

Mutace jedné alely genu *IFT140* způsobují autozomálně dominantní polycystickou chorobu ledvin

Senum SR, Ying M, Benson KA, Joli G, Genomics England Research Consortium, the HALT PKD, CRISP, DIPAK, ADPKD Modifier, and TAME PKD studies, Harris PC. Monoallelic *IFT140* pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype.

Am J Hum Genet 2022;109:136–156.

KLÍČOVÁ SLOVA: gen *IFT140* – geny *PKD* – mutace – polycystóza ledvin – sekvenování

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastěji způsobena mutacemi ve dvou genech – *PKD1* a *PKD2*. U 75 % rodin je ADPKD způsobena mutacemi genu *PKD1* na krátkých raménkách 16. chromozomu (16p13.3). Mutace genu *PKD2* na dlouhých raménkách 4. chromozomu (4q21–q23) jsou odpovědné za onemocnění asi u 14 % rodin. K selhání ledvin dochází při nosičství mutace genu *PKD1* v průměru ve věku 58,1 roku a u nositelů mutace *PKD2* ve věku 79,9 roku. V posledních letech byly zjištěny další geny, jejichž mutace mohou zodpovídat především za mírnější formy onemocnění.

V této multicentrické studii bylo provedeno hledání mutací u 834 rodin s ADPKD, které zatím nebyly molekulárně geneticky analyzovány. Dále bylo analyzováno 381 jedinců, u kterých nebyla nalezena mutace ani v genu *PKD1*, ani v genu *PKD2*. Celkem 1 186 pacientů bylo analyzováno cíleným sekvenováním nové generace (next-generation sequencing, NGS), kdy byly cíleně analyzovány geny *PKD* a geny zodpovědné za ciliopatie; 29 jedinců bylo analyzováno celoxomovým sekvenováním.

U 12 rodin a 26 jedinců s ADPKD byly zjištěny mutace v genu *IFT140* na jedné alele genu. Tento gen má 29 exonů a mutace na obou alelách tohoto genu jsou zodpovědné za syndrom s postižením ledvin (cysty, fibróza) a hrudní dysplazii s krátkými žebry. Všechny mutace u rodin vedly ke kratšímu proteinu a segregovaly s postižením v rodině. Gen *IFT140* leží blízko genu *PKD1* na 16. chromozomu

(0,5 Mb) a varianty *PKD1* mohou ovlivňovat průběh onemocnění. Záměnné varianty genu *IFT140* byly následně nalezeny i u 152 osob (ze 111 rodin) při celogenomovém sekvenování 64 185 osob z databáze vzácných chorob a pacientů s nádorovým onemocněním ve Velké Británii. Cysty ledvin byly zjištěny u 26,3 % těchto pacientů.

Pacienti s mutacemi v genu *IFT140* měli mírnější průběh onemocnění než pacienti s mutacemi *PKD2*. Průměrný věk, kdy byla stanovena diagnóza polycystózy, byl 52,7 roku a většinou to bylo při náhodném ultrazvuku. Na ultrazvuku byl nález často popsán jako atypická polycystóza ledvin, často byla doložena výrazná stranová asymetrie s řadou extrarenálně směřujících cyst. V játrech byly nalezeny malé cysty jen u devíti pacientů. Pomalu progredující renální insuficience byla přítomna většinou až po 70. roce života. Hypertenze byla přítomna u 66 % pacientů a její nástup byl v průměru až ve věku 56,9 roku. U šesti pacientů byla zjištěna intrakraniální aneurysmata nebo aneurysma aorty. Oční anomálie byly zjištěny u pěti pacientů, všichni pacienti však nepodstoupili podrobné oční vyšetření.

Celkově tedy mutace v genu *IFT140* byly nalezeny u 1,9 % pacientů primárně vyšetřovaných pro polycystózu ledvin a u 5,5 % pacientů, u kterých nebyly nalezeny mutace v genu *PKD1* a *PKD2*. Závěrem této studie bylo, že mutace *IFT140* jsou přítomny u více než 1 % pacientů s ADPKD a jsou třetí nejčastější příčinou ADPKD.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

ADPKD je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, kdy 90 % případů je způsobeno mutacemi genu PKD1 a PKD2. V posledních letech byly u 10 % rodin bez zjištěné mutace v genech PKD nalezeny další tři geny (GANAB, DNAJB11, ALG9), jejichž mutace jsou spojeny s polycystózou ledvin. Produkty těchto genů se účastní na posttranslační modifikaci polycystinů. Ledviny bývají spíše menší, klinický průběh je mírnější, průběh v rodině bývá hodně variabilní, často nedochází k selhání ledvin. Bývá přítomna jaterní polycystóza. Gen GANAB kóduje alfa podjednotku glukosidázy II alfa.¹ Mutace v tomto genu vedou často k těžšímu jaternímu postižení. Gen DNAJB11 kóduje kofaktor chaperonu² a četné cysty jsou většinou přítomny spíše v menších až atrofických ledvinách. Gen ALG9 kóduje protein, který je zodpovědný za glykosylaci polycystinu-1.³ Cysty ledvin bývají přítomny až po 50. roce života, k renálnímu selhání většinou nedochází.

Gen IFT140 kóduje protein IFT140, který tvoří základní část komplexu IFT-A v cílích. Proteiny IFT jsou zodpovědné za retrogradní transport proteinů z vrcholu cílů k tělu cíle. Mutace na obou alelách genu vedou k syndromu asfyktické hrudní dystrofie dle Jeuna (neboli Sensebrennerův nebo Saldinův–Mainzerův syndrom). Pojí se často s retinální dystrofií, kraniofaciálními abnormalitami a abnormalitami prstů. Varianty na obou alelách genu byly popsány i u dystrofie retiny, Leberovy kongenitální amaurozy a retinitis pigmentosa.⁴

Poprvé tedy byl nalezen gen kódující protein řasinek, který je zodpovědný za polycystózu ledvin. Zjištění, že mutace pouze na jedné alele genu IFT140 vedou k obdobnému fenotypu, jako nacházíme u ADPKD, podporuje řazení ADPKD k širší rodině ciliopatií. Polycystiny jsou také součástí renálních řasinek především v proximálním tubulu ledvin.

Mutace genu IFT140 byly závěrem stanoveny jako třetí nejčastější příčina ADPKD. Tyto mutace jsou spojeny s mírným průběhem onemocnění, často s asymetrickou polycystózou ledvin. K mírné renální insuficienci dochází až ve vyšším věku a k selhání ledvin většinou nedochází. Pacientům s vyloučenou mutací PKD a zjištěnou mutací IFT140 proto můžeme sdělit, že u nich k selhání ledvin pravděpodobně nedojde. Především mutace IFT140 vedoucí ke kratšímu proteinu je možné považovat za jednoznačně kauzální. Jinak kombinace různých záměnných mutací jak genů PKD, tak genu IFT140 vede pravděpodobně k ovlivnění klinického průběhu onemocnění a přispívá k intrafamiliární variabilitě průběhu polycystózy. Dnes se u pacientů s ADPKD nejdříve analyzují mutace v genech PKD1 a PKD2. Pokud nejsou mutace v těchto genech nalezeny, tak je možné provést celogenomové sekvenování a v analýze se nejprve zaměřit na geny zodpovědné za mírnější formy polycystózy.

Závěrem této studie je nalezení genu IFT140 kódujícího protein řasinek, který způsobuje mírnou formu ADPKD. Jedná se o třetí nejčastější příčinu ADPKD.

LITERATURA

1. Porath B, Gainullin V, Cornec-Le Gal E, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIalpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:1193–1207.
2. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2018;102:832–844.
3. Besse W, Chang AR, Luo JZ, et al. ALG9 mutation carriers develop kidney and liver cysts. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:2091–2102.
4. Xu M, Yang L, Wang F, et al. Mutations in human IFT140 cause non-syndromic retinal degeneration. *Hum Genet* 2015;134:1069–1078.