gene for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). Nephrol Dial Transplant 27:2355–2364
8. Brophy PD, Rasmussen M, Parida M (2017) A gene implicated in activation of retinoic acid receptor targets is a novel renal agenesis gene in humans. Genetics 207:215–228
9. Caiulo VA, Caiulo S, Gargasole C et al (2012) Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol 27:949–953
10. Cascio S, Paran S, Puri P (1999) Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. J Urol 162:1081–1083
11. Chatterjee R, Ramos E, Hoffman M et al (2012) Traditional and targeted exome sequencing reveals common, rare and novel functional deleterious variants in RET signaling complex in a cohort of living US patients with urinary tract malformations. Hum Genet 131:1725–1738
12. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT et al (2015) HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. Nat Rev Nephrol 11:102–112
13. Daly SB, Urquhart JE, Hilton E et al (2010) Mutations in HPSE2 cause urofacial syndrome. Am J Hum Genet 86:963–969
14. De Tomasi L, David P, Humbert C et al (2017) Mutations in GREB1L cause bilateral kidney agenesis in humans and mice. Am J Hum Genet 101:803–814
15. Elahi S, Homstad A, Vaidya H et al (2016) Rare variants in tenascin genes in a cohort of children with primary vesicoureteric reflux. Pediatr Nephrol 31:247–253
16. Filges I, Nosova E, Bruder E et al (2014) Exome sequencing identifies mutations in a novel cause of an autosomal recessive lethal fetal ciliopathy phenotype. Clin Genet 86:220–228
17. Firth HV, Hurst JA (2005) Oxford desk reference clinical genetics. Oxford University Press, Oxford
18. Frank V, Habbig S, Bartram MP et al (2013) Mutations in NEK8 link multiple organ dysplasia with altered Hippo signalling and increased c-MYC expression. Hum Mol Genet 22:2177–2185
19. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A et al (2013) TNXB Mutations Can Cause Vesicoureteral Reflux. J Am Soc Nephrol 24:1313–1322
20. Gimelli S, Caridi G, Beri S et al (2010) Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. Hum Mutat 31:1352–1359
21. Grampa V, Delous M, Zaidan M et al (2016) Novel NEK8 mutations cause severe syndromic renal cystic dysplasia through YAP dysregulation. PLoS Genet 12:e1005894
22. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T et al (2005) Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. Nat Genet 37:964–968
23. Gribouval O, Morinière V, Pawtowski A et al (2012) Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis. Hum Mutat 33:316–326
24. Groenen PMA, Vanderlinden G, Devriendt K et al (1998) Rearrangement of the human CDC5L gene by a t(6;19)(p21;q13.1) in a patient with multicystic renal dysplasia. Genomics 49:218–229
25. Groothoff JW, Offringa M, Grootenhuys M et al (2018) Long-term consequences of renal insufficiency in children: lessons learned from the Dutch LERIC study. Nephrol Dial Transplant 33:552–560
26. Haffner D, Gröne HJ, Zappel HF (2013) Nephrologie. In: Speer CP, Gahr M (Hrsg) Pädiatrie. Springer, Berlin, S 679–706
27. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 27:363–373
28. Hardelin JP, Leveilliers J, del Castillo I et al (1992) X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. Proc Natl Acad Sci USA 89:8190–8194
29. Hart TC, Gorry MC, Hart PS et al (2002) Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. J Med Genet 39:882–892
30. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al (2010) Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. Clin J Am Soc Nephrol 5:1079–1090
31. Heidet L, Morinière V, Henry C et al (2017) Targeted exome sequencing identifies PBX1 as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Am Soc Nephrol 28:2901–2914
32. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al (1997) Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. Nat Genet 17:384–385
33. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D et al (2007) Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. Am J Hum Genet 80:800–804
34. Humbert C, Silbermann F, Morar B et al (2014) Integrin alpha 8 recessive mutations are responsible for bilateral renal agenesis in humans. Am J Hum Genet 94:288–294
35. Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S et al (2014) Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int 85:1429–1433
36. Hwang DY, Kohl S, Fan X et al (2015) Mutations of the SLIT2-ROBO2 pathway genes SLIT2 and SRGAP1 confer risk for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Hum Genet 134:905–916
37. Jadeja S, Smyth I, Pitera JE et al (2005) Identification of a new gene mutated in Fraser syndrome and mouse myelencephalic blebs. Nat Genet 37:520–525
38. Jenkins D, Bitner-Glindzic M, Malcolm S et al (2005) De novo Uroplakin IIIa heterozygous mutations cause human renal dysplasia leading to severe kidney failure. J Am Soc Nephrol 16:2141–2149
39. Johnston JJ, Olivos-Glander I, Killoran C et al (2005) Molecular and clinical analyses of Greig cephalopolysyndactyly and Pallister-Hall syndromes: robust phenotype prediction from the

- type and position of GLI3 mutations. *Am J Hum Genet* 76:609–622
40. Khan TN, Klar J, Ali Z et al (2013) Cenani-Lenz syndrome restricted to limb and kidney anomalies associated with a novel LRP4 missense mutation. *Eur J Med Genet* 56:371–374
 41. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB et al (2013) Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 45:299–303
 42. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC et al (2014) Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 25:1917–1922
 43. Kohlhasse J, Wischermann A, Reichenbach H et al (1998) Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet* 18:81–83
 44. Kohlhasse J (2007) Townes-Brocks syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, 1993–2018
 45. Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C et al (2016) Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Hum Genet* 135:69–87
 46. Kosfeld A, Brand F, Weiss AC et al (2017) Mutations in the leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) gene and Lifr deficiency cause urinary tract malformations. *Hum Mol Genet* 26:1716–1731
 47. Kraus MR, Clauin S, Pfister Y et al (2012) Two mutations in human BICC1 resulting in Wnt pathway hyperactivity associated with cystic renal dysplasia. *Hum Mutat* 33:86–90
 48. Le Tanno P, Breton J, Bidart M et al (2017) PBX1 haploinsufficiency leads to syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *J Med Genet* 54:502–510
 49. Lei TY, Fu F, Li R et al (2017) Whole-exome sequencing for prenatal diagnosis of fetuses with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant* 32:1665–1675
 50. Lienkamp SS (2016) Using Xenopus to study genetic kidney diseases. *Semin Cell Dev Biol* 51:117–124
 51. Limwongse C (2009) Syndromes and malformations of the urinary tract. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P et al (Hrsg) *Pediatric nephrology*. Springer, Berlin, S 121–156
 52. Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M et al (2017) Genetic drivers of kidney defects in the DiGeorge syndrome. *N Engl J Med* 376:742–754
 53. Lu W, van Eerde AM, Fan X et al (2007) Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet* 80:616–632
 54. Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU et al (2008) SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am J Hum Genet* 82:39–47
 55. McGregor L, Makela V, Darling SM (2003) Fraser syndrome and mouse blebbid phenotype caused by mutations in FRAS1/Fras1 encoding a putative extracellular matrix protein. *Nat Genet* 34:203–208
 56. Negrisol S, Benetti E, Centi S et al (2011) PAX2 gene mutations in pediatric and young adult transplant recipients: kidney and urinary tract malformations without ocular anomalies. *Clin Genet* 80:581–585
 57. Neirijnck Y, Reginensi A, Renkema KY et al (2018) Sox11 gene disruption causes congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Kidney Int* 93:1142–1153
 58. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM (2015) Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 11:720–731
 59. Nicolaou N, Pulit SL, Nijman IJ et al (2016) Prioritization and burden analysis of rare variants in 208 candidate genes suggest they do not play a major role in CAKUT. *Kidney Int* 89:476–486
 60. Pohl M, Bhatnagar V, Mendoza SA et al (2002) Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int* 61:10–19
 61. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A et al (2002) Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990–1998). *Arch Gynecol Obstet* 266:163–167
 62. Rasmussen M, Sunde L, Nielsen ML et al (2018) Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clin Genet* 93:860–869
 63. Richards S, Aziz N, Bale S et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405–424
 64. Riedhammer KM, Siegel C, Alhaddad B et al (2017) Identification of a novel heterozygous de novo 7-bp frameshift deletion in PBX1 by whole-exome sequencing causing a multi-organ syndrome including bilateral dysplastic kidneys and hypoplastic clavicles. *Front Pediatr* 5:251
 65. Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V et al (2012) Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 81:196–200
 66. Saisawat P, Kohl S, Hilger AC et al (2014) Whole-exome resequencing reveals recessive mutations in TRAP1 in individuals with CAKUT and VACTERL association. *Kidney Int* 85:1310–1317
 67. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Wenig PL et al (2007) Localization of a gene for nonsyndromic renal hypodysplasia to chromosome 1p32–33. *Am J Hum Genet* 80:539–549
 68. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N et al (2013) Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations. *N Engl J Med* 369:621–629
 69. Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R (2017) Exome-wide association study identifies GREB1L mutations in congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet* 101:789–802
 70. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM et al (2018) Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest* 128:4–15
 71. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA et al (1995) Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 9:358–364
 72. Schäfer K (2002) Nierenhypoplasie und -dysplasie. In: Schäfer K, Mehls O (Hrsg) *Pädiatrische Nephrologie*. Springer, Berlin, S 149–153
 73. Schedl A (2007) Renal anomalies and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 8:791–802
 74. Schild R, Knüppel T, Konrad M et al (2013) Double homozygous missense mutations in DACH1 and BMP4 in a patient with bilateral cystic renal dysplasia. *Nephrol Dial Transplant* 28:227–232
 75. Schimmenti LA (2011) Renal coloboma syndrome. *Eur J Hum Genet* 19:1207–1212
 76. Schnabel CA, Godin RE, Cleary ML (2003) Pbx1 regulates nephrogenesis and ureteric branching in the developing kidney. *Dev Biol* 254:262–276
 77. Schönfelder EM, Knüppel T, Tasic V et al (2006) Mutations in Uroplakin IIIA are a rare cause of renal hypodysplasia in humans. *Am J Kidney Dis* 47:1004–1012
 78. Skinner MA, Safford SD, Reeves JG et al (2008) Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *Am J Hum Genet* 82:344–351
 79. Stals KL, Wakeling M, Baptista J et al (2018) Diagnosis of lethal or prenatal-onset autosomal recessive disorders by parental exome sequencing. *Prenat Diagn* 38:33–43
 80. Stein R, Beetz R, Thüroff JW (2012) *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart
 81. Stoll C, Dott B, Alembik Y et al (2014) Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Eur J Med Genet* 57:322–328
 82. Stuart HM, Roberts NA, Burgu B et al (2013) LRIG2 mutations cause urofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 92:259–264
 83. Tabatabaeifar M, Schlingmann KP, Litwin M et al (2009) Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. *Pediatr Nephrol* 24:2361–2368
 84. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S et al (2006) Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 17:497–503
 85. Van der Ven AT, Shril S, Ityel H (2017) Whole-exome sequencing reveals FAT4 mutations in a clinically unrecognizable patient with syndromic CAKUT: a case report. *Mol Syndromol* 8:272–277
 86. Van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F (2018) Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 29:36–50
 87. Van Esch H, Groenen P, Nesbitt MA et al (2000) GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 406:419–422
 88. Vivante A, Mark-Danieli M, Davidovits M et al (2013) Renal hypodysplasia associates with a WNT4 variant that causes aberrant canonical WNT signaling. *J Am Soc Nephrol* 24:550–558
 89. Vivante A, Kleppa MJ, Schulz J et al (2015) Mutations in TBX18 cause dominant urinary tract malformations via transcriptional dysregulation of ureter development. *Am J Hum Genet* 97:291–301
 90. Vivante A, Mann N, Yonath H et al (2017) A dominant mutation in nuclear receptor interacting protein 1 causes urinary tract malformations via dysregulation of retinoic acid signaling. *J Am Soc Nephrol* 28:2364–2376
 91. Vivante A, Hwang DY, Kohl S et al (2017) Exome sequencing discerns syndromes in patients from consanguineous families with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 28:69–75
 92. Weber S, Morinière V, Knüppel T et al (2006) Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 17:2864–2870
 93. Weber S, Taylor JC, Winyard P et al (2008) SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 19:891–903
 94. Weber S, Landwehr C, Renkert M et al (2011) Mapping candidate regions and genes for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) by array-based comparative genomic hybridization. *Nephrol Dial Transplant* 26:136–143
 95. Wu H, Xu Q, Xie J et al (2017) Identification of 8 novel mutations in nephrogenesis-related genes in Chinese Han patients with unilateral renal agenesis. *Am J Nephrol* 46:55–63

Hier steht eine Anzeige.