

Paper of the month, Mai 2017

Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary transition zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease

Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, Kausalya PJ, Kramer C, Ortiz-Brüchle N, Hilger N, Metzis V, Hiersche M, Tay SY, Tunningley R, Vij S, Courtney AD, Whittle B, Wühl E, Vester U, Hartleben B, Neuber S, Frank V, Little MH, Epting D, Papathanasiou P, Perkins AC, Wright GD, Hunziker W, Gee HY, Otto EA, Zerres K, Hildebrandt F, Roy S, Wicking C, Bergmann C

Nat Genet. 2017 Jul;49(7):1025-1034. doi: 10.1038/ng.3871. Epub 2017 May 22

Zystennieren zeichnen sich durch die Bildung flüssigkeitsgefüllter Hohlräume aus, die zu Nierenversagen führen können. Neben einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden die betroffenen Patienten häufig an Bluthochdruck und Lebersymptomen. Die Autosomal Rezessive Polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) zeigt sich meist schon bei der Geburt oder im frühen Kindesalter und verläuft besonders schwer. Nun haben Forscherinnen und Forscher des Universitätsklinikums Freiburg und des BMBF-geförderten Forschungsverbundes frühkindliche zystische Nierenerkrankungen (NEOCYST) gemeinsam mit internationalen Kollegen eine Ursache für die gestörte Nierenfunktion gefunden. Die Forscher erkannten, dass Veränderungen im Gen DZIP1L zu einer fehlerhaften Zilienfunktion auf den Nierenzellen führen. Zilien sind antennenförmige Fortsätze, die für die Zellteilung und -kommunikation wichtige Prozesse regulieren. Störungen der Zilien gelten schon länger als mögliche Ursache von Zystennieren. Die Forscher erhoffen sich nun genauere Hinweise über die bei Zystennieren gestörten Prozesse als Ansatzpunkte für neue Therapien.

„Bei unseren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass an dieser eher seltenen Form der Zystennieren mehr Gene beteiligt sind als ursprünglich angenommen“, sagt Studienleiter Prof. Dr. med. Carsten Bergmann. „Darum sollten Patienten mit Zystennieren zukünftig auch auf Veränderungen im Gen DZIP1L untersucht werden, wenn die bisherigen Genanalysen keine Auffälligkeiten zeigen“, sagt Prof. Bergmann.

Mit Hilfe neuer Sequenzieretechniken fanden die Wissenschaftler in Blut- und Gewebeproben von betroffenen Patienten die als Mutationen bezeichneten Veränderungen im Gen DZIP1L. Sie schalteten das Gen im Modellorganismus Zebrafisch gezielt aus. Daraufhin war die Nierenfunktion beeinträchtigt. In weiteren Zellanalysen zeigte sich, dass die antennenförmigen Zilien auf den Nierenzellen nicht mehr richtig funktionieren. Außerdem entdeckten die Forscher, dass das Gen DZIP1L auch bei der wesentlich häufigeren Autosomal Dominant vererbten Polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) eine wichtige Rolle spielt. Von dieser Form sind etwa ein bis zwei von 1.000 Personen in Deutschland und weltweit mehr als 12 Millionen Patienten betroffen.

Auf Grundlage der aktuellen Studie werden die Forscher nun die Funktion von DZIP1L bei Zystennieren weiter erforschen. Langfristiges Ziel ist die Entwicklung von Therapien, mit denen eine Heilung polyzystischer Nierenerkrankungen möglich wird. Bislang lassen sie sich nur mit einer Nierentransplantation ursächlich behandeln.

Der vorliegende Text ist die gekürzte Version der Pressemitteilung des Universitätsklinikums Freiburg.

Paper of the month, May 2017

Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary transition zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease

Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, Kausalya PJ, Kramer C, Ortiz-Brüchle N, Hilger N, Metzis V, Hiersche M, Tay SY, Tunngley R, Vij S, Courtney AD, Whittle B, Wühl E, Vester U, Hartleben B, Neuber S, Frank V, Little MH, Epting D, Papathanasiou P, Perkins AC, Wright GD, Hunziker W, Gee HY, Otto EA, Zerres K, Hildebrandt F, Roy S, Wicking C, Bergmann C

Nat Genet. 2017 Jul;49(7):1025-1034. doi: 10.1038/ng.3871. Epub 2017 May 22.

Polycystic kidneys are characterized by forming liquid filled cavities, which can lead to kidney failure. Beside limited renal function affected patients frequently suffer from hypertension and liver symptoms. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) appears usually already at birth or in early childhood and proceeds severe. Now researchers of Medical Center-University of Freiburg and BMBF-promoted network for early onset cystic kidney disease (NEOCYST) discovered together with international colleagues a reason for the disturbed renal function. The researchers recognized changes at gene DZIP1L lead to a faulty cilia function on renal cells. Cilia are antenna shaped protuberances, which regulate important processes for cell division and cell communication. Ciliary disturbances have been considered for some time as possible reasons for polycystic kidneys. The researchers now hope for more accurate clues about disturbed processes at polycystic kidneys as a reference point for new therapies.

“Our investigations showed that there are more genes involved in this rather rare form of polycystic kidneys than originally supposed”, says the director of studies Prof. Dr. med. Carsten Bergmann. “Therefore patients with polycystic kidneys from now on should be examined for changes at gene DZIP1L, if previous gene analyses didn’t show abnormalities”, says Prof. Bergmann.

Assisted by new sequencing techniques the researchers discovered changes called mutations in gene DZIP1L in affected patients’ blood and tissue samples. They specifically deactivated the gene in the model organism zebrafish. Therefore the renal function was impaired. Further cell analyses showed that the antenna shaped cilia on renal cells no longer work properly. Also the researchers discovered that gene DZIP1L plays an important role in the more often inherited autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Of this form 1-2 of 1.000 people in Germany and more than 12 million patients global are affected.

On the basis of this current study the researchers are now going to further investigate the function of DZIP1L at polycystic kidneys. Long-term aim is the development of therapies making healing of polycystic kidney diseases possible. So far they can only be causal treated by a kidney transplant.