

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – NEOCYST

Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants.

Kidney International 2021; 100(3): 650-659 [PubMed-Link](#)

Burgmaier K, Brinker L, Erger F, Beck BB, Benz MR, Bergmann C, Boyer O, Collard L, Dafinger C, Fila M, Kowalewska C, Lange-Sperandio B, Massella L, Mastrangelo A, Mekahli D, Miklaszewska M, Ortiz-Bruechle N, Patzer L, Prikhodina L, Ranchin B, Ranguelov N, Schild R, Seeman T, Sever L, Sikora P, Szczepanska M, Teixeira A, Thumfart J, Uetz B, Weber LT, Wühl E, Zerres K; ESCAPE Study group; GPN study group, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC on behalf of the ARegPKD consortium

Die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (engl.: *autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD) ist eine seltene aber schwerwiegende Erkrankung, die sich meist im frühen Kindesalter zeigt und die Nieren und die Leber betrifft. Die ARPKD ist eine der häufigsten Ursachen für eine dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Erkrankung wird in den meisten Fällen durch Varianten im *PKHD1* Gen verursacht. Es zeigt sich eine ausgesprochene klinische Variabilität, die die Etablierung klinischer Studien zur Behandlung der ARPKD erschwert und deren Ursachen bisher unzureichend verstanden sind. Patienten mit führender klinischer Symptomatik eines Organs, also von Nieren oder Leber, sind beschrieben worden. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen waren bislang auf die Beschreibung schwerer Verläufe beim Vorliegen von zwei Varianten im *PKHD1* Gen begrenzt, die zu einem Verlust des Proteins z.B. durch Stop-Varianten führen.

In der vorliegenden Arbeit aus dem NEOCYST-Verbund konnten Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei der ARPKD präziser definiert werden. Grundlage hierfür waren Daten von 304 Patienten mit der klinischen Diagnose einer ARPKD und relevantem *PKHD1* Variantennachweis und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von annähernd 5 Jahren. Der größte Teil der Patienten wurde in der internationalen ARegPKD Registerstudie nachverfolgt. Die Kohorte stellt den bisher größten Datensatz zu genotypisierten Patienten mit einer ARPKD und verfügbaren klinischen Daten weltweit dar.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit zwei schwerwiegenden *PKHD1* Varianten einen ausgeprägten Phänotyp in Niere und Leber zeigen. Für Patienten mit mindestens einer Variante, die zu einem Aminosäureaustausch führt, deuten die Daten darauf hin, dass die betroffene Region im *PKHD1* Gen für die Ausprägung des klinischen Phänotyps relevant ist. Es konnten einerseits Regionen im *PKHD1* Gen identifiziert werden, die mit einem besseren Outcome bzgl. des Nierenüberlebens assoziiert waren und andererseits Regionen, die verstärkt mit einer früheren Lebersymptomatik einhergingen. Die Arbeit kann somit Einblicke in die genetischen Grundlagen der ARPKD geben. Die Daten können zu einem besseren Verständnis des bei der ARPKD betroffenen Proteins Fibrozystin und der ARPKD als Erkrankung dienen und so zur Entwicklung gezielter Therapieansätze beitragen. Des Weiteren können die Daten die Möglichkeiten der individuellen Beratung von Patienten und Familien mit dieser schwerwiegenden genetischen Erkrankung verbessern.

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – NEOCYST

Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants.

Kidney International 2021; 100(3): 650-659 [PubMed-Link](#)

Burgmaier K, Brinker L, Erger F, Beck BB, Benz MR, Bergmann C, Boyer O, Collard L, Dafinger C, Fila M, Kowalewska C, Lange-Sperandio B, Massella L, Mastrangelo A, Mekahli D, Miklaszewska M, Ortiz-Bruechle N, Patzer L, Prikhodina L, Ranchin B, Ranguelov N, Schild R, Seeman T, Sever L, Sikora P, Szczepanska M, Teixeira A, Thumfart J, Uetz B, Weber LT, Wühl E, Zerres K; ESCAPE Study group; GPN study group, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC on behalf of the ARegPKD consortium

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare but severe disorder affecting the kidneys and the liver and usually presenting in early childhood. ARPKD is among the most important causes for a need of kidney replacement therapy during childhood and adolescence. The disease is usually caused by variants in the *PKHD1* gene encoding the protein fibrocystin. There is major and unexplained phenotypical variability and patients with kidney- or liver-predominant symptoms have been described. Genotype-phenotype correlations have previously been restricted to the type of variants with two severe variants in *PKHD1* that are expected to result in complete loss of protein function being associated with severe clinical courses.

A manuscript from the NEOCYST consortium now refines genotype-phenotype correlations in ARPKD on the base of data from 304 patients with the clinical diagnosis of ARPKD, proof of relevant *PKHD1* variants and a mean follow-up time of almost 5 years. Most of the patients are being followed in the ARegPKD registry study. The dataset comprises the largest collection of clinical data from genotyped patients with ARPKD. The authors can show that patients with two *PKHD1* variants expected to result in loss of protein function show the most severe clinical renal and hepatic phenotypes. In addition to the type of variant the affected region of *PKHD1* seems to be important for the phenotype. For patients with at least a single missense variant affected regions in *PKHD1* were identified that were associated with a better outcome of kidney function. In addition, variants in other regions of *PKHD1* were identified that were associated with poorer liver outcome. Thus, the manuscript and the insights into genetics can contribute to our understanding of the function of the affected protein fibrocystin and may serve as a starting point for the development of novel therapeutic approaches. Furthermore, the data may be helpful for the individual counselling of patients and families suffering from this severe genetic disorder.

Author: Max C. Liebau
Contact: max.liebau@uk-koeln.de