

Paper of the month, Januar 2017

A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in *CARMIL2*

Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C, Hussein K, Jaeger G, Kammer B, Schmid I, Bahia M, Pena SD, Behrends U, Belohradsky BH, Klein C, Hauck F

Nat Commun. 2017 Jan 23; 8:14209

Inzwischen sind mehr als 7000 seltene Erkrankungen bekannt. Dennoch werden immer wieder neue Krankheiten entdeckt. Neben der Möglichkeit, den Patienten somit eine klare Diagnose zu geben wird dabei auch das Verständnis regulatorischer Prozesse vertieft und die Möglichkeit der Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte eröffnet.

Mediziner aus dem PID-NET Verbund haben nun bei jungen Patienten mit einem angeborenen Immundefekt und einer Neigung zur Tumorentstehung eine neue ursächliche Mutation entdeckt. Das Immunsystem spielt eine wichtige Funktion bei der Verhinderung einer Tumorentstehung. Bei immungeschwächten Patienten kann das Risiko der Tumorentstehung steigen. Um hier therapeutisch eingreifen zu können, ist es von entscheidender Bedeutung die beteiligten Signalwege zu verstehen. Die Forscher haben bei Kindern aus dem Nahen Osten und aus Südamerika Mutationen im Gen *CARMIL2* identifiziert. Die betroffenen Patienten entwickelten an vielen Stellen im Körper Tumore der glatten Muskelzellen, die mit Epstein-Barr-Viren (EBV) assoziiert waren. Die T-Lymphozyten der Patienten weisen eine Störung in einem Signalweg auf, welcher durch Aktivierung des Oberflächmoleküls CD28 initiiert wird. Dies führt dazu, dass die T-Zellen der Patienten nicht adäquat ausreifen und in ihrer Funktion gestört sind. Das betroffene Gen spielt zudem eine wichtige Rolle in einer weiteren Fähigkeit der Immunzellen: es wird für die Beweglichkeit und zielgerichtete Wanderung benötigt. Entsprechend weisen die Lymphozyten der Patienten eine Störung der Polarität und des Migrationsverhaltens auf.

Neben der Diagnose für betroffene Patienten und der Aufklärung von Faktoren für T-Zell-Aktivierung und -Funktion, ermöglicht diese Arbeit in Zukunft vielleicht auch eine Behandlung der Patienten. Denn der CD28-Signalweg ist eine therapeutische Zielstruktur: im Rahmen der sogenannten Immun-Checkpoint-Blockade hemmen neue Medikamente inhibitorische Einflüsse und steigern so die anti-tumorale Immunität. In diesem Zusammenhang wird deutlich, dass eine effektive T-Zellantwort wichtig ist, um die Entstehung von seltenen EBV-assoziierten Tumoren zu unterdrücken.

Kommentar von:

Susanne Artmeier, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München
susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de

Paper of the month, January 2017

A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2

Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C, Hussein K, Jaeger G, Kammer B, Schmid I, Bahia M, Pena SD, Behrends U, Belohradsky BH, Klein C, Hauck F

Nat Commun. 2017 Jan 23; 8:14209

More than 7000 rare diseases are currently known. Yet time and again scientists discover new diseases. Besides giving patients a defined diagnosis, the insight into biological regulatory processes is deepened. Moreover these findings can give rise to the development of novel therapeutic concepts.

Scientists of PID-NET discovered a new causal mutation in young patients with an innate immune defect and a tendency to develop tumors. The immune system plays a major role in preventing tumorigenesis. The risk of developing tumors can increase in patients with an impaired immune system. To be able to therapeutically interfere in this process, it is mandatory to comprehend the underlying signalling pathways. The scientists identified a mutation in the CARMIL2 gene in patients from the Middle East and South America. The affected patients developed tumors of smooth muscle cells in multiple parts of the body which were associated with Epstein-Barr-Virus (EBV) infection. The patients' T-lymphocytes have a defect in a signalling pathway which is initiated by activating the surface protein CD28. This causes problems in the maturation and proper function of the T-cells. Additionally, the affected gene plays an important role in another capability of the immune cells: it is important for cellular polarity and migration. Accordingly, the patients' lymphocytes depict defects in these cellular behaviours.

Besides having a diagnosis for patients and the identification of factors for T-cell activation and function this publication might prepare the ground for a treatment for these patients since the CD28 signalling pathway is a target for therapeutic intervention. New drugs suppress inhibitory influences within the so called immunological checkpoint blockade thus increasing anti-tumoral immunity. In this context it becomes apparent that an effective T-cell response is important to inhibit the development of EBV-associated tumors.

Comment by

Susanne Artmeier, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians Universität Munich
susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de

Paper of the month, März 2017

Pro-inflammatory cytokine environments can drive IL-17 over-expression by $\gamma\delta$ T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis.

Kessel C, Lippitz K, Weinhage T, Hinze C, Wittkowski H, Holzinger D, Fall N, Grom AA, Gruen N, Foell D.

Arthritis Rheumatol. 2017 Mar 15. doi: 10.1002/art.40099. [Epub ahead of print]

Wissenschaftler und Ärzte der Klinik für pädiatrische Rheumatologie und Immunologie der Universitätskinderklinik Münster haben neue Erkenntnisse zum Zusammenspiel verschiedener humoraler und zellulärer Komponenten des Immunsystems gewonnen, die bei Dysregulation zur Entwicklung des Krankheitsbildes der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) beitragen. Die sJIA ist eine Sonderform des Kinderrheumas mit systemischer Multiorganentzündung, die sich besonders initial als autoinflammatorisches Syndrom präsentiert. Im weiteren Verlauf sind die Patienten durch die Folgen einer chronischen Entzündungsaktivität gefährdet, destruktive Gelenkentzündung zu entwickeln, welche dann eher Züge einer Autoimmunarthritiden trägt.

In ihrer Publikation zeigen die Autoren eine deutlich erhöhte Bildung des entzündungsfördernden Zytokins Interleukin 17 (IL-17) durch sogenannte $\gamma\delta$ T-Zellen. Im Serum klinisch aktiver Patienten sowie in stimulierten Zellen aus Patientenblut konnten erhöhte IL-17-Konzentrationen nachgewiesen werden. Interessanterweise wird diese IL-17-Überproduktion durch eine therapeutische Blockade des Entzündungsfaktors IL-1 β , jedoch nicht durch eine IL-6 Rezeptor-Blockade, korrigiert.

Eine erhöhte Bildung von IL-17 durch $\gamma\delta$ T-Zellen lässt sich vor allem durch Kombination der Entzündungsfaktoren S100A12, IL-18 sowie IL-1 β hervorrufen. Genau diese finden sich in stark erhöhten Konzentrationen im Blut von sJIA-Patienten. Im Gegensatz dazu scheinen sJIA-Zellen Interferon gamma (IFN γ) als einen natürlicher Gegenspieler einer IL-17-Produktion nur vermindert zu bilden.

Interessanterweise spiegeln die Daten dieser Patienten-Studie damit unmittelbar Befunde wider, welche unlängst in einem neuen sJIA-Mausmodell postuliert wurden. Hier entwickeln IFN γ -defiziente Mäuse klinische Symptome einer sJIA, welche auf IL-17 Überexpression durch $\gamma\delta$ T Zellen zurückgeht.

Eine Relevanz von IL-17 war für den Krankheitsverlauf der sJIA bislang unklar, eine Überproduktion durch spezifische Patienten-Zellen wurde bisher nicht gezeigt. Zusammenfassend beschreibt die Studie nun erstmals IL-17-Überproduktion durch $\gamma\delta$ T-Zellen von sJIA-Patienten und postuliert deren Deregulation durch Dysbalancen in spezifischen Entzündungsfaktoren. Gemäß den Studiendaten unterbindet eine IL-1 β neutralisierende Therapie die vermehrte Bildung von IL-17 am effektivsten.

Kommentar von:

Christoph Kessel, Universitätskinderklinik Münster
Christoph.Kessel@uni-muenster.de

Paper of the month, March 2017

Pro-inflammatory cytokine environments can drive IL-17 over-expression by $\gamma\delta$ T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis.

Kessel C, Lippitz K, Weinhage T, Hinze C, Wittkowski H, Holzinger D, Fall N, Grom AA, Gruen N, Foell D.

Arthritis Rheumatol. 2017 Mar 15. doi: 10.1002/art.40099. [Epub ahead of print]

Scientists and physicians of the Clinic for Pediatric Rheumatology and Immunology at Münster University Hospital have gained new insights into the interplay of different humoral and cellular components of the immune system, which contribute to the development of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). sJIA is a specific form of childhood arthritis accompanied by systemic multiorgan inflammation, which, particularly upon disease initiation, presents as an auto-inflammatory syndrome. As consequences of chronic inflammatory activity, in the further course of disease, patients are endangered to develop destructive joint inflammation, which then rather resembles autoimmune arthritis.

In their publication the authors show an over-expression of the inflammatory cytokine interleukin 17 (IL-17) by $\gamma\delta$ T cells. In sera of clinically active patients as well as stimulated cells obtained from patients' blood increased IL-17 concentrations could be detected. Interestingly, $\gamma\delta$ T-cellular IL-17 over-production is corrected by therapeutic blockade of the inflammatory mediator IL-1 β , but not IL-6 receptor blockade.

Increased IL-17 production by $\gamma\delta$ T cells results particularly upon combination of the inflammatory factors S100A12, IL-18 and IL-1 β . These can be detected in highly elevated concentrations in sJIA patients' blood. In contrast, sJIA cells produce only little interferon gamma (IFN γ) as a natural counterpart of IL-17 production.

Interestingly, the data from this patient study directly reflect findings recently postulated in a new sJIA mouse model. Here, IFN γ -deficient mice developed clinical sJIA-resembling symptoms, which was due to over-expression of $\gamma\delta$ T cellular IL-17.

So far, a relevance of IL-17 in the sJIA disease course has been unclear, an overproduction by specific patient cells has not been demonstrated. For the first time, the study now describes IL-17 overproduction by sJIA patients' $\gamma\delta$ T cells and postulates their deregulation by dysbalances in specific inflammatory factors. According to study data, particularly IL-1 β neutralizing therapies abrogated IL-17 expression.

Comment by

Christoph Kessel, Münster University Hospital
Christoph.Kessel@uni-muenster.de

Paper of the month, April 2017

Aberrant neuronal activity-induced signaling and gene expression in a mouse model of RASopathy.

Altmüller F1,2, Pothula S1, Annamneedi A3, Nakhaei-Rad S4, Montenegro-Venegas C3, Pina-Fernández E1, Marini C3, Santos M5, Schanze D2, Montag D6, Ahmadian MR4, Stork O5,7, Zenker M2, Fejtova A1,7,8.

PLoS Genet. 2017 Mar 27;13(3):e1006684. doi: 10.1371/journal.pgen.1006684. eCollection 2017 Mar.

Der Ras/MAPK – Signalweg steuert verschiedenste Funktionen im Organismus und spielt auch eine Rolle bei der Steuerung von Funktionen des Nervensystems wie der Wahrnehmung, dem Lernen und dem Gedächtnis. Erkrankungen, denen aufgrund von Genmutationen eine Störung dieses Signalweges zugrunde liegt, werden als RASopathien bezeichnet. Diese Gruppe seltener genetischer Erkrankungen, zu denen auch das Noonan Syndrom (NS) zählt, zeichnet sich durch typische körperliche Anomalien, Wachstumsstörungen und variable Einschränkungen kognitiver Funktionen bis hin zu geistigen Behinderungen aus. Die genauen Mechanismen, die zu den verschiedenen körperlichen und geistigen Defiziten führen, sind noch wenig erforscht. An diesem Punkt ist nun dem Forschungsverbund „German Network for Rasopathy Research (GeNeRARE)“ ein wichtiger Schritt zu einem besseren Verständnis der Auswirkungen der für RASopathien verantwortlichen Genmutationen auf die Funktion von Nervenzellen gelungen. Es wurde ein Mausmodell etabliert, in dem eine RASopathie-typische Mutation im PTPN11-Gen, dem häufigsten Gen für das NS, in bestimmten Bereichen des Großhirns exprimiert wird. Diese Mutation sorgt durch eine zweifache Aktivitätssteigerung des Enzyms „Protein Tyrosin Phosphatase“ (PTP) für eine Überaktivierung des Ras/MAPK – Signalweges. Die gentechnisch veränderten Mäuse zeigten keine körperlichen Auffälligkeiten und Erkrankungen, wie diese bei Expression der Mutation im ganzen Körper der Fall ist, sie wiesen allerdings reduzierte Neugier und schlechtere Gedächtnisleistungen auf, was die Bedeutung des PTPN11-Gens und des RAS/MAPK – Signalwegs in Nervenzellen unterstreicht.

Zur Entschlüsselung der molekularen Mechanismen dieser Hirnfunktionsstörung wurden Nervenzellen, welche die überaktivierende PTPN11-Mutation exprimieren, umfangreichen Analysen unterzogen. Hierbei zeigten sich Verschiebungen des Gleichgewichts in der Oberflächenexpression der Glutamatrezeptoren AMPA und NMDA an den Synapsen. Synaptische Glutamatrezeptoren spielen bei der Potenzierung der Neurotransmission im Hippocampus und damit in der Gedächtnisbildung eine wichtige Rolle. Als möglicher Mechanismus, durch den diese Verschiebungen zustande kommen, wurden Veränderungen im Transport der Rezeptoren in die Zelle und an die Synapse nachgewiesen. Eine wesentliche neue Erkenntnis der Studie besteht darin, dass die basale Überaktivierung des RAS/MAPK – Signalwegs dazu führt, dass bei neuronaler Stimulation die physiologische Aktivierung des Signalwegs deutlich geringer ausfällt als in Nervenzellen ohne Mutation. Dies wurde auch auf der Ebene der Veränderungen im Genexpressionsmuster nach Stimulation bestätigt. Das bedeutet, dass die Reaktionsfähigkeit der Zelle auf einen Stimulus letztlich deutlich abgeschwächt ist.

Diese Erkenntnisse haben Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien, mit denen möglicherweise kognitive Defizite bei RASopathien verbessert werden können. Sie zeigen aber auch, dass bei der Erforschung neuer Therapieansätze mit Inhibitoren des RAS/MAPK – Signalwegs auch der Tatsache Rechnung getragen werden muss, dass im biologischen System diese Mutationen sich wahrscheinlich weniger durch die Steigerung der basalen Aktivität, sondern durch den Verlust der dynamischen Regulierbarkeit auswirken. Ebenfalls konnten Veränderungen im JAK/STAT, im PI3K, sowie im mTOR- Signalweg festgestellt werden, die als mögliche Angriffspunkte für eine Therapie der NS nützlich sein könnten.

Kommentar von:

Jessica Ritter,

ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, April 2017

Aberrant neuronal activity-induced signaling and gene expression in a mouse model of RASopathy.

Altmüller F1,2, Pothula S1, Annamneedi A3, Nakhai-Rad S4, Montenegro-Venegas C3, Pina-Fernández E1, Marini C3, Santos M5, Schanze D2, Montag D6, Ahmadian MR4, Stork O5,7, Zenker M2, Fejtova A1,7,8.

PLoS Genet. 2017 Mar 27;13(3):e1006684. doi: 10.1371/journal.pgen.1006684. eCollection 2017 Mar.

Ras/MAPK-signaling pathway controls different functions in the organism and plays an important role in controlling neural system functions like awareness, learning and memory. Diseases, which are based on a defect of this signaling pathway caused by a gene mutation, are called Rasopathy. This group of rare genetic diseases including Noonan syndrome (NS) is characterized by typical physical developmental disorders, growth failures and variable restrictions in cognitive functions up to mental disabilities. The exact mechanisms causing physical and mental deficiencies are scanty researched. At this point the research cooperation "German Network for Rasopathy Research (GeNeRARE)" made a big step to a better understanding of Rasopathy causing gene mutation effects on neuronal cell function. A mouse strain with typical Rasopathy causing mutation in PTPN11 gene, which is the most common related gene for NS, only expressed in certain parts of cerebrum, was established. This mutation ensures through a doubled enzyme activity of "protein tyrosin phosphatase (PTP)" an overexpression of Ras/MAPK- signaling pathway. The genetically modified mice showed no physical abnormalities and diseases, like mice expressing this mutation all over the body, but a lower exploratory activity and reduced memory specificity. This points up the importance of PTPN11 gene and Ras/MAPK-signaling pathway in neuronal cells.

To decipher the molecular mechanisms of this brain function disorder, neuronal cells expressing the overactive PTPN11 mutation were analyzed extensively. In this connection, shifts in balance of glutamate receptors AMPA and NMDA surface expression on synapses could be shown. Synaptic glutamate receptors play an important role in potentiation of neurotransmission at hippocampus and therefore in memory formation. As a possible mechanism causing these shifts, changes in transport of the receptors into cells and on synapses were detected. An essential new discovery of this study is that basal overexpression of Ras/MAPK-signaling pathway causes a lower physiological activation of this pathway on neuronal stimulation, than seen in neuronal cells without mutation. This was also verified through changes in gene expression clusters after stimulation. Therefore the ability of the cell to react on a stimulus is distinctly attenuated. These findings are fundamental in the development of new therapy strategies which may be able to improve cognitive deficits in Rasopathies. They also indicate that while researching new therapies using inhibitors of the RAS/MAPK signaling pathway, it has to be taken in account that these mutations do probably not increase the basal activity, but instead lead to a loss of the dynamic regulation in the biological system. Furthermore, alterations in the signaling pathways of JAK/STAT, PI3K and mTOR were verified. Using them as possible points of attack for therapy of NS could prove useful.

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, 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

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.

Paper of the month, Juni 2017

Immunological phenotype of the murine *Lrba* knockout

Laura Gámez-Díaz, Julika Neumann, Fiona Jäger, Michele Proietti, Felicitas Felber, Pauline Soulas-Sprauel, Lisa Perruzza, Fabio Grassi, Tamara Kögl, Peter Aichele, Manfred Kilimann, Bodo Grimbacher, Sophie Jung.

Immunology and Cell Biology accepted article preview 27 June 2017; doi: 10.1038/icb.2017.52.

Der LRBA (Lipopolysaccharide Responsive Beige-like Anchor protein) Mangel ist ein primärer Immundefekt, der auf einer verminderten Expression des LRBA-Proteins aufgrund von biallelischen Mutationen im *LRBA*-Gen beruht. Der LRBA-Mangel äußert sich klinisch vielfältig, beispielsweise durch Autoimmunität, entzündlichen Darmerkrankungen, Hypogammaglobulinämie der Antikörper IgG, IgM und/oder IgA, rezidivierenden Infektionen und Organomegalien, wie Splenomegalie, Hepatomegalie und Lymphadenopathie. Die Erkrankung tritt im Mittel im Alter von 13 Jahren in Erscheinung und wird mit steigendem Alter schwerwiegender. Die Betroffenen weisen verschiedene immunologische Defekte auf, die sowohl die B-Zellreihe mit verminderten Zahlen von Gedächtnis- und Plasmazellen, sowie die T-Zellreihe mit einer Beeinträchtigung der regulatorischen T-Zellen (T_{regs}) betreffen. Auch nach Impfungen sind im Vergleich zur Normalbevölkerung weniger spezifische Antikörper im Blut von Patienten nachweisbar.

Die *LRBA*-Gene des Menschen und der Maus weisen eine Sequenzhomologie von 90% auf. Daher nutzte die Forschungsgruppe ein Knockout Mausmodell mit gezielter Loss-of-Protein Deletion zur Nachstellung des genetischen Defekts im LRBA-Gen. Mithilfe dieses Mausmodells (*Lrba*^{-/-}) konnten *in vivo* Untersuchungen zur Lymphozytenentwicklung und Antikörperantwort im unbeeinflussten Zustand, nach Immunisierung mit T-Zell-abhängigen und T-Zell-unabhängigen Antigenen, sowie in der akuten Infektion mit lymphozytärem Choriomeningitis Virus (LCMV) oder *Salmonella Typhimurium* durchgeführt werden. Aufgrund der ansteigenden Schwere der Erkrankung im Alter wurden die Mäuse in die Gruppen jung (<4 Monate alt) und alt (>1 Jahr alt) unterteilt. Die *Lrba*^{-/-} Mäuse zeigten jedoch weder im unbeeinflussten Zustand noch bei einer Herausforderung durch Antigene deutliche Symptome, die bei Menschen mit LRBA-Mangel typisch sind.

Die Forscher stellten eine Entbehrlichkeit des LRBA-Proteins für die T- und B-Zell-Entwicklung, das B-Zell-Überleben und den Klassenwechsel bei Mäusen fest. Die Immunglobulinkonzentrationen von IgG und IgM im Serum wiesen normale Werte auf. Jedoch zeigten *Lrba*^{-/-} Mäuse eine verminderte Expression von CTLA-4, einem negativen Regulator der T-Zell-Aktivität von T_{regs} -Zellen. Eine niedrige Expression von CTLA-4 steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Autoimmunität bei Patienten mit LRBA-Mangel. Außerdem ist die Anzahl peritonealer B-1a-Zellen reduziert, was zu einer Verminderung der IL-10-Produktion führt. Besonders fielen erhöhte IgA-Werte auf, die interessanterweise mit dem Alter der Mäuse weiter anstiegen, was auf eine modulierende Rolle des LRBA-Proteins auf die IgA Produktion schließen lassen könnte. Trotzdem zeigten die *Lrba*^{-/-} Mäuse keine erhöhte Anfälligkeit für Darminfektionen, obwohl vermehrt folliculäre T-Helferzellen in den Peyer Plaques, CD3⁺-Lymphozyten im intestinalen Epithel des Kolons und eine erhöhte Zellularität mit höherer pathogener Kolonisation in mesenterialen Lymphknoten nach Infektion mit *Salmonella Typhimurium* festgestellt wurden. Damit zeigten sich Morbidität und Mortalität während der akuten Kolitis nicht erhöht. Auch nach Impfung mit T-Zell-abhängigen und T-Zell-unabhängigen Antigenen kam es zu keinem Defekt in der Antikörperantwort. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine wichtige Rolle des LRBA-Proteins in der IgA Produktion und/oder Regulation hin, die für die Erhaltung der intestinalen Homöostase von Bedeutung ist.

Da es sich bei dem LRBA-Mangel um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die bisher nur unspezifisch behandelt werden kann, zeigen die Forscher hiermit, wie wichtig Studien wie diese zum Verständnis der Pathogenese der Erkrankung sind, um in Zukunft spezifische Therapieoptionen anbieten zu können.

Paper of the month, June 2017

Immunological phenotype of the murine *Lrba* knockout

Laura Gámez-Díaz, Julika Neumann, Fiona Jäger, Michele Proietti, Felicitas Felber, Pauline Soulas-Sprauel, Lisa Perruzza, Fabio Grassi, Tamara Kögl, Peter Aichele, Manfred Kilimann, Bodo Grimbacher, Sophie Jung.

Immunology and Cell Biology accepted article preview 27 June 2017; doi: 10.1038/icb.2017.52.

LRBA (Lipopolysaccharide Responsive Beige-like Anchor protein) deficiency is a primary immunodeficiency caused by reduced expression of the LRBA protein due to biallelic mutations in the *LRBA* gene. Clinically, LRBA deficiency manifests with a wide spectrum of symptoms including autoimmunity, inflammatory bowel-disease, IgG, IgM and/or IgA hypogammaglobulinemia, recurrent infections and organomegaly, such as splenomegaly, hepatomegaly and lymphadenopathy. The disease appears at an average age of 13 years and becomes more severe with increasing age. Patients show different immunological defects affecting the B-cell-line with reduced memory cells and plasmablasts, and the T-cell-line, mainly disturbing the functionality of regulatory T-cells (T_{regs}). After vaccination, less specific antibodies are detectable in the serum of LRBA-deficient patients.

Human and murine *LRBA* genes show about 90% sequence homology. Therefore, the researchers used an *Lrba* knock-out mouse model (*Lrba*^{-/-}) with a loss-of-protein targeted deletion to mimic the genetic defect observed in LRBA-deficient patients. This mouse model (*Lrba*^{-/-}) was used to investigate *in vivo* lymphocytes' development and antibody responses at steady state, after immunization with T-dependent and T-independent antigens, as well as in the context of acute infections with lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) and *Salmonella Typhimurium*. Due to the increasing severity of the human disease with the age of the patients, mice were divided into two age groups: young mice (<4 months old) and old mice (>1 year old). However, *Lrba*^{-/-} mice did not show any obvious disease symptoms that are typical in human LRBA deficiency, either at steady state or after antigenic challenge.

In addition, the researchers discovered the dispensability of LRBA protein for T- and B-cell development, B-cell survival and class switching in mice. The immunoglobulin IgG and IgM serum levels were also found normal. However, *Lrba*^{-/-} mice had decreased expression of CTLA-4, a negative regulator of T-cell activity in T_{regs} cells. Low CTLA-4 is associated with the development of autoimmunity in LRBA-deficient patients. Furthermore, the number of peritoneal B-1a-cells was reduced in *Lrba*^{-/-} mice being associated with diminished IL-10 production. Particularly, high serum and secretory IgA levels were noticed in *Lrba*^{-/-} mice. Interestingly, IgA levels increased along with the age of the mice, suggesting a modulating role of LRBA on IgA production. However, *Lrba*^{-/-} mice did not show increased susceptibility to intestinal infections or overt signs of inflammation and autoimmunity, although the authors observed an increased frequency of T follicular helper cells in Peyer's patches, CD3⁺ lymphocytes in the colonic intestinal epithelium and increased cellularity along with higher pathogen colonization in mesenteric lymph nodes after infection with *Salmonella Typhimurium*. Thereby, morbidity and mortality during acute colitis were not increased. Even after vaccination with T-dependent and T-independent antigens no defect in antibody response was detected.

In conclusion, the results indicate an important role of the LRBA protein in immune regulatory mechanisms and suggest a novel role of LRBA in IgA production and/or regulation, which is important for intestinal homeostasis. Since LRBA deficiency is a life-threatening disease, which can only be treated unspecifically, the researchers emphasize the need for additional studies allowing a better understanding of disease pathogenesis in order to be able to offer specific therapy options in the future.

Comment by: Jessica Ritter, Ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month Juli 2017

The ciliary membrane-associated proteome reveals actin-binding proteins as key components of cilia

Priyanka Kohli, Martin Höhne, Christian Jüngst, Sabine Bertsch, Lena K Ebert, Astrid C Schauss, Thomas Benzing, Markus M Rinschen & Bernhard Schermer

EMBO Rep. 2017 Sep;18(9):1521-1535. doi: 10.15252/embr.201643846. Epub 2017 Jul 14.

Primäre Zilien sind sensorische fühlertartige Organellen auf der Zelloberfläche in vielen Geweben und Organen des Menschen. Zilien spielen eine wichtige Rolle als Koordinatoren verschiedener Signalwege der ziliären Membran und am zellzyklischen Kontrollpunkt vor dem Wiedereintritt in die Mitosephase. Die regulatorischen Mechanismen dieser Funktionen sind bisher noch nicht ausreichend verstanden.

Daher untersuchten WissenschaftlerInnen des Forschungsverbunds *NEOCYST - Netzwerk für frühkindliche zystische Nierenerkrankungen* - das membranassoziierte Proteom der Zilien mit Hilfe des gentechnisch veränderten Enzyms APEX2, das gezielt an der ziliären Plasmamembran (cmAPEX) unter Biotinphenol und H₂O₂-Zugabe endogene Proteine mit Biotin markiert. Mit Hilfe von fluoreszenzmarkiertem Streptavidin konnte im hochauflösenden STED-mikroskopischen Bild eine Anreicherung biotinylierter Proteine an der ziliären Membran beobachtet werden. Nach massenspektrometrischen Proteomanalysen der purifizierten biotinylierten Proteine konnten 301 signifikant angereicherte ziliäre Proteine identifiziert werden. Unter diesen befanden sich zahlreiche bekannte ziliäre Proteine wie IFT-Proteinkomplexe, kleine GTPasen, mikrotubuli-assoziierte Proteine, Proteine der Basalkörperchen, sowie ziliäre Transmembranrezeptoren. Der Forschungsverbund konnte jedoch auch neue ziliäre Proteine identifizieren. Zu diesen zählten zahlreiche Aktin-bindende Proteine (ABP) wie Aktinine, Tropomyosine, Coronin, Ezrin, Gelsolin, Coractin, Utrophin und Drebrin-like Proteine. ABPs sind eine integrale Komponente der Zilien, die einen Teil des membranassoziierten Proteinnetzwerks darstellen. Die ABPs könnten nach Meinung der Forscher, neben ihrer Rolle im Vesikeltransport oder der Positionierung der Zentrosome während der Ziliogenese, eine Rolle in der Aktinregulation in Zilien spielen. Die ABP Rekrutierung könnte der Adaptation der ziliären Membran an die Verlängerung des zentralen Mikrotubulus der Zilie oder sogar der Stabilisation der Zilie und ihrer Membran während dynamischer Veränderungen der Zilienlänge dienen. Damit bestätigt sich die Abhängigkeit der ziliären Biogenese von der zytoplasmatischen und kortikalen Aktindynamik. Mehrere dieser ABPs waren jedoch nur nach einer Behandlung der Zilien mit Cytochalasin D (CytoD), einem Induktor der Aktindepolymerisation, nachweisbar. Dies unterstützt die Annahme, dass die Aktindepolymerisation eine Zielausrichtung der Aktinfilamentnetzwerkproteine auslöst, was in der Folge zu einer Verlängerung der Zilien führt. Außerdem konnten die Forscher zeigen, dass Myo5a, ein aktinbasiertes Motorprotein, für die Ziliogenese erforderlich ist.

Da genetische Veränderungen von ziliären Genprodukten Erkrankungen verursachen, die als Ziliopathien bezeichnet werden, ist die Identifizierung der ABPs in der ziliären Membran ein wichtiger Schritt bei der Erforschung der genauen Funktion des ziliären Aktinnetzwerkes. Diese Erkenntnisse können nun genutzt werden, um die molekularen Mechanismen von Ziliopathien besser verstehen zu können.

Kommentar von: Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, July 2017

The ciliary membrane-associated proteome reveals actin-binding proteins as key components of cilia

Priyanka Kohli, Martin Höhne, Christian Jüngst, Sabine Bertsch, Lena K Ebert, Astrid C Schauss, Thomas Benzing, Markus M Rinschen & Bernhard Schermer

EMBO Rep. 2017 Sep;18(9):1521-1535. doi: 10.15252/embr.201643846. Epub 2017 Jul 14.

Primary cilia are sensory, antennae-like organelles present on the surface of virtually all mammalian cells. Cilia play an important role as coordinators of different signaling pathways of the ciliary membrane and at the cell cycle checkpoint before reentry into mitosis. The regulatory mechanisms of these functions have not yet been sufficiently understood.

Therefore, the research group *NEOCYST - Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases* investigated the membrane-associated proteome of cilia with the aid of the engineered enzyme APEX2, which biotinylates specifically endogenous proteins at the ciliary plasma membrane (cmAPEX) after the addition of biotinphenol and H₂O₂. By fluorescently labeled streptavidin, a slight accumulation on biotinylated proteins could be observed at the ciliary membrane using superresolution STED microscopy. Proteomic analysis of enriched biotinylated ciliary proteins revealed 301 statistically significant ciliary membrane proteins. Among these were numerous known ciliary proteins were identified, for instance the IFT machinery, small GTPases, microtubule-associated proteins, basal body proteins and ciliary transmembrane receptors. However, the research group was also able to identify new ciliary proteins including actin-binding proteins (ABP) like actinins, tropomyosins, coronin, ezrin, gelsolin, cortactin, utrophin and drebrin-like protein. ABPs are an integral component of cilia, which is a part of the membrane-associated protein network. In the opinion of the researchers, the ABPs, in addition to their role in vesicle transport or centrosome positioning during ciliogenesis, might play a role in actin regulation in cilia. The ABP recruitment could serve the adaptation of the ciliary membrane to the extension of the central microtubule of the cilia or even the stabilization of the cilia and its membrane during dynamic changes of the ciliary length. This confirms the dependence of ciliary biogenesis on cytoplasmic and cortical actin dynamics. Notably, several of these ABPs were detectable only after treatment of cilia with cytochalasin D (CytoD), an inducer of actin depolymerisation. This supports the assumption that the actin depolymerisation triggers targeting of actin branch network proteins, resulting in elongation of cilia. In addition, the researchers have shown that Myo5a, an actin-based motor protein, is necessary for ciliogenesis.

Genetic changes affecting ciliary proteins can cause diseases called ciliopathies. Therefore, the identification of ABPs in the ciliary membrane is an important step in the investigation of the exact function of the ciliary actin network. These results can lead to a better understanding of molecular mechanisms within ciliopathies.

Comment by

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month August

MIF limits renal inflammation and fibrosis by counteracting tubular cell-cycle arrest

Sonja Djudjaj,* Ina V. Martin,† Eva M. Buhl,* Nina J. Nothofer,* Lin Leng,‡ Marta Pieczychna,‡ Jürgen Floege,† Jürgen Bernhagen,§ | ¶ Richard Bucala,‡ and Peter Boor*†

Departments of *Pathology and †Nephrology and Immunology, and §Institute of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Rheinisch-Westphalian Technical University, Aachen University, Aachen, Germany; ‡Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; | Department of Vascular Biology, Institute for Stroke and Dementia Research, Munich University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; and German Center for Cardiovascular Research, Munich Heart Alliance, Munich, Germany

J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 11. pii: ASN.2017020190. doi: 10.1681/ASN.2017020190.

Viele Nierenerkrankungen verlaufen chronisch (CKD = chronic kidney disease) und können das Endstadium des Nierenversagens erreichen (ERSD = End-Stage Kidney Disease). Die Chronifizierung zeigt sich in der Niere durch fibrotische Veränderungen, welche mit andauernden Entzündungen und inadäquaten homöostatischen Reparaturreaktionen assoziiert sind. Viele Moleküle und Signalwege, die im Pathomechanismus der Fibrose von hoher Relevanz sind, konnten bereits identifiziert werden, jedoch ist die Rolle endogener protektiver Faktoren weitgehend ungeklärt. Der Forschungsverbund „Speed-Translation-Oriented Progress to treat FSGS“ („STOP FSGS“) untersuchte das bekanntlich proinflammatorische Zytokin MIF („macrophage migration inhibitory factor“) auf seinen Einfluss auf fibrotische Prozesse. Dazu simulierten die Forscher unterschiedliche Nierenerkrankungen im Mausmodell. In obstruktiven, Ischämie-Reperfusion induzierten oder toxischen Nephropathien aber auch im Alport-Modell zeigte sich MIF über den gesamten Verlauf der Erkrankung als potenter antifibrotisch und antiinflammatorisch wirksamer Faktor. In diesen nicht-autoimmunen Nierenerkrankungen führte eine Neutralisierung von MIF mittels unterschiedlicher Ansätze zu verschärften Nierenschädigungen mit Verlust der Nierenfunktion. In Autoimmunerkrankungen hingegen zeigte die Neutralisierung von MIF nierenprotektive Effekte. Die nierenprotektive Wirkung konnte jedoch nur für lokales MIF und nicht für MIF aus dem Knochenmark nachgewiesen werden. Neben veränderter Genexpression von MIF konnten die Forscher ein Aufheben des Zellzyklusarrestes in tubulären Zellen feststellen, was zu einer verminderten Produktion des Chemokins CCL2 und der profibrotischen Mediatoren TGF- β und PDGF-B und gleichzeitig verminderter Proliferation fibrogener Fibroblasten führt. Dies bewirkt eine verminderte renale Entzündung und Fibrose.

Zusammenfassend scheint MIF eine proinflammatorische Wirkung in Erkrankungen, die mit einer starken Aktivierung des Immunsystems, wie Autoimmunerkrankungen, einhergehen zu haben, wohingegen es in chronischen Erkrankungen, die mit fibrotischen Veränderungen unter Beteiligung des lokalen Epithels und weniger einer inflammatorischen Komponente, eine schützende Wirkung ausübt. Richtig eingesetzt könnten MIF-Signalweg-Agonisten und MIF-Inhibitoren eine neue Therapieoption in nephrologischen Krankheitsbildern bieten.

Kommentar von:

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, August 2017

MIF limits renal inflammation and fibrosis by counteracting tubular cell-cycle arrest

Sonja Djudjaj,* Ina V. Martin,† Eva M. Buhl,* Nina J. Nothofer,* Lin Leng,‡ Marta Pieczychna,‡ Jürgen Floege,† Jürgen Bernhagen,§ | ¶ Richard Bucala,‡ and Peter Boor*†

Departments of *Pathology and †Nephrology and Immunology, and §Institute of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Rheinisch-Westphalian Technical University, Aachen University, Aachen, Germany; ‡Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; |Department of Vascular Biology, Institute for Stroke and Dementia Research, Munich University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; and German Center for Cardiovascular Research, Munich Heart Alliance, Munich, Germany

J Am Soc Nephrol. 2017 Aug 11. pii: ASN.2017020190. doi: 10.1681/ASN.2017020190.

Many kidney diseases have a chronic course (CKD = chronic kidney disease) and can reach the e-d-stage kidney disease and failure (ERSD = End-Stage Kidney Disease). CKD manifests in the kidney by fibrotic changes associated with ongoing inflammation and inadequate homeostatic repair reactions. Many molecules and signaling pathways that are highly relevant in the pathomechanism of fibrosis have already been identified, but the role of endogenous protective factors is largely unexplained. The research group "Speed-Translation-Oriented Progress to treat FSGS" ("STOP FSGS") investigated the known proinflammatory cytokine MIF ("macrophage migration inhibitory factor") for its influence on fibrotic processes. The researchers used different kidney diseases in the mouse model. In obstructive, ischemia-reperfusion and toxic nephropathies but also in Alport mice, MIF was a potent antifibrotic and anti-inflammatory factor throughout the course of the disease. In these kidney diseases, neutralization of MIF by various approaches resulted in exacerbated kidney damage with loss of renal function. In autoimmune diseases, however, the neutralization of MIF showed kidney-protective effects. However, the kidney-protective effect could only be demonstrated for local MIF and not for bone marrow MIF. In addition to altered gene expression of MIF, the researchers were able to detect cell cycle arrest in tubular cells, resulting in decreased production of the chemokine CCL2 and the profibrotic mediators TGF- β and PDGF-B, while reducing fibroblast proliferation. This causes a decreased renal inflammation and fibrosis.

In summary, MIF appears to have a proinflammatory effect in diseases associated with strong activation of the immune system, such as autoimmune diseases, whereas in chronic injuries associated with prominent fibrotic changes involving the local epithelium, it has a protective effect. Properly used, MIF signaling pathway agonists and MIF inhibitors may provide a powerful new therapeutic option in nephrology.

Comment by

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, September 2017

Clinicians' attitude towards family planning and timing of diagnosis in autosomal dominant polycystic kidney disease.

PLoS One. 2017 Sep 29;12(9):e0185779. doi: 10.1371/journal.pone.0185779. eCollection 2017.

De Rechter S, Kringen J, Janssens P, Liebau MC, Devriendt K, Levtchenko E, Bergmann C, Jouret F, Bammens B, Borry P, Schaefer F, Mekahli D.

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) gilt als häufigste hereditäre Nierenerkrankung. Zum einen ordnen geringe Symptome oder sogar Symptomfreiheit bis ins Erwachsenenalter die Erkrankung als spät einsetzende, sogenannte Late-onset Erkrankung ein, zum anderen jedoch benötigen die Hälfte der Patienten zwischen ihrem 50. und 60. Lebensjahr eine Nierenersatztherapie durch die Entwicklung einer terminalen Nierenerkrankung (ESRD). Bisher kann nur ausgewählten Patienten eine Therapie mit Tolvaptan, einem Antagonisten des Arginin-Vasopressin-Rezeptors 2 (AVPR2) angeboten werden, für die ADPKD selbst ist bisher keine Möglichkeit zur Heilung bekannt. Die psychische Belastung, die mit der Diagnose einhergeht, steht konträr zur bisher fehlenden Heilung und führt zu einem ethischen Konflikt bezüglich der frühen Diagnostik der ADPKD.

Der Forschungsverbund NEOCYST führte eine Umfrage zur ethischen Einstellung und dem aktuellen Umgang bezüglich der Diagnostik von ADPKD betroffenen Familien durch. Dazu wurden europäische Humangenetiker sowie Kinder- und Erwachsenenephrologen mittels Onlinefragebogen um ihre Meinung gebeten. Die insgesamt 410 Mediziner zeigten Einigkeit in der Intensivierung der klinischen Untersuchung in asymptomatischen Patienten mit ADPKD. Eine genetische Testung von risikobehafteten Erwachsenen, die bisher keine Symptome zeigen, wurde nur von den Humangenetikern begrüßt. Ebenfalls werden betroffene Familien von der Möglichkeit der pränatalen Diagnostik mittels Chorionzottenbiopsie, Amniozentese und Präimplantationsdiagnostik von der Mehrheit der Humangenetiker und weniger von den Kinder- und Erwachsenenephrologen informiert. Viele der Patienten erhalten dadurch konträre Informationen.

Die Daten der Umfrage werden in der Entwicklung eines Leitfadens eine große Hilfe sein, um zukünftig ADPKD betroffenen Familien eine einheitliche und vollständige Beratung zur Frühdiagnostik inklusive der pränatalen Diagnostik bieten zu können.

Kommentar von:

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, September 2017

Clinicians' attitude towards family planning and timing of diagnosis in autosomal dominant polycystic kidney disease.

PLoS One. 2017 Sep 29;12(9):e0185779. doi: 10.1371/journal.pone.0185779. eCollection 2017.

De Rechter S, Kringen J, Janssens P, Liebau MC, Devriendt K, Levtchenko E, Bergmann C, Jouret F, Bammens B, Borry P, Schaefer F, Mekahli D.

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease. On the one hand, minor symptoms or even freedom from symptoms until adulthood classify the disease as late-onset disease, but half of the patients between the ages of 50 and 60 need renal replacement therapy due to the development of an end-stage renal disease (ESRD). So far, only selected patients can be treated with tolvaptan, an antagonist of arginine vasopressin receptor 2 (AVPR2). For ADPKD itself there is no known cure. The psychological stress associated with the diagnosis, contrary to the hitherto lack of healing leads to an ethical conflict regarding the early diagnosis of ADPKD. The research group NEOCYST carried out a survey on the ethical attitude and the current handling of the diagnosis of ADPKD affected families. For this purpose, European human geneticists and pediatric and adult nephrologists were asked for their opinions by means of an online questionnaire. The total of 410 clinicians showed agreement in the intensification of clinical examination in asymptomatic patients with ADPKD. Genetic testing of at-risk adults who do not show symptoms so far has been welcomed only by human geneticists. Families affected by the possibility of prenatal diagnosis by means of chorionic villus sampling, amniocentesis and pre-implantation genetic diagnosis are also informed by the majority of human geneticists and less by pediatric and adult nephrologists. Many patients receive conflicting information.

Survey data will be of great help in the development of a guideline to provide ADPKD affected families with consistent and complete advice on early diagnosis including prenatal diagnosis.

Comment by

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

MYSM1 deficiency - genotoxic stress-associated bone marrow failure and developmental aberrations.

Ehsan Bahrami, Maximilian Witzel, Tomas Racek, Jacek Puchalka, Sebastian Hollizeck, Naschla Greif-Kohistani, Daniel Kotlarz, Hans-Peter Horny, Regina Feederle, Heinrich Schmidt, Roya Sherkat, Doris Steinemann, Gudrun Göhring, Brigitte Schlegelbeger, Michael H. Albert, Waleed Al-Herz, and Christoph Klein.

Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017 (doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.053.)

Bone marrow (BM), a semi-solid tissue within the spongy or cancellous portions of our bones, is the primary site of blood cell reproduction in humans. Approximately one trillion cells per day arise in a healthy human bone marrow. In some patients, due to the inherited genetic defects, BM fails to produce sufficient blood cell(s). These diseases which comprise a very heterogeneous group of disorders are called “Inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). So far, about 50 genes have been discovered to be involved in pathogenesis of BMF syndromes. However, there are still many patients suffering from IBMFS but with unknown genetic cause.

Through systematic basic and clinical investigations of the genome of two kids with IBMFS, performed in the laboratory of Prof. Christoph Klein at the Dr. von Hauner Childrens Hospital (LMU) in Munich, The group, which is part of the Primary Immunodeficiency Network PID-NET, were able to discover a rare genetic defect in a gene called MYSM1. The patients, two siblings with Arab background, manifested with progressive BMFS, defects in immune system (immunodeficiency) and developmental aberrations. Moreover, comprehensive laboratory studies revealed that the cell from MYSM1-deficient patients having some molecular defects such as increased sensitivity to genotoxic stresses (for instance UV light) and increase reactive oxygen species (ROS) production.

Considering both clinical and laboratory findings, the kids underwent successful bone marrow transplantation at Dr. von Hauner Childrens Hospital . The results of this research projects have been published as an original paper in Journal of Allergy and Clinical Immunology in 2017.

Comment by: Ehsan Bahrami, Ehsan.bahrami@med.uni-muenchen.de

Paper of the month, November 2017

Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases – a clinical practice recommendation with systematic literature reviews

JAMA Pediatrics 2017; Nov 27. doi: 10.100

Gimpel C., Avni F.E., Bergmann C., Cetiner M., Habbig S., Haffner D., König J., Konrad M., Liebau MC., Pape L, Rellensmann G., Titieni A., Kaiserberg von C., Weber S., Winyard P. J.D., Schaefer F.

Frühkindliche zystische Nierenerkrankungen repräsentieren eine Gruppe seltener Erbkrankheiten, die je nach Verlaufsform früher oder später in einem dialyse-pflichtigen Nierenversagen enden können. Obwohl all diesen Erkrankungen die Ausbildung von Nierenzysten gemein ist, gehen sie zum Teil mit sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen und damit stark variierenden Prognosen einher. Dennoch ist eine Unterscheidung der einzelnen Erkrankungen aufgrund von klinischen Merkmalen bzw. dem Erscheinungsbild der Nieren im Ultraschall in den ersten Lebensmonaten und insbesondere vorgeburtlich äußerst schwierig. Folglich ist eine individuelle Prognose und Beratung von Eltern in Bezug auf die bei ihrem Kind zu erwartende Nierenfunktionseinschränkung nur eingeschränkt möglich.

Die Forschungsgruppe NEOCYST hat nun zusammen mit internationalen Experten eine klinische Praxisempfehlung zum vor- und nachgeburtlichen Management von Neugeborenen mit zystischen Nierenerkrankungen erstellt, welche die Behandlung betroffener Patienten vereinheitlichen und eine Beratung erleichtern soll. Die formulierten Empfehlungen decken dabei die Themenbereiche Bildgebung, Genetik, vorgeburtliche Beurteilung/Interventionen sowie postnatales Management ab.

Es wird deutlich, dass die individuelle Prognose sowohl vom sonographischen Erscheinungsbild (einzelne Zysten oder multiple Zysten in beiden Nieren) als auch von der je nach Schwangerschaftswoche verbleibenden Fruchtwassermenge sowie dem Vorhandensein weiterer organischer Fehlbildungen abhängt. Eine vorgeburtliche Beratung eines Paares im Hinblick auf das Fortsetzen oder die vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft sollte daher zurückhaltend und unter Einbeziehung aller zugänglichen Informationen, vor allem aber unter Berücksichtigung des elterlichen Wunsches erfolgen. Im Falle eines nach Geburt bestehenden Nierenversagens kann und sollte bei sonst wenig eingeschränkter Überlebensprognose eine Nierenersatztherapie angeboten werden. Zur Einschätzung eines möglichen familiären Wiederholungsrisikos wird zur Durchführung einer genetischen Testung mittels moderner Sequenzier-Methoden geraten.

Zusammenfassend bieten die Empfehlungen des NEOCYST-Verbundes eine systematische Unterstützung für medizinisches Personal unterschiedlicher Fachbereiche, welche mit der Beratung und Betreuung von Neugeborenen mit zystischen Nierenerkrankungen betraut sind.

Kommentar von:

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de

Paper of the month, November 2017

Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases – a clinical practice recommendation with systematic literature reviews

JAMA Pediatrics 2017; Nov 27. doi: 10.100

Gimpel C., Avni F.E., Bergmann C., Cetiner M., Habbig S., Haffner D., König J., Konrad M., Liebau MC., Pape L, Rellensmann G., Titieni A., Kaiserberg von C., Weber S., Winyard P. J.D., Schaefer F.

Early onset cystic kidney diseases are a group of rare diseases leading to chronic renal failure. Although they all share the manifestation of kidney cysts, clinical courses as well as the individual prognosis differ significantly. However, especially in prenatal life and early childhood it is extremely difficult to distinguish between the different diseases entities on the basis of just clinical features and ultrasound appearance. Consequently, predictions on the renal prognosis as well as an individual counselling of parents are only possible to a limited extent.

Recently, the NEOCYST research consortium together with international experts has published a clinical practice recommendation on the pre- and neonatal management of cystic kidney diseases, in order to standardize treatment and facilitate counselling. The focus of the recommendation is on imaging, genetic testing, prenatal assessment/intervention and postnatal management.

It becomes clear that the individual prognosis depends on multiple factors: the sonographic appearance (single cysts or polycystic disease), the amount of remaining amniotic fluid and the presence of extrarenal malformations. Therefore, prenatal counselling should include all the information available, especially in the scenario of a potential termination of pregnancy. In the case of postnatal early onset end stage renal failure, renal replacement therapy is an option that should be offered to the parents. To assess the risk of recurrence in the scenario of hereditary cystic kidney diseases, modern NGS-based genetic testing is recommended.

In summary, the recommendations of the NEOCYST consortium provide systematic support to medical professionals who are involved in the management and care of newborns with cystic renal disease.

Comment by

Jessica Ritter, ritter.jessica@campus.lmu.de