

Cystnjursjukdomar och genetik

Carina Frykholm

Klinisk genetik

Akademiska sjukhuset, Uppsala

Njurcystor i frisk population

Ålder	En cysta	Bilaterala
30-49 år	1.7 %	1 %
50-70 år	11.5 %	4 %
>70 år	22.1 %	9 %

Ciliopatier + några andra

- ADPKD
- ARPKD
- Nefronoftisis
- Senior-Loken
- Joubert
- Meckel Gruber
- Bardet-Biedl

• Nefronoftisis-liknande bild

- Von Hippel Lindau
- Tuberös skleros

➤ 70 ciliopatigener

XPNPEP3 (mitokondrieprotein)

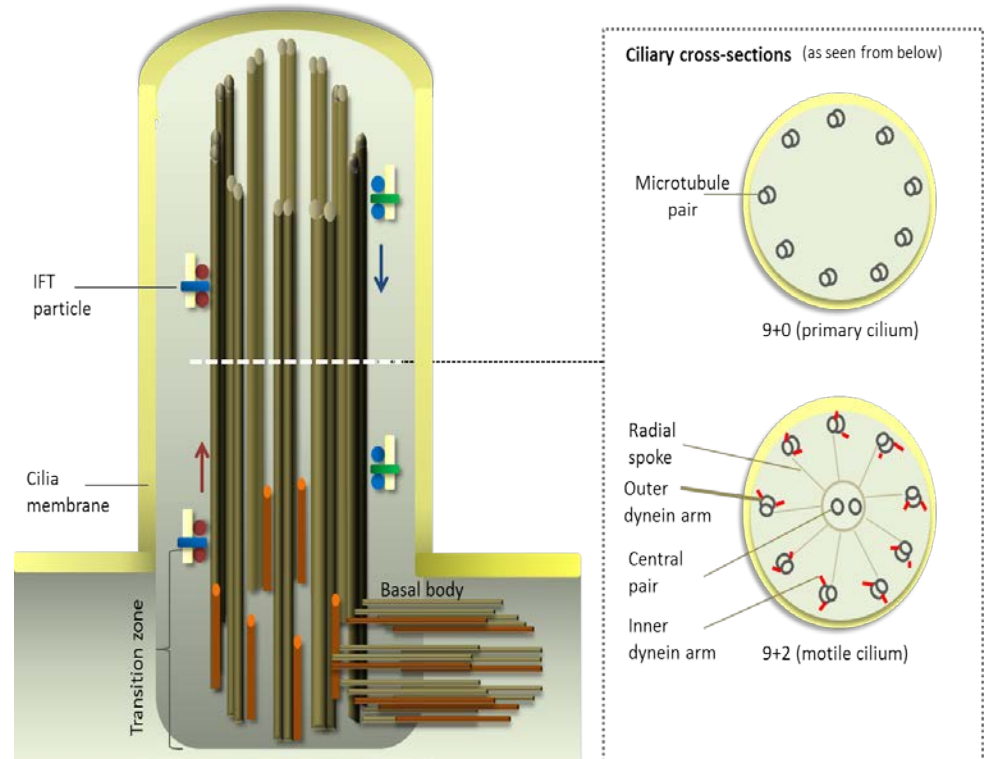
SLC41A1

Tumörsuppressorgener

Ciliers betydelse

- Små organeller på nästan alla celler
- Förmedlar extracellulära signaler till cellens inre
- Är av betydelse för:
 - Proliferation
 - Differentiering
 - Polaritet hos epitelceller
 - Nervtillväxt
 - Vävnadsunderhåll

Ciliestruktur



Prevalens

- ADPKD 1/400-1/1000
- ARPKD 1/20 000-1/40 000
- Nefronoftisis 1-9/100 000
- Bardet-Biedl 1-9/100 000
- Von Hippel Lindau 1-9/100 000
- Tuberös skleros 1-9/100 000
- Joubert 1/100 000
- Senior-Loken 1/1 000 000
- Meckel Gruber <1/1 000 000

Vilken gen/vilka gener skall testas?

- Nedäravningsmönster
- Debutålder
- Njurpåverkan (njurstorlek, cystlokalisering)
- Extrarenala sjukdomsmanifestationer/symptom

Genetisk heterogent

- Nefronoftisis 18 gener (30-40 % hittas)
 - NPHP1 20-40 %
- Bardet-Biedl 19 gener (80 % hittas)
- Joubert 21 gener
- Senior-Loken 8 gener
- Meckel Gruber 12 gener

- Överlap mellan diagnoserna

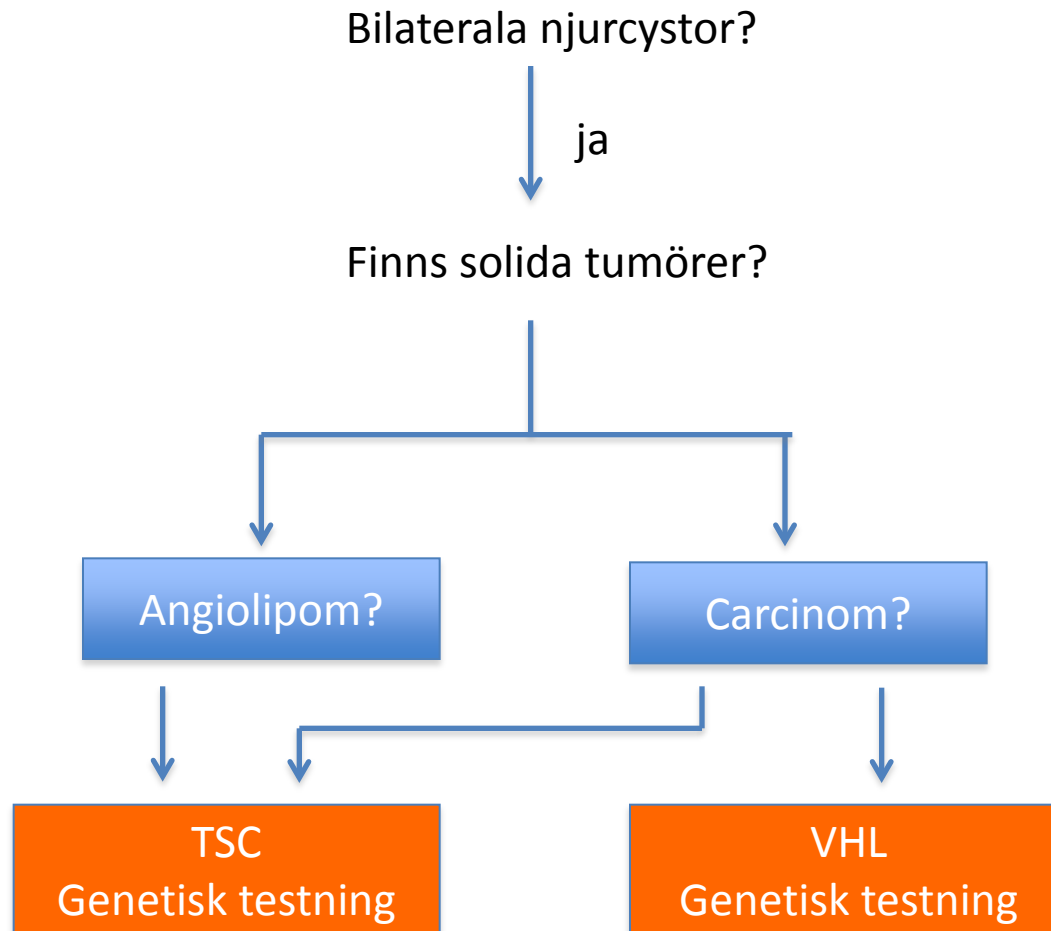
Next-generation-sequencing

- Ciliopati-genpanel
 - 77 gener ca 22 000 SEK, lång TAT
 - 55 gener ca 10 000 SEK, de flesta inom 3-4 v
 - PKD1 ej inkluderad!

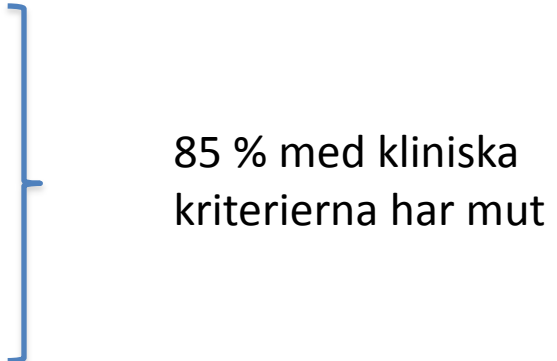
Klinisk heterogent

- Ex. *CEP290*-genen (även kallas *NPHP6*)
- Nefronoftisis, Senior Loken, Joubert, Bardet Biedl eller Meckel Gruber
 - 90 mutationer – 1 fenotyp
 - 14 mutationer – 2 fenotyper
 - 8 mutationer – 3 eller fler fenotyper
 - Annan modifierande gen

Handläggning vuxna utgångspunkt: klinisk bild 1



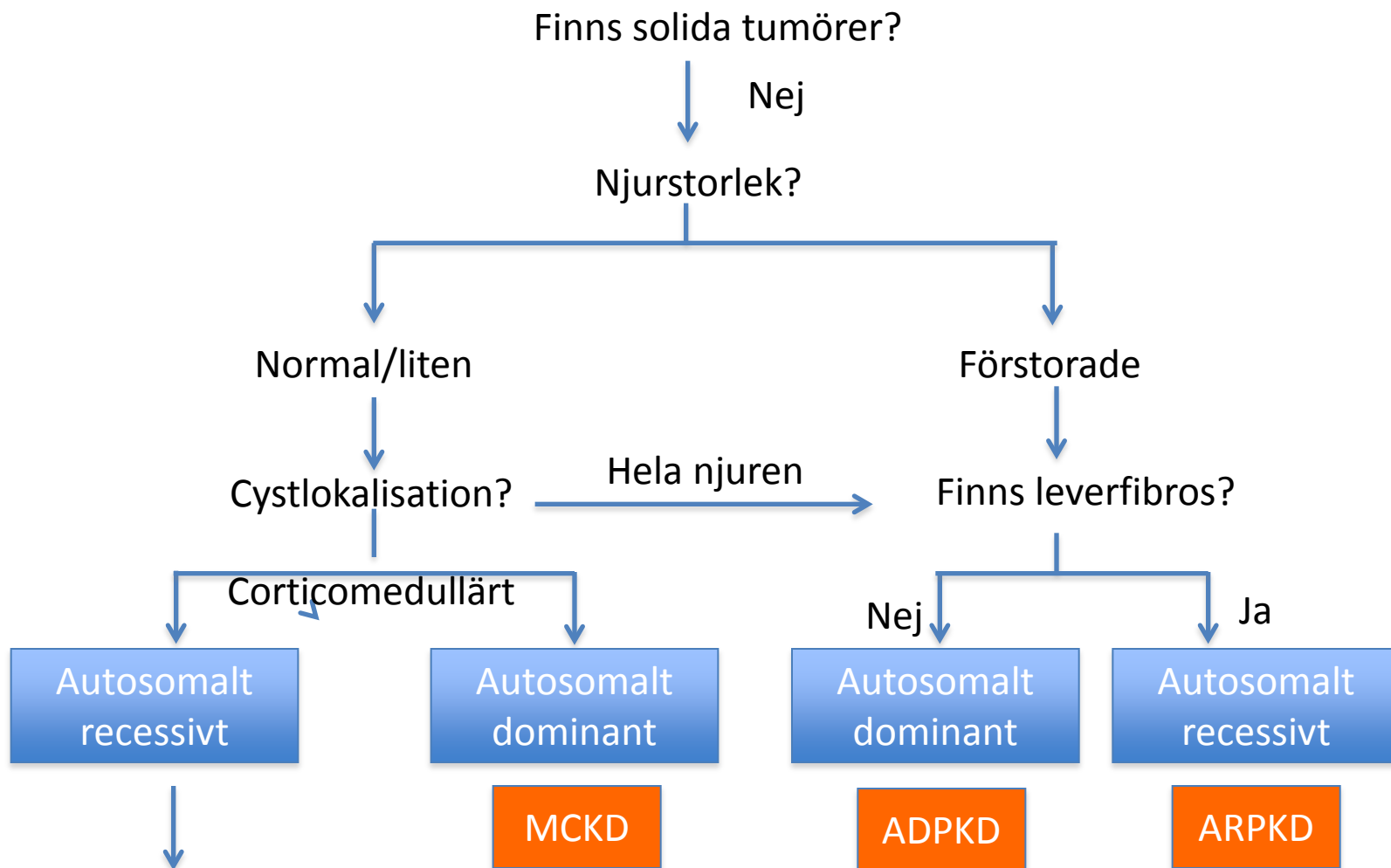
Tuberös skleros

- *TSC1* – 31 %
 - *TSC2* – 69 %
 - (*TSC2* + *PKD1* deletion (2-3%))
- 
- 85 % med kliniska kriterierna har mut
- 2/3 nymutationer
 - Mosaicism 5 % – affekterad vävnad analyseras
 - Autosomalt dominant
 - Angiolipom 50-85 %
 - Njurcystor 30-45 %

Von Hippel Lindau

- *VHL*-genen (hos 90-100 %), 20 % nymutationer
- 70 % har njurpåverkan
- Kan likna ADPKD (många cystor)
- Autosomalt dominant
- 5 typer (1A, 1B, 2A, 2B, 2C)
- Genetisk testning rekommenderas
- Kan användas för beräkning av njurcancerrisk

Handläggning vuxna utgångspunkt: klinisk bild 2



Autosomalt dominant polycystisk njursjukdom

- *PKD1* (85 %) - ESRD 55-75 års ålder
 - *PKD2* (15 %) – ESRD 20 år senare
- } 91 %
- Oftast kan diagnos ställas kliniskt + bilddiagnostik
 - Cystor även i andra organ, ffa levern
 - 1-2 % redan som nyfödda
 - 5-10 % nymutationer
 - Båda allerna påverkade i lesioner
 - *PKD1* svår gen (NGS fungerar inte alltid!)
 - Diff:
 - ARPKD (ibland debut senare)- leverfibros!
 - HNF1B* (diabetes MODY5)
 - SEC63, PRKCSH* (med cystisk leversjukdom)

Autosomalt recessiv polycystisk njursjukdom

- *PKDH1*-genen (77-85 %)
 - Stor gen – många svårtolkade varianter
- Analyseras ofta för prenatal diagnostik
- Diagnos ofta kliniskt och med bilddiagnostik
- Carolis syndrom (60 %)
- Diagnos i tidig vuxenålder förekommer

Medullär cystnjure

- Typ 1 – *MUC1* genen – inget lab finns än
- Typ 2 – *UMOD1* (17.8 %) – fler gener?

- Nefronoftisis-liknande bild + ofta hyperuricemi
- 50 % har njurcystor – kan vara små

Handläggning vuxna utgångspunkt: klinisk bild 3

Bilaterala njurcystor/
Liten eller normal njurstorlek/
corticomedullära cystor

Autosomt
recessivt

NPHP

Extrarenala
manifestationer

Polydactyli
Juvenil fetma
Retinitis pigmentosa
Intellektuell
dysfunktion
Anosmi

BBS

Vermishypoplasi/aplasi
Retinitis pigmentosa
Leverfibros
Colobom

JBTS

Retinitis
pigmentosa

SLSN

Sex fingrar bilat
Fibrocystisk lever
CNS missbildning

MKS

Nefronoftisis

- *NPHP1-18* (30 - 40 %)
 - *NPHP1* (20-40 %)
 - Om ingen *NPHP1* mutation – njurbiopsi!
- Syndrom med nefronoftisis

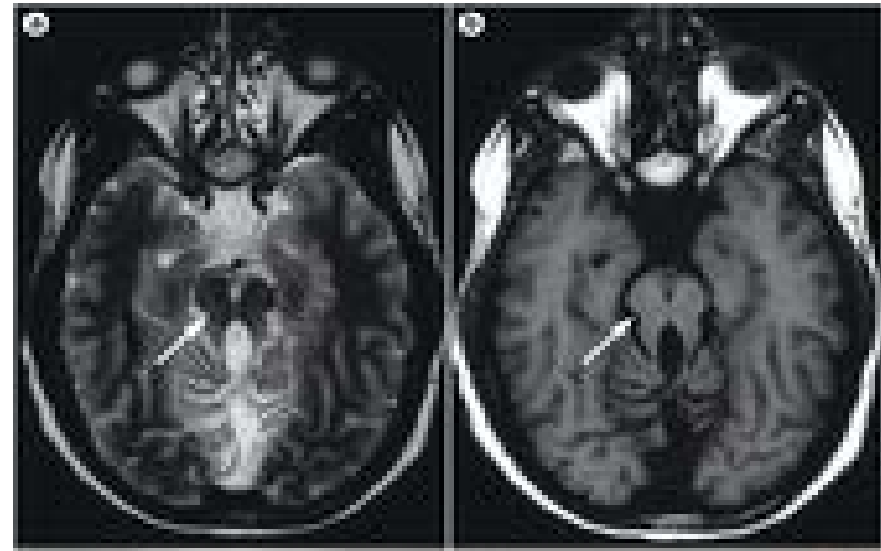
Bardet-Biedl

- *BBS1-19* (80 % av fallen)
- Nefronoftisis + (ibland njurbild som vid ADPKD/ARPKD)
 - Polydactyli/Brachydactyli
 - Juvenil fetma
 - Intellektuellt funktionshinder
 - Retinal defects
 - Anosmi
 - Hypogonadism
- Autosomt recessiv, digeniskt

Jouberts syndrom

- 21 gener
- Nefronoftisis +
 - Vermis hypoplasia/aplasia
 - Leverfibros (35 % levercystor)
 - Retinitis pigmentosa
 - Ögoncolobom
 - Avvikande andningsmönster neonatalt.

Molar tooth sign



Senior Lokens syndrom

- Nefronoftisis + RP = Senior Loken syndrom
- RP
 - alltid vid *NPHP5* och *NPHP6*
 - aldrig vid *NPHP7*
 - Ibland vid de övriga
- Vanligaste extrarenala symptomet vid nefronoftisis: Retinitis pigmentosa 10-15 %

Meckel Grubers syndrom

- 11 olika gener
- Nefronoftisis +
 - Bilateral postaxial hexadactyly
 - Hepatobiliär ductal dysgenesi
- fibrocystic liver
 - CNS missbildningar (occipitalt encephalocele)

Bilateral hexadactyly

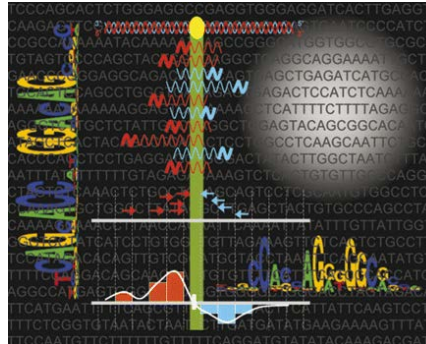
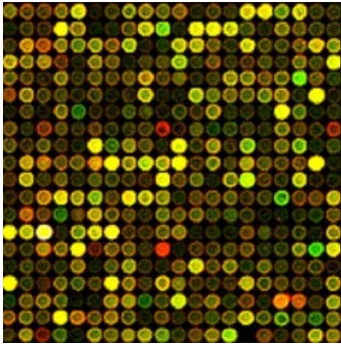


Genetisk diagnostik

- Bör ske vid cystsjukdom/tumörsyndrom
- I vissa fall av ADPKD/ARPKD
- Kan ske vid nefronoftisis, åtminstone *NPHP1*
- Efterfrågas ofta inför prenataldiagnostik

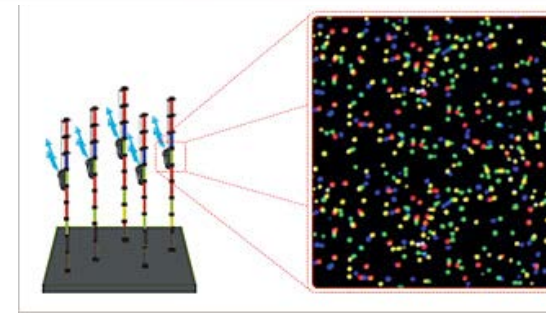
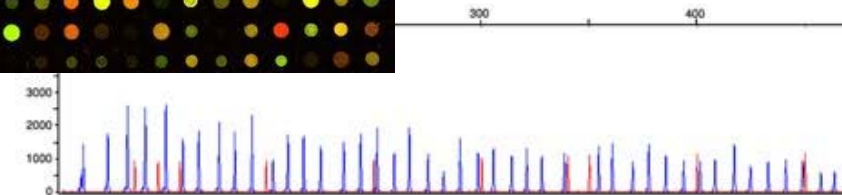
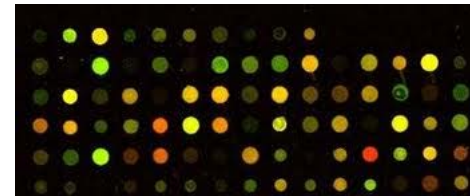
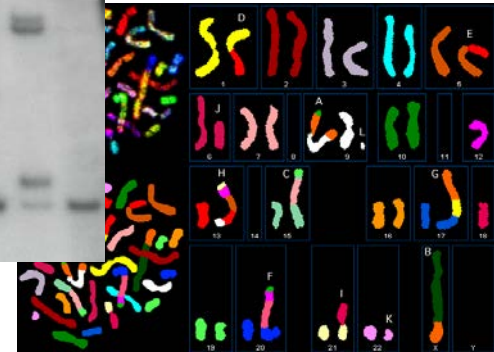
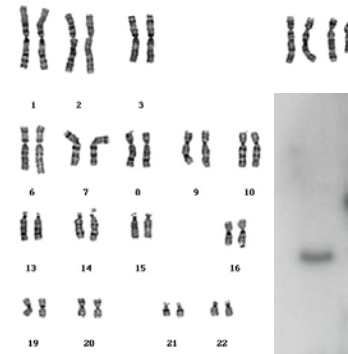
Framtidens diagnostik ~~här i morgon?~~

- Hög-effektiv screening av alla kända njursjukdomar (utom PKD1)
- Hög känslighet för detektion av alla typer av mutationer
- Endast små mängder prov behövs
- Tillförlitliga resultat
- Kostnadseffektiva analyser

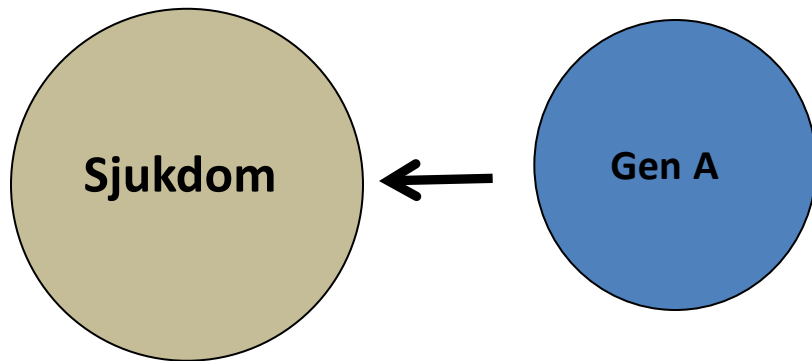


Milstolpar- diagnostiska metoder

- **1970-talet:**
 - Kromosom bandning
 - Southern blot analysis
 - DNA sekvensering
- **1980-talet:**
 - PCR
- **1990-talet**
 - FISH
 - Kopplingsanalys
- **2000-talet:**
 - MLPA
 - Mikroarray
- **2010-talet:**
 - Next generation sequencing (NGS)

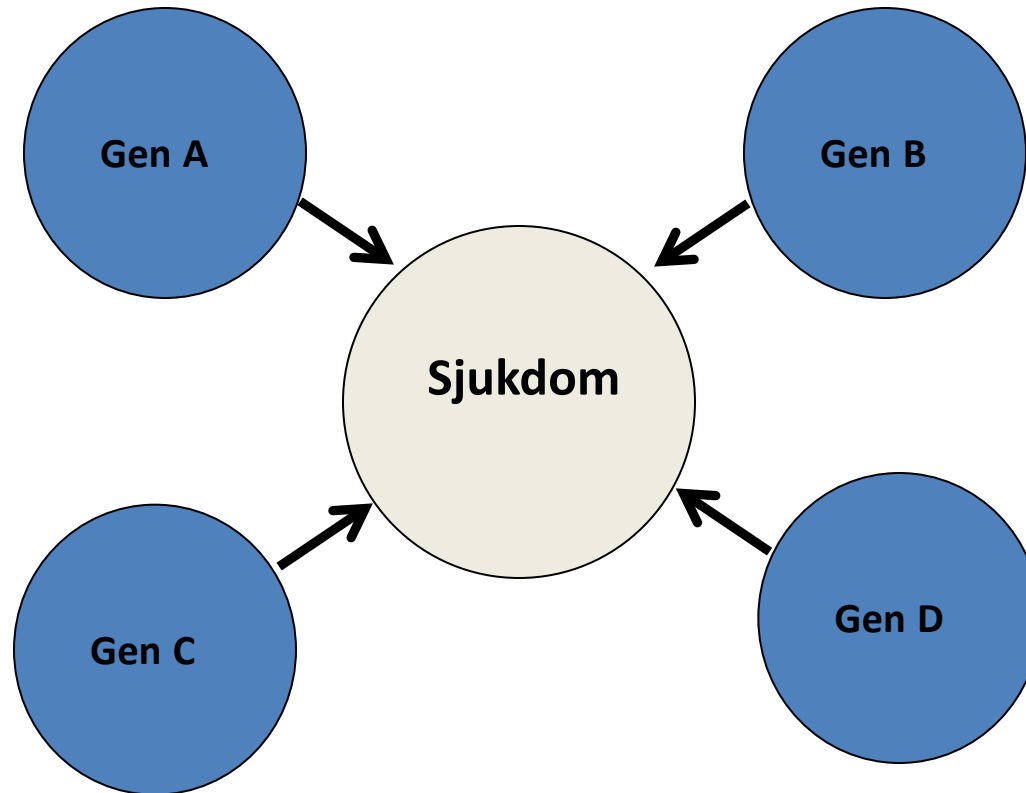


Mendelskt nedärvda sjukdomar

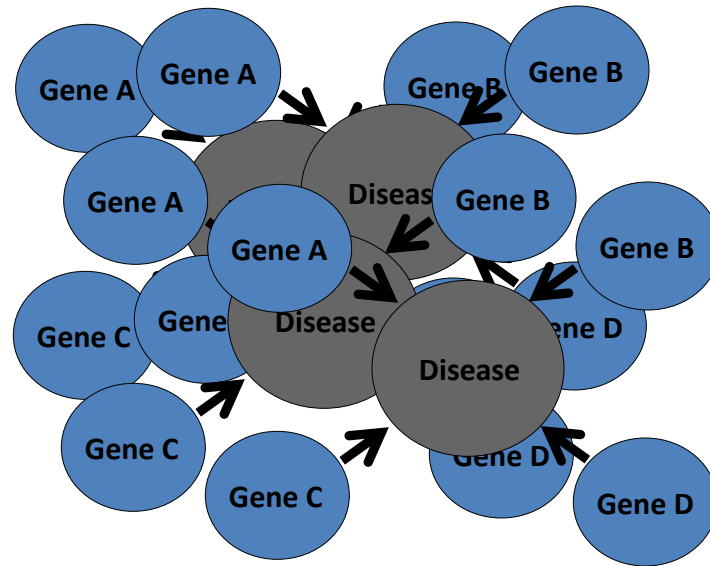


- **Vanligt förekommande mutationer**
Analyserar direkt för specifika mutationer eller panel av mutationer
- **Familje-specifika mutationer**
Screenar för mutationer

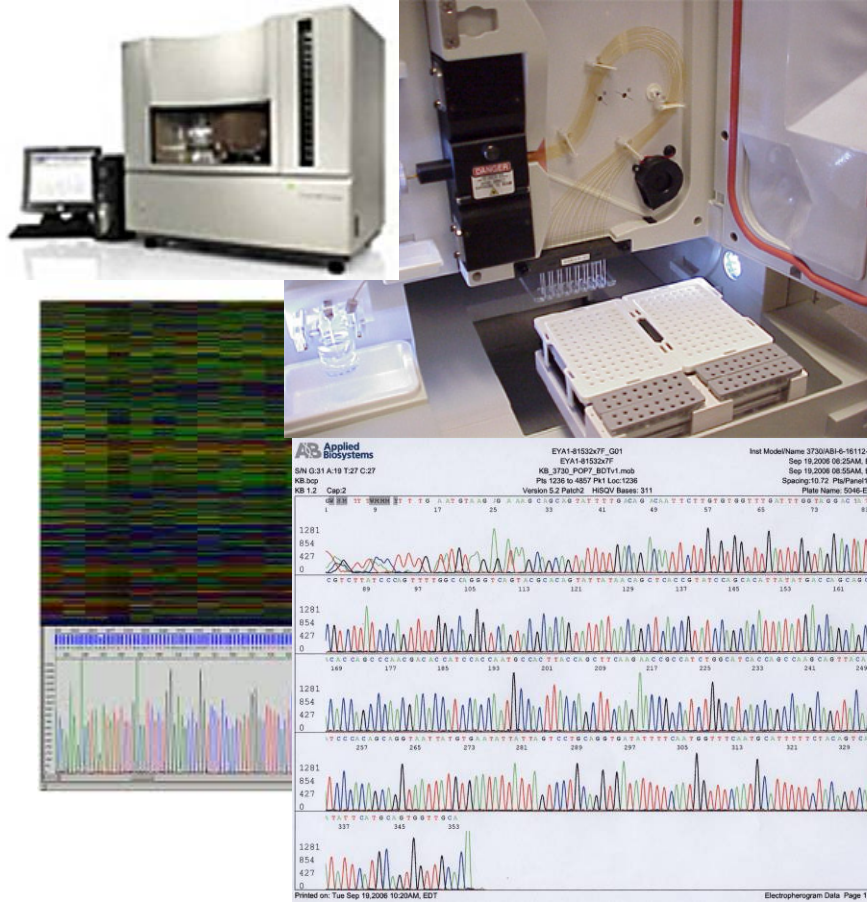
...kan orsakas av mutationer i flera olika gener



... kan ha klinisk och genetisk heterogenitet



DNA sekvensering med Sanger

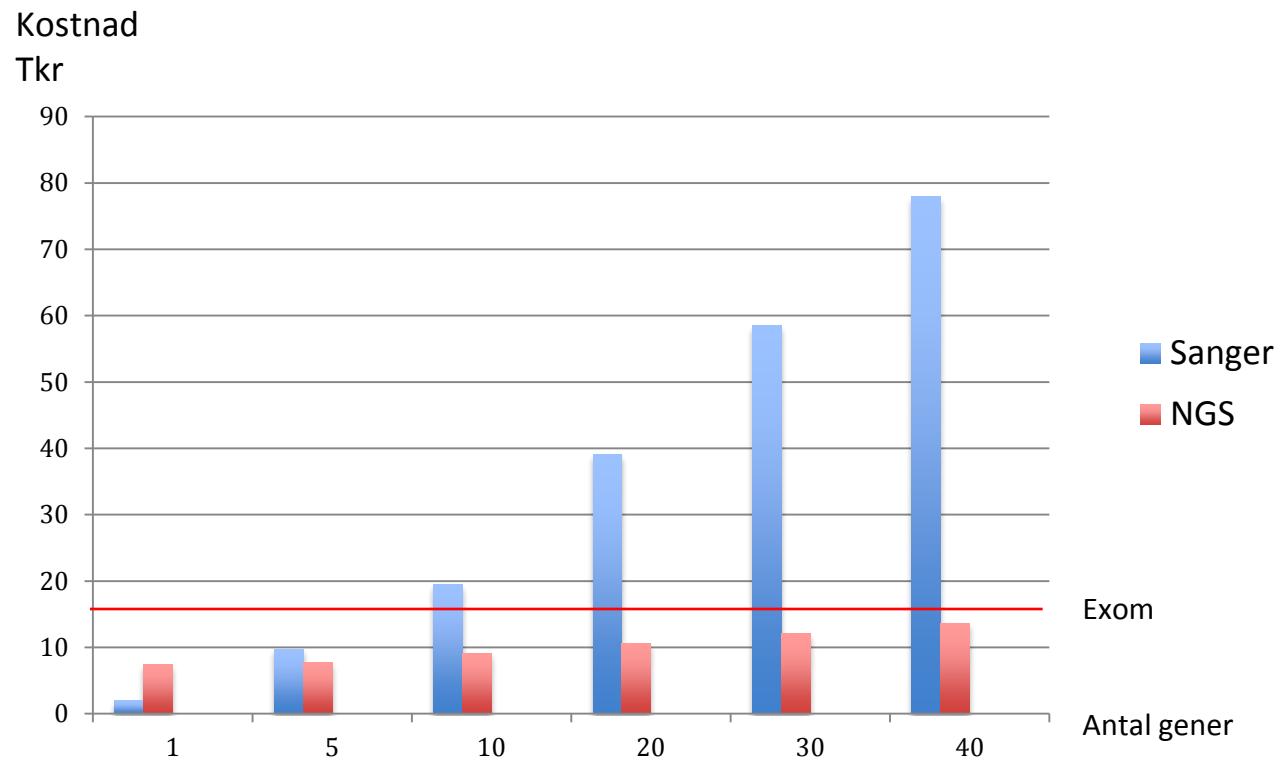


Fram till idag...

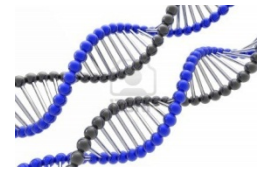


- **Sanger sekvensering-kan endast analysera ett begränsat antal gener eller delar av gener**
- **Analys av många gener (10-20st) är arbetskrävande, tidskrävande och dyrt**

Kostnader för Sanger vs NGS



Nya möjligheter!



Med utvecklingen av **Next-Generation Sequencing (NGS)** kan vi:

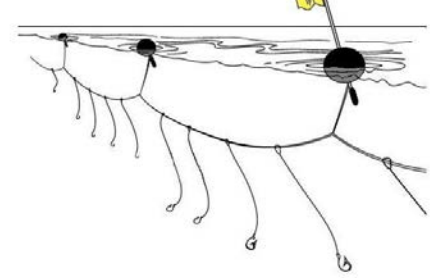
- Analysera många gener samtidigt (gene paneler)
- Analysera alla kodande exon (exome sequencing)
- Analysera hela genomet (whole-genome sequencing)

Nya möjligheter till förbättrad diagnostik av cancer och medfödda sjukdomar



Vad är skillnaden?

- Sanger sekvensering- enstaka gener
- Riktade gen-paneler
- Hel-exom sekvensering
- Hel-genom sekvensering



Läget för NGS i diagnostik 2014

