

## Paper of the Quarter – QII/2022 – [NEOCYST](#)

### Progressive liver, kidney, and heart degeneration in children and adults affected by *TULP3* mutations

American Journal of Human Genetics. 2022 May 5. >>[PubMed-Link](#)<<

John Devane, Elisabeth Ott, Eric G Olinger, Daniel Epting, Eva Decker, Anja Friedrich, Nadine Bachmann, Gina Renschler, Tobias Eisenberger, Andrea Briem-Richter, Enke Freya Grabhorn, Laura Powell, Ian J Wilson, Sarah J Rice, Colin G Miles, Katrina Wood, Genomics England Research Consortium; Palak Trivedi, Gideon Hirschfield, Andrea Pietrobattista, Elizabeth Wohler, Anya Mezina, Nara Sobreira, Emanuele Agolini, Giuseppe Maggiore, Mareike Dahmer-Heath, Ali Yilmaz, Melanie Boerries, Patrick Metzger, Christoph Schell, Inga Grünewald, Martin Konrad, Jens König, Bernhard Schlevogt, John A Sayer, Carsten Bergmann

---

Organfibrose ist gemeinsamer Endpunkt vieler Krankheiten und ein wichtiger Faktor für etwa die Hälfte aller Todesfälle in der westlichen Welt; die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch noch nicht gut verstanden. Verschiedene von primären Zilien regulierte Signalwege scheinen eine zentrale Rolle zu spielen. Zilienbedingte Erkrankungen (Ziliopathien) beginnen in der Regel bereits früh im Leben und stellen in Summe eine erhebliche Krankheitslast dar. Mittels verschiedener Ansätze führten wir Next Generation Sequencing (NGS) bei mehr als 5.000 Patienten mit ungeklärtem Leber- und Nierenversagen durch und korrelierten diese Daten mit klinischen, bildgebenden und histopathologischen Analysen. Bei insgesamt 15 meist erwachsenen Patienten aus acht nicht miteinander verwandten Familien mit fortschreitender degenerativer Leberfibrose, fibrozystischer Nierenerkrankung und hypertropher Kardiomyopathie mit atypischen fibrotischen Mustern in der Histopathologie konnten wir biallelische pathogene Veränderungen in *TULP3* identifizieren, das für ein wichtiges Adaptorprotein im ziliären Trafficking kodiert. Es scheint einen Zusammenhang zwischen Erkrankungsalter und *TULP3*-Genotyp zu geben. Um unsere klinischen Ergebnisse weiter zu validieren, wählten wir aufgrund der engen Verwandtschaft zum humanen Pendant den Zebrafisch als geeignetes Wirbeltiermodell, da im Gegensatz zu vergleichbaren Mausmodellen mutierte Zebrafische bis zum Erwachsenenalter überlebten und letztlich den menschlichen Phänotyp sehr gut widerspiegelten. In verschiedenen Primärzellen unserer *TULP3*-Patienten wiesen wir signifikant gestörtes ziliäres Trafficking nach. Eine direkte Interaktion von *TULP3* mit dem DNA-damage response Protein und wichtigen Fibrosemodulator SIRT1 wurde zudem durch uns gezeigt. In Übereinstimmung mit dem klinischen Phänotyp konnten wir schließlich mittels RNAseq dysregulierte profibrotische Signalwege in Patientenzellen nachweisen.

Pathogene Varianten in *TULP3* stellen somit eine neue monogene Ursache für eine fortschreitende degenerative Erkrankung wichtiger Organe dar, bei der Betroffene von einer frühzeitigen Erkennung und verbesserten klinischen Behandlung profitieren. Unsere Studie ist ein hervorragendes Beispiel für die komplementäre Power und den Zusatznutzen einer engen Zusammenarbeit zwischen Forschung, Diagnostik und Klinik. Die Aufklärung von Mechanismen, die für die Reparatur von DNA-Schäden und den Erhalt von Gewebe entscheidend sind, wird neue therapeutische Wege für diese und ähnliche genetische und nicht-genomische Krankheiten erschließen.

---

**NEOCYST Kontakt:** Carsten Bergmann, [carsten.bergmann@medgen-mainz.de](mailto:carsten.bergmann@medgen-mainz.de)

## Paper of the Quarter – QII/2022 – [NEOCYST](#)

### Progressive liver, kidney, and heart degeneration in children and adults affected by TULP3 mutations

American Journal of Human Genetics. 2022 May 5. >>[PubMed-Link](#)<<

John Devane, Elisabeth Ott, Eric G Olinger, Daniel Epting, Eva Decker, Anja Friedrich, Nadine Bachmann, Gina Renschler, Tobias Eisenberger, Andrea Briem-Richter, Enke Freya Grabhorn, Laura Powell, Ian J Wilson, Sarah J Rice, Colin G Miles, Katrina Wood, Genomics England Research Consortium; Palak Trivedi, Gideon Hirschfield, Andrea Pietrobattista, Elizabeth Wohler, Anya Mezina, Nara Sobreira, Emanuele Agolini, Giuseppe Maggiore, Mareike Dahmer-Heath, Ali Yilmaz, Melanie Boerries, Patrick Metzger, Christoph Schell, Inga Grünewald, Martin Konrad, Jens König, Bernhard Schlevogt, John A Sayer, Carsten Bergmann

---

Organ fibrosis is a shared endpoint of many diseases and a major contributing factor in about half of all deaths in the Western world, yet underlying mechanisms are not well understood. Several pathways governed by the primary cilium, a sensory antenna present on most vertebrate cells, have been linked with fibrosis. Cilia-related disorders (ciliopathies) usually start early in life and represent a considerable disease burden. We performed massively parallel sequencing of more than 5,000 genetically unsolved individuals with unexplained liver and kidney failure and correlated this with clinical, imaging, and histopathological analyses. We detected bi-allelic deleterious variants in *TULP3*, encoding a critical adaptor protein for ciliary trafficking, in a total of 15 mostly adult individuals, originating from eight unrelated families, with progressive degenerative liver fibrosis, fibrocystic kidney disease, and hypertrophic cardiomyopathy with atypical fibrotic patterns on histopathology. We observed an apparent association between the age of disease onset and the predicted effect of *TULP3* variants. To further validate our clinical findings mechanistic studies were conducted with a vertebrate model and primary cells. We chose the zebrafish as a suitable vertebrate model for *Tulp3* which is closely related to its human counterpart. In contrast to comparable murine models, mutant zebrafish survived to adulthood and mirrored the human phenotype. At next, we demonstrated disrupted ciliary cargo composition in different primary cells derived from *TULP3* affected individuals. *TULP3* was further shown to interact with the DNA damage response protein and key fibrosis modulator SIRT1. RNAseq performed in patient cells revealed dysregulated profibrotic signaling pathways in accordance with the clinical phenotype.

These findings identify variants in *TULP3* as a novel monogenic cause for a clinically distinct progressive degenerative disease of major organs in which affected individuals benefit from early detection and improved clinical management. Our study nicely demonstrates the complementary power and added value of close interrelationships between research, diagnostics and the clinic. Elucidation of mechanisms crucial for DNA damage repair and tissue maintenance will guide novel therapeutic avenues for this and similar genetic and non-genomic diseases.

---

**NEOCYST-Contact:** Carsten Bergmann, [carsten.bergmann@medgen-mainz.de](mailto:carsten.bergmann@medgen-mainz.de)