

Berechnung des Lebenszeitrisikos autosomal-rezessiv vererbter Ziliopathien und kongenitaler Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT) anhand genetischer Datenbanken

Clara Maria Erika Großwinkelmann

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Julia Höfele
2. Priv.-Doz. Dr. Matthias Christoph Braunisch

Die Dissertation wurde am 02.09.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.02.2025
angenommen.

Vorwort

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits als Originalarbeit zur Veröffentlichung eingereicht:

Braunisch, M., Großwinkermann, C., Menke, M., Hannane, N., Berutti, R., Ćomić, J., Guenther, R., Renders, L., Schmaderer, C., Heemann, U., Riedhammer, R., Wagner, M., Hoefele, J. (2024). *Lifetime risk of autosomal recessive kidney diseases calculated from genetic databases*. Manuscript submitted for publication. [1]

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Ziliopathien	2
1.1.1. Nephronophthise (NPHP) und assoziierte Ziliopathien.....	5
1.1.2. Polyzystische Nierenerkrankungen (PKD)	6
1.2. Angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)	8
1.3. Herausforderungen der Diagnostik seltener Nierenerkrankungen	10
1.4. Ziel dieser Arbeit	11
2. Material und Methoden	12
2.1. Datensammlung und -verarbeitung	14
2.1.1. Recherche nach relevanten Genen.....	14
2.1.2. Auswahl der genetischen Datenbanken	14
2.1.2.1. ClinVar	15
2.1.2.2. Human Gene Mutation Database (HGMD)	16
2.1.2.3. Leiden Open Variation Database (LOVD).....	16
2.1.2.4. Genome Aggregation Database (gnomAD)	17
2.1.2.5. Interne Datenbank des Instituts für Humangenetik am Klinikum rechts der Isar	18
2.1.3. Erfassung des Datensatzes an pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten	19
2.1.3.1. Sammeln der relevanten Varianten aus den Datenbanken.....	19
2.1.3.2. Bewertung der Varianten nach den ACMG-Kriterien	19
2.1.4. Erhebung der Allelfrequenzen	25
2.2. Berechnung des Lebenszeitriskos	26
2.2.1. Definition und mathematischer Ansatz	26
2.2.2. Statistische Analyse	27
3. Ergebnisse	28
3.1. Betroffene Gene	28
3.2. Gesammelte Varianten und Allelfrequenzen	30

3.3. Berechnete Lebenszeitriskiken	32
3.3.1. Ziliopathien	32
3.3.1.1. Nephronophthise (NPHP) und assoziierte Ziliopathien	39
3.3.1.2. ARPKD	52
3.3.2. CAKUT	54
4. Diskussion	59
4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	59
4.2. Diskussion der Methoden	60
4.2.1. Repräsentativität der genetischen Datenbanken	60
4.2.2. Herausforderungen bei der Neuinterpretation der Varianten nach den ACMG-Kriterien	61
4.2.3. Zusammensetzung des finalen Datensatzes	63
4.3. Diskussion der Ergebnisse	64
4.3.1. Lebenszeitrisiko der Ziliopathien.....	65
4.3.2. Lebenszeitrisiko von CAKUT	69
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis	73
7. Abbildungsverzeichnis	80
8. Tabellenverzeichnis	81

1. Einleitung

Hereditäre Nephropathien sind eine Gruppe von seltenen Nierenerkrankungen, die sich klinisch sehr heterogen manifestieren und verschiedene genetische Ursachen haben [2-4]. Die hereditären Nephropathien können nach der jeweils beeinträchtigten Nierenstruktur eingeteilt werden und treten entweder isoliert auf oder können zusammen mit anderen Organmanifestationen Teil eines Syndroms sein. Die strukturelle Einteilung ist artifiziell und dient der Übersichtlichkeit. Demnach lassen sich vier große Krankheitsentitäten zusammenfassen: die Glomerulopathien (z.B. Alport-Syndrom, fokal-segmentale Glomerulosklerose/steroid-resistentes nephrotisches Syndrom), die Tubulopathien (z.B. Bartter-Syndrom, Gitelman-Syndrom, renal-tubuläre Azidose), die Ziliopathien (z.B. Polyzystische Nierenerkrankung (polycystic kidney disease, PKD), Nephronophthise) und die angeborenen Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT). Darüber hinaus existieren noch weitere Formen hereditärer Nephropathien, die in dieser Arbeit jedoch nicht thematisiert werden. Der Erbgang kann autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal sein. Eine krankheitsverursachende Genvariante in einem etablierten Krankheitsgen geht mit einem erhöhten Risiko einher, im Laufe des Lebens eine chronische Nephropathie (chronic kidney disease, CKD) bis hin zu terminalem Nierenversagen (end-stage kidney disease, ESKD) zu entwickeln, welches insbesondere für die Lebenserwartung der Betroffenen einen bedeutenden Risikofaktor darstellt [5].

CKD und ESKD sind ein weltweites Problem mit steigender Prävalenz und hohen Anforderungen an das Gesundheitssystem [6, 7]. Schätzungen zufolge liegt die globale Prävalenz der CKD zwischen 11% und 13% [8]. Bei etwa 9% der erwachsenen Patienten mit CKD konnte mithilfe der Exom-Sequenzierung (exome sequencing, ES) eine monogene krankheitsverursachende Variante identifiziert werden [9]. Von diesen 9% der Patienten mit hereditärer Nephropathie tragen 24% krankheitsverursachende Varianten im Gen *PKD1*, das für die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) verantwortlich ist, und 14% im Gen *COL4A5*, welches das X-chromosomale Alport-Syndrom verursacht [9]. Dies sind die beiden häufigsten erblichen

Nierenerkrankungen. Alle CAKUT-Phänotypen zusammengenommen stellen die häufigste Form von Fehlbildungen bei der Geburt dar und sind weltweit die Ursache für 40-50% der pädiatrischen ESKD und 7% der Nierenerkrankungen im Endstadium bei Erwachsenen [10-12]. Nephronophthise und assoziierte Ziliopathien verursachen 5,3% der ESKD bei pädiatrischen Patienten [13]. Daher sind diese Anomalien epidemiologisch hochrelevant, obwohl jede Erkrankung für sich genommen selten ist. Gemäß der Definition der Orphan Drug-Verordnung gilt in der Europäischen Union eine Erkrankung als selten, wenn sie nicht mehr als 5 von 10.000 bzw. 1 von 2.000 Menschen betrifft (www.bundesgesundheitsministerium.de [14]). Jedoch liegen für die autosomal-rezessiv vererbten Nephropathien aktuell nur sehr wenige, uneinheitliche und veraltete epidemiologische Daten zum Lebenszeitrisiko vor. In dieser Arbeit wird das Lebenszeitrisiko der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien (insbesondere der beiden Hauptgruppen Polyzystische Nierenerkrankung sowie Nephronophthise und assoziierte Ziliopathien) und CAKUT untersucht. Im Folgenden werden zunächst die betreffenden Krankheitsentitäten und deren Epidemiologie beschrieben. Anschließend wird auf die Herausforderungen der genetischen Diagnostik dieser Erkrankungen näher eingegangen und zuletzt das Ziel dieser Arbeit dargestellt.

1.1. Ziliopathien

Ziliopathien sind eine Gruppe von komplexen, genetischen Multisystemerkrankungen, die durch Funktionsstörungen der Zilien verursacht werden. Zilien sind mikroskopisch kleine, zytoplasmahaltige Ausstülpungen auf der Oberfläche von Zellen, die motil oder immotil sein können und eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion von äußeren Reizen, Gewebeentwicklung und Zellbewegung spielen [15]. Immotile Zilien, sogenannte Primärzilien, befinden sich auf nahezu allen menschlichen Zellen in fast jedem Gewebe und Organ (z.B. Gehirn, Niere, Leber, Auge, Lunge) und sind aus zahlreichen Proteinen aufgebaut, die wiederum von vielen verschiedenen Genen codiert werden [16, 17]. **Abbildung 1** zeigt den schematischen Aufbau eines Primärziliums. Die Transitionszone stellt als Grenze zwischen der Zelle und dem Zilium einen essenziellen Bestandteil der ziliären Barriere dar, die einen sehr selektiven und streng kontrollierten Austausch von Proteinen ermöglicht [18]. Viele Gene, die mit den Ziliopathien assoziiert sind, codieren für Proteine, die sich in diesem Bereich der Zilien

befinden. Von diesen Genen ist *CEP290* besonders interessant und Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten, da Veränderungen in diesem sehr pleiotropen Gen mit vielen verschiedenen autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien in Verbindung gebracht werden (siehe **Abbildung 1**), die zahlreiche Organsysteme betreffen und in ihrem Schweregrad stark variieren können [19, 20]. Dies erklärt die klinische und genetische Heterogenität dieser Erkrankungen und erschwert eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Auch bei vielen anderen betroffenen Genen existieren zahlreiche phänotypische und molekulare Überschneidungen innerhalb der verschiedenen Ziliopathie-Syndrome (anhand ausgewählter Beispiele veranschaulicht in **Abbildung 1**), was eine große Herausforderung für ihre korrekte und frühzeitige Diagnose und Behandlung darstellt [21]. Da sich diese Arbeit mit hereditären Nephropathien befasst, wird im Folgenden genauer auf die renalen Ziliopathien eingegangen. Dabei stellen die Nephronophthise (NPHP) und die Polyzystische Nierenerkrankung (PKD) die beiden Hauptgruppen dar.

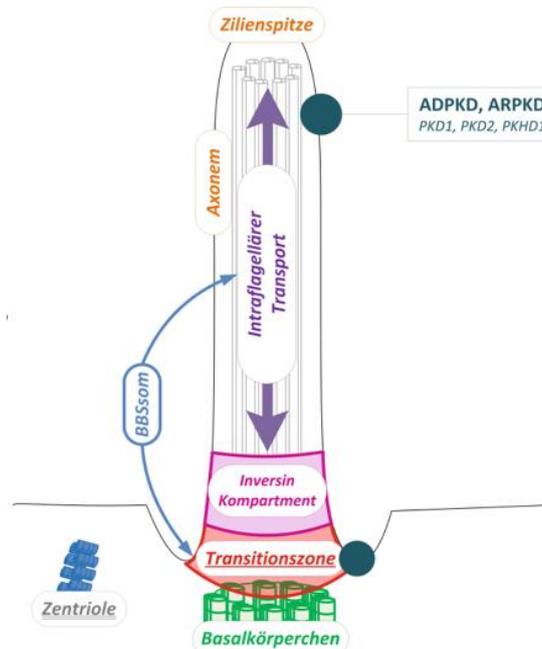
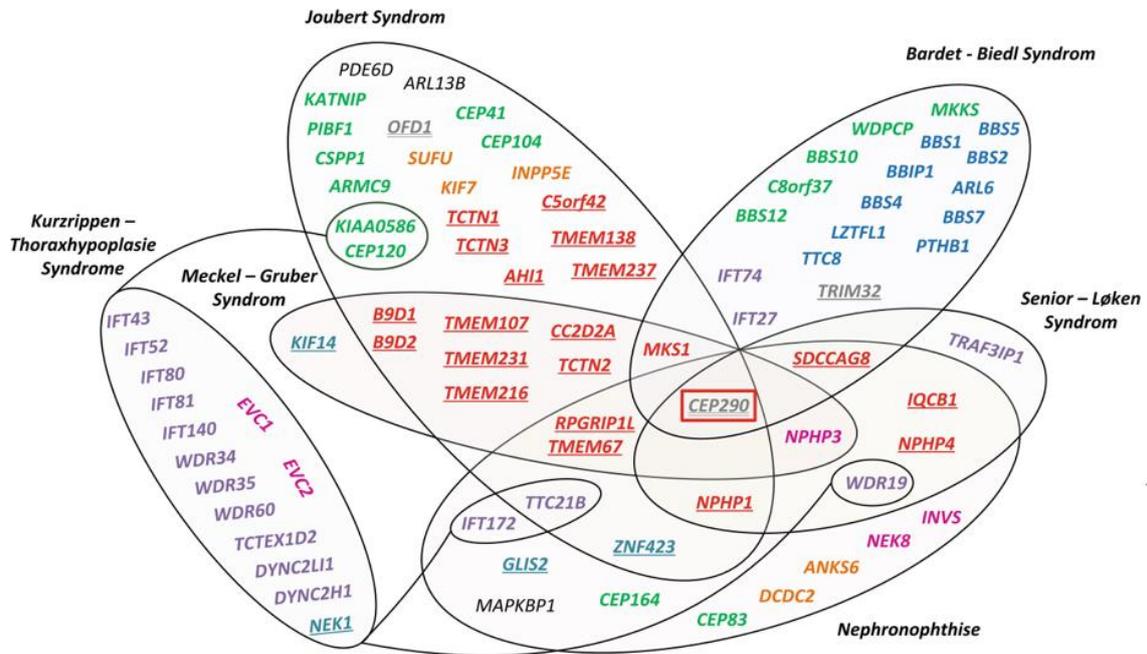


Abb. 1: Genetische Überschneidungen zwischen Nephronophthise und assoziierten Syndromen sowie Zuordnung der entsprechenden Genprodukte am Zilium.

Oben: Genetische Überschneidungen der Nephronophthise und ausgewählter Ziliopathie-Syndrome mit *CEP290* als zentralem Schlüsselgen (rot eingerahmt). **Unten:** Schematischer Aufbau eines Ziliums. Farbliche Übereinstimmung der oben dargestellten Gene und der Lokalisation ihrer codierten Proteine am Zilium.

ADPKD: autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

ARPKD: autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung

Abbildung modifiziert nach Titieni et al. (2018) [22].

1.1.1. Nephronophthise (NPHP) und assoziierte Ziliopathien

Die Nephronophthise (NPHP) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte tubulointerstitielle Nierenerkrankung und kann isoliert die Niere betreffen oder je nach zugrunde liegendem Gendefekt zusammen mit anderen Organmanifestationen Teil eines Syndroms sein. Diese Syndrome werden auch unter der Bezeichnung „Nephronophthise-assoziierte Ziliopathien“ („NPHP-related ciliopathies“, NPHP-RC) zusammengefasst und betreffen neben der Niere auch die Augen (z.B. Retinitis pigmentosa beim Senior-Løken-Syndrom), das Gehirn (z.B. Kleinhirnwurmhypoplasie beim Joubert-Syndrom), das Skelett (z.B. Polydaktylie beim Bardet-Biedl- und Meckel-Gruber-Syndrom), die Leber und viele andere Organe [22].

Anhand des Alters, in dem ESKD auftritt, wird die NPHP in eine infantile (ESKD vor dem 4. Lebensjahr), juvenile (ESKD mit etwa 13 Jahren) und adulte (ESKD um das 19. Lebensjahr) Form eingeteilt [22]. Die juvenile Form ist die häufigste und wird in 20-25% der Fälle durch eine homozygote Deletion des Gens *NPHP1*, welches für das Protein Nephrocystin-1 codiert, verursacht [15]. NPHP tritt bei schätzungsweise 1 von 50.000 Neugeborenen in Europa, 1 von 100.000 in Finnland und 1 von 922.000 in den Vereinigten Staaten auf, in anderen Bevölkerungsgruppen ist die Inzidenz unbekannt [22-24].

Die chronische tubulointerstitielle Nephritis wird durch eine Störung der Urinkonzentration mit Polyurie und Polydipsie symptomatisch, verursacht eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion und endet meist im ESKD, das eine Nierenersatztherapie wie Dialyse oder Nierentransplantation erfordert [25]. Sonographisch sind die Nieren normal groß oder verkleinert, häufig sind kleine Zysten im Bereich des kortikomedullären Übergangs darstellbar, sie treten oft aber erst später im Krankheitsverlauf auf [15, 25].

Am Bardet-Biedl-Syndrom lässt sich die phänotypische Variabilität der Ziliopathie-Syndrome besonders gut veranschaulichen: Neben renalen Auffälligkeiten kann es zu Netzhautdystrophie bis zum Visusverlust, Adipositas, kognitiven Beeinträchtigungen, postaxiale Polydaktylie und Hypogonadismus kommen [22]. Die am häufigsten betroffenen Gene sind *BBS1* mit etwa 50% der Fälle und *BBS10* mit etwa 20% [16]. Das Bardet-Biedl-Syndrom ist selten und betrifft 1 von 100.000 bis 1 von 160.000 Nordamerikanern und Europäern, in Neufundland (1 von 17.000 Neugeborenen) und unter der Beduinenbevölkerung in Kuwait (1 von 13.500 Neugeborenen) ist die

Prävalenz aufgrund Konsanguinität deutlich höher [26].

Kurative Therapie-Ansätze für NPHP und NPHP-RC existieren derzeit nicht, viele der Ziliopathie-Syndrome sind bereits intrauterin oder in den ersten Lebensjahren letal (z.B. das Meckel-Gruber-Syndrom) [26].

1.1.2. Polyzystische Nierenerkrankungen (PKD)

Die PKD umfassen hereditäre Erkrankungen, deren gemeinsames Hauptmerkmal beidseitig vergrößerte Nieren mit zahlreichen flüssigkeitsgefüllten Zysten im Nierenparenchym ist [16]. PKD können autosomal-dominant (ADPKD) und autosomal-rezessiv (ARPKD) vererbt werden. ADPKD ist mit einer Prävalenz zwischen 1 von 400 bis 1 von 1.000 Lebendgeburten die häufigste hereditäre Nierenerkrankung, die meist erst im Erwachsenenalter symptomatisch wird [27]. ARPKD ist eine seltenere, dafür aber schwerwiegendere Form der PKD, die sich bereits perinatal oder in der frühen Kindheit manifestiert und mit einer stark reduzierten Lebenserwartung einhergeht [27]. Schätzungen der Prävalenz für die ARPKD variieren sehr stark zwischen 1:6.000 bis 1:55.000 Geburten [28], abhängig von der analysierten Ziel-Population, der Stichprobengröße, der Krankheitsdefinition und den Einschluss-Kriterien [29-32]. So wird für Nord-, Süd- und Zentralamerika eine Inzidenz von 1:26.500 Lebendgeburten angegeben [33], während in Finnland die Inzidenz mit 1:8.000 wesentlich höher ist [34].

ARPKD wird hauptsächlich durch zahlreiche krankheitsverursachende Varianten im Gen *PKHD1* ausgelöst, welches für das Protein Fibrocystin codiert und mit fast 500 kb eines der größten menschlichen Gene darstellt [35]. Mit etwa 20% aller veränderten Allele wurde die Missense-Variante c.107C>T (p.(Thr36Met)) im Exon 3 beschrieben, die bei einer großen Anzahl nicht verwandter Patienten unterschiedlicher Herkunft gefunden wurde [36, 37]. In sehr seltenen Fällen, insbesondere in konsanguinen Familien, wurden homozygote Varianten im Gen *DZIP1L* gefunden, welche ebenfalls ursächlich für ARPKD sind [38].

ARPKD ist charakterisiert durch multiple Zysten in beiden Nieren und eine kongenitale Leberfibrose, weshalb auch von einer hepatorenenalen fibrozystischen Erkrankung gesprochen wird. Sie kann demnach eine Vielzahl von variablen Symptomen verursachen, die sich in schweren Fällen bereits *in utero* oder direkt postnatal

manifestieren [39]. Durch die multiplen Zysten sind die Nieren stark vergrößert (**Abbildung 2a und b**), was zu abdominalen und respiratorischen Beschwerden, Polyurie, Polydipsie, Hämaturie, rezidivierenden Harnwegsinfekten und arterieller Hypertonie führt und bei den meisten Patienten vor dem 20. Lebensjahr im ESKD endet [29, 40]. Die Leberfibrose führt im späteren Verlauf zu einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension und entsprechenden Komplikationen (z.B. portokavale Anastomosen und Varizen). In schwersten Fällen kann sich bereits in der Schwangerschaft aufgrund der verringerten fetalen Urinproduktion ein Oligohydramnion mit konsekutiver pulmonaler Hypoplasie entwickeln [29]. Die daraus resultierende respiratorische Insuffizienz stellt in 20-30% der Fälle die Todesursache in der Neonatalperiode dar [27, 29, 40]. Das kombinierte Auftreten von Lungenhypoplasie und kompressionsbedingten Fehlbildungen aufgrund des Oligohydramnions wird auch Potter-Sequenz genannt. Dabei sind insbesondere kraniofaziale Dysmorphien wie Epikanthus, Hypertelorismus, Mikrogenie und Fehlbildungen der Ohren (sogenannte „Potter-Fazies“) sowie Klumpfüße und andere Deformitäten der Extremitäten und Wirbelsäule typisch (**Abbildung 2c**) [29, 41, 42]. Krankheitsverursachende Varianten im Gen *DZIP1L* sind mit einem deutlich milderem Krankheitsverlauf assoziiert [38].

Die Therapie der ARPKD erfolgt symptomatisch durch Behandlung des Bluthochdrucks, Dialyse und letztendlich eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation bei Patienten mit ESKD und Leberfibrose [27].

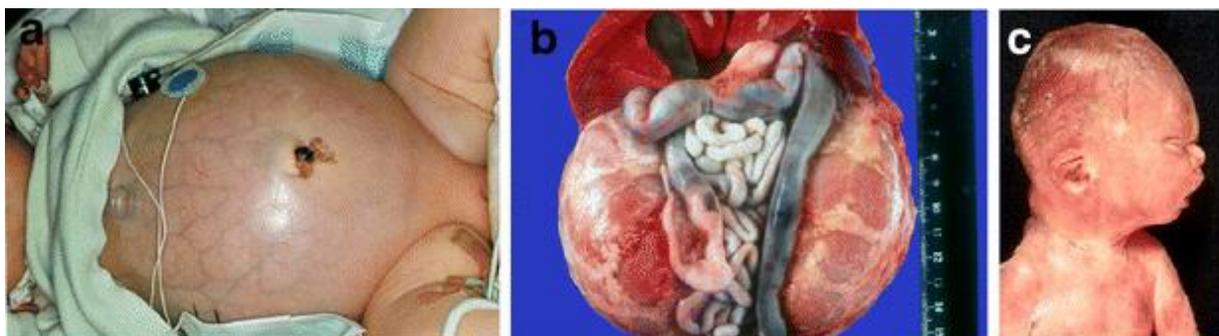


Abb. 2: Klinische Erscheinungsformen der ARPKD.

a Neugeborenes mit ARPKD und stark aufgetriebenem Abdomen aufgrund vergrößerter Nieren. b Abdominaler Situs eines perinatal verstorbenen Kindes mit symmetrisch vergrößerten Nieren aufgrund von ARPKD. c „Potter-Fazies“ als Folge von Oligohydramnion.

Abbildung aus Bergmann (2015) [41].

1.2. Angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)

Das Akronym CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) umfasst verschiedene angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege, die in unterschiedlichen Stadien der komplexen fetalen Nierenentwicklung entstehen können. Das phänotypische Spektrum reicht von milderer Formen wie dem vesikoureteralen Reflux über Verschmelzungs- und Lageanomalien der Nieren (z.B. Hufeisenniere oder Beckenniere) bis hin zu schwerwiegenderen Manifestationen wie Nierenhypoplasie, -dysplasie oder dem kompletten Fehlen einer oder beider Nieren (Agenesie) [43, 44]. **Abbildung 3** zeigt einen schematischen Überblick über einzelne phänotypische Ausprägungsformen von CAKUT und deren Häufigkeit bei Neugeborenen. Diese Fehlbildungen kommen entweder isoliert im oberen und unteren Harntrakt vor, häufig auch mehrere verschiedene kombiniert bei einem Patienten, oder zusammen mit extrarenalen Manifestationen als Teil einer syndromalen Störung (z.B. das autosomal-rezessiv vererbte Fraser-Syndrom mit Kryptophthalmus, Syndaktylie, kraniofaziale Dysmorphien und Urogenitalfehlbildungen) [11, 44].

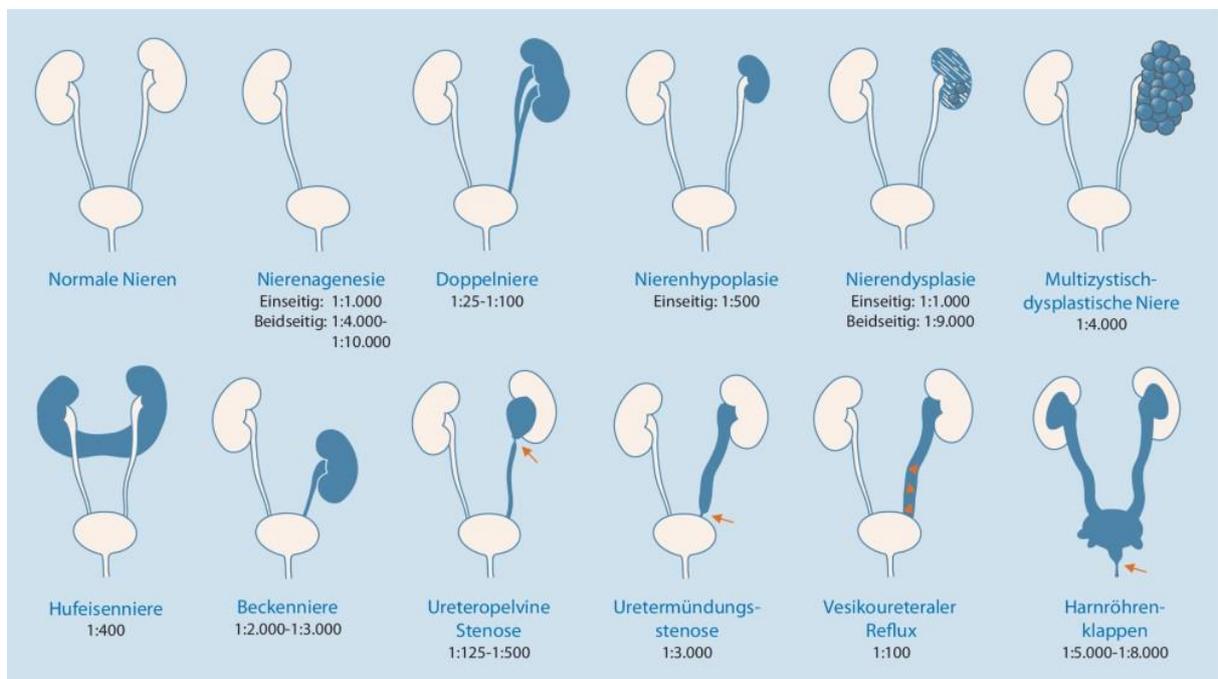


Abb. 3: Verschiedene CAKUT-Phänotypen und deren Häufigkeit bei Neugeborenen.

Abbildung aus Kosfeld et al., 2018 [43].

In den meisten Fällen tritt CAKUT sporadisch auf, Umweltfaktoren und Epigenetik sind diskutierte Ursachen [45]. Abhängig von der untersuchten Kohorte können nur 5-20% der CAKUT-Fälle durch monogene krankheitsverursachende Varianten in bisher ca. 50 identifizierten Genen, die den Prozess der Nierenentwicklung steuern, erklärt werden, welche überwiegend autosomal-dominant, aber auch autosomal-rezessiv vererbt werden können [43, 46]. Seltener genetische Ursachen sind numerische Chromosomenaberrationen wie die Trisomien 13, 18, 21 oder ein X-chromosomaler Erbgang, die häufiger bei syndromalen Formen von CAKUT gefunden werden können [43].

CAKUT gehört mit einer Prävalenz von 3-6:1.000 Lebendgeburten zu den häufigsten Fehlbildungen des Menschen, die bei Geburt beobachtet werden, und ist die Hauptursache für CKD und ESKD im Kindesalter (siehe oben) [11, 44, 46].

Bei vielen Patienten kann CAKUT asymptomatisch sein und nur als Zufallsbefund diagnostiziert werden (z.B. Hufeisenniere, einseitige Nierenagenesie), eine häufige klinische Präsentation sind rezidivierende Harnwegsinfektionen [43]. Selten treten auch schwerwiegende Manifestationen auf, wie beispielsweise bei der autosomal-rezessiven renalen tubulären Dysgenese (ARRTD). Diese Erkrankung ist durch das Fehlen oder die unzureichende Entwicklung der proximalen Nierentubuli gekennzeichnet, was zu einer frühzeitig einsetzenden fetalen Anurie, Oligohydramnion und Potter-Sequenz führt und mit Schädelverknöcherungsdefekten einhergeht [47, 48]. In den meisten Fällen tritt ein früher Tod aufgrund von Anurie, pulmonaler Hypoplasie und refraktärer arterieller Hypotonie ein [48].

Entsprechend den zahlreichen heterogenen Phänotypen erfordert die Diagnose von CAKUT eine multidisziplinäre Herangehensweise und erfolgt vor allem durch bildgebende Verfahren. Eine der häufigsten Methoden ist die Sonografie, die bereits pränatal strukturelle Auffälligkeiten nicht-invasiv erkennen lässt. Für komplexe Fälle eignen sich vor allem die Magnetresonanz-Urographie, Miktionszystourethrographie und die Nierenfunktionsszintigraphie [43]. Zudem ist eine sorgfältige genetische Analyse essenziell, um eine präzise Diagnosestellung zu ermöglichen.

Da einige Fehlbildungen durch operative Therapie und antibakterielle Prophylaxe gut behandelbar sind, ist eine möglichst frühzeitige Diagnostik von großer Bedeutung, um weitere Komplikationen zu verhindern [43]. In schwerwiegenderen Fällen ist bei ESKD bereits im Säuglingsalter eine Dialyse oder Nierentransplantation notwendig. Trotz guter Ergebnisse und einer normalen Entwicklung der Kinder, die auf eine

Nierenersatztherapie angewiesen sind, zeigen diese im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen ein 30-fach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko, das hauptsächlich auf kardiovaskuläre Komplikationen oder Infektionen zurückzuführen ist [43].

1.3. Herausforderungen der Diagnostik seltener Nierenerkrankungen

Die Fortschritte in der molekulargenetischen Diagnostik, wie die Hochdurchsatz-Sequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS), sowie die Speicherung dieser Informationen in umfangreichen, öffentlich zugänglichen genetischen Datenbanken ermöglichen heutzutage ein besseres Verständnis für die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen dieser Erkrankungen und erleichtern damit eine frühere Diagnostik sowie die Entwicklung neuer individueller Therapieansätze.

Für die meisten der oben genannten Nierenerkrankungen sind bereits zahlreiche krankheitsverursachende, sogenannte wahrscheinlich pathogene oder pathogene Varianten in krankheitsspezifischen Genen identifiziert worden. Die betroffenen Gene kodieren für eine Vielzahl an Proteinen, welche ihre Funktion als Rezeptoren, Ionenkanäle und -transporter, Enzyme, Transkriptionsfaktoren oder Strukturkomponenten nicht nur in der Niere, sondern auch in anderen Organen (z.B. Auge, Skelett, Gehirn) ausführen [49]. Da die Nieren einen zentralen Stellenwert in der Homöostase des Körpers einnehmen, haben Störungen in diesem Gleichgewicht weitreichende Folgen für den gesamten Organismus. Eine möglichst frühe Identifikation von Individuen mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer erblichen Nierenerkrankung kann Prävention und schnellstmögliche Behandlung ermöglichen, um den Progress in ein chronisches Nierenversagen und den damit verbundenen Komplikationen bis hin zur Nierentransplantation zu reduzieren.

Eine Schwierigkeit bei der Identifikation von Risikopersonen dieser seltenen Nierenerkrankungen ist jedoch die erhebliche genetische und klinische Heterogenität sowohl bei der Ausprägung und Präsentation der Symptome, als auch dem Manifestationsalter und dem Progress der Erkrankung. Das teilweise überlappende Erscheinungsbild erschwert die klinische Zuordnung zu einer bestimmten Erkrankung. Ein weiterer Faktor ist, dass trotz der fortschrittlichen Technologien bisher nicht alle zugrundeliegenden genetischen Ursachen bekannt sind [50]. Zuletzt existieren keine

spezifischen Biomarker für diese Erkrankungen, die es ermöglichen würden, den individuellen Verlauf der Krankheit abzuschätzen und eine darauf angepasste Beratung anzubieten [22].

Es erfordert also ein hohes Maß an interdisziplinärer Diagnostik an spezialisierten Zentren, wobei sowohl klinische Charakteristika als auch genetische Befunde gleichermaßen mit einbezogen werden müssen, um das breite Spektrum dieser seltenen Erkrankungen abzudecken.

1.4. Ziel dieser Arbeit

Die Herausforderungen in der Diagnostik, die begrenzten Forschungsressourcen und das unzureichende Bewusstsein für die meist sehr seltenen autosomal-rezessiv vererbten Nierenerkrankungen erschweren die Erfassung epidemiologischer Daten und die Durchführung repräsentativer epidemiologischer Studien. Zudem basieren Prävalenz-Schätzungen bisher auf klinischen, Phänotyp-basierten Diagnosen, wobei primär die Patienten mit klassischen Symptomen einer hereditären Nephropathie einberechnet werden, während Patienten mit atypischer Präsentation oder mit Symptomen im Rahmen einer Phänokopie potenziell unberücksichtigt bleiben. Um diesen Erhebungsfehler zu vermeiden, soll nun unter Anwendung eines neuen Ansatzes das Lebenszeitrisiko von autosomal-rezessiv vererbten Nephropathien in verschiedenen Populationen berechnet werden. Grundlage hierfür sind die wahrscheinlich pathogenen und pathogenen Varianten der Gene, die mit einer hereditären Nierenerkrankung assoziiert sind und einem autosomal-rezessiven Erbgang folgen. Anhand der Allelfrequenz dieser Varianten kann unter Annahme des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts das Lebenszeitrisiko berechnet werden.

Diese Arbeit soll eine populationsgenetische Schätzung des Lebenszeitrisikos für autosomal-rezessiv vererbte Ziliopathien (insbesondere die beiden Hauptgruppen Polyzystische Nierenerkrankung und Nephronophthise und assoziierte Ziliopathien) und CAKUT bieten und eventuell unterschätzte, auf klinischen Diagnosen basierende epidemiologische Daten aufdecken. Die Kenntnis einer möglichst genauen Prävalenz einer Erkrankung liefert wertvolle Hinweise für den Bedarf an Prävention und Behandlung und gibt Entscheidungshilfe für die Verteilung begrenzter Ressourcen im Gesundheitsmanagement und in der Forschung.

2. Material und Methoden

Die Methoden und das Studiendesign sind angelehnt an einschlägige Forschungsarbeiten des Instituts für Humangenetik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München zur Berechnung des Lebenszeitriskos von autosomal-rezessiv vererbten mitochondrialen Störungen [51] sowie der autosomal-rezessiven Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA) [52].

Die Gültigkeit und Durchführbarkeit der Methodik wurde bereits in Tan et al. (2020) beschrieben: Um die Validität zu testen, wählten Tan et al. die Phenylketonurie (PKU) als Beispiel. PKU ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen Mangel an einem Enzym namens Phenylalaninhydroxylase (PAH) verursacht wird. Da es bei PKU keine häufig auftretenden gemeinsamen krankheitsverursachenden Varianten gibt, segregieren die Varianten unabhängig voneinander. Das Lebenszeitrisiko für PKU entspricht der Häufigkeit in bevölkerungsweiten Stoffwechsel-Screeningprogrammen für Neugeborene. Sie verglichen die Daten aus den Neugeborenen-Screenings mit dem berechneten Lebenszeitrisiko für PKU. Es konnte gezeigt werden, dass diese Daten eine hohe Übereinstimmung aufweisen.

Abbildung 4 zeigt einen schematischen Überblick über das methodische Vorgehen und die Datengrundlagen, welche im Folgenden genauer erläutert werden.

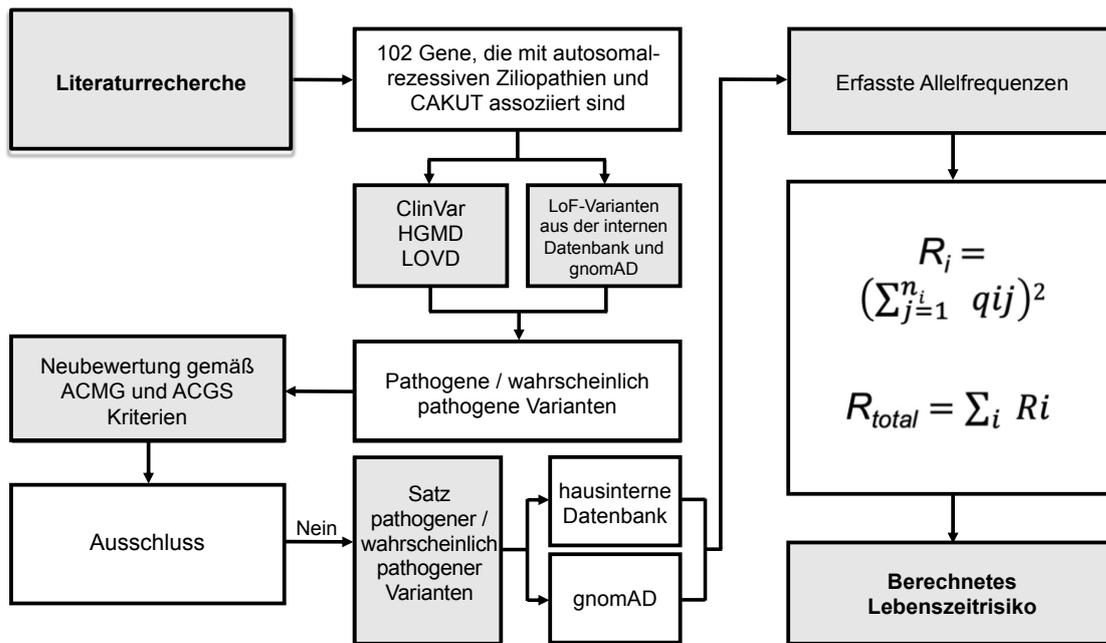


Abb. 4: Flussdiagramm des methodischen Vorgehens.

Zunächst wurden im Rahmen einer umfangreichen Literaturrecherche 102 Gene (i) identifiziert, die mit den autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien und CAKUT assoziiert sind. Aus den drei öffentlich zugänglichen Datenbanken ClinVar, Human Gene Mutation Database (HGMD) und Leiden Open Variation Database (LOVD) wurden die (wahrscheinlich) pathogenen Varianten dieser Gene entnommen. Zusätzlich wurden die hausinterne Datenbank sowie gnomAD nach Loss-of-Function-Varianten (LoF-Varianten) durchsucht, die nicht in einer der anderen Datenbanken beschrieben sind. Anschließend wurden die Varianten gemäß den Empfehlungen des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und der Association for Clinical Genomic Science (ACGS) inklusive aktueller Ergänzungen sowie mit Hilfe einschlägiger Literatur hinsichtlich ihrer Pathogenität neu bewertet. Für einen definierten Satz von (wahrscheinlich) pathogenen Varianten (n_i) wurden die Allelfrequenzen (q_{ij}) sowohl in der internen Datenbank als auch in gnomAD erfasst. Schließlich wurde anhand des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes die Summe der Allelfrequenzen quadriert, um das Lebenszeitrisko pro Gen (R_i) zu bestimmen. Die Gesamtsumme der Lebenszeitriskos pro Gen ergab das gesamte Lebenszeitrisko (R_{total}) für eine autosomal-rezessive Nierenerkrankung.

Modifiziert nach Braunisch et al. (2024) [1].

2.1. Datensammlung und -verarbeitung

In diesem Kapitel wird die Vorgehensweise zur Datensammlung und -verarbeitung für die Berechnung des Lebenszeitriskos von autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien und CAKUT beschrieben. Die gewonnenen Informationen aus den genetischen Datenbanken bilden die Grundlage für die anschließende Berechnung des Lebenszeitriskos. Im Folgenden werden die Auswahl der assoziierten Gene, die verwendeten genetischen Datenbanken und die Methoden zur Erfassung der pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten sowie deren Allelfrequenzen aus diesen Datenbanken detailliert erläutert.

2.1.1. Recherche nach relevanten Genen

Zunächst wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurden alle bisher bekannten und dokumentierten Gene gesammelt und aufgelistet, die mit den Ziliopathien und CAKUT assoziiert sind und autosomal-rezessiv vererbt werden.

2.1.2. Auswahl der genetischen Datenbanken

Als Quellen der genetischen Informationen, die für diese Arbeit benötigt wurden, wurden die öffentlich zugänglichen online Datenbanken ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), Human Gene Mutation Database (HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), Leiden Open Variation Database (LOVD; <https://databases.lovd.nl/>) und die Genome Aggregation Database (gnomAD; <http://gnomad.broadinstitute.org/>) sowie die hausinterne Exom-Datenbank des Instituts für Humangenetik am Klinikum rechts der Isar ausgewählt. Diese bieten eine umfangreiche Sammlung genetischer Varianten und deren klinischer Relevanz in Bezug auf verschiedene genetische Erkrankungen, die ständig aktualisiert und erweitert wird. Da jede dieser Datenbanken jeweils unterschiedliche Funktionen und Schwerpunkte bei der Sammlung und Bereitstellung von Informationen über Varianten bietet, ermöglicht deren Kombination eine umfassende und repräsentative Datenbasis, die für die genaue Analyse und Interpretation der genetischen Varianten von Bedeutung ist.

2.1.2.1. ClinVar

ClinVar ist eine öffentlich zugängliche genetische Datenbank, die vom National Center for Biotechnology Information (NCBI) betrieben wird (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/intro/>). ClinVar sammelt, verwaltet und teilt Daten zu genetischen Varianten des gesamten menschlichen Genoms und stellt eine Bewertung über deren Relevanz für die Entstehung verschiedener Erkrankungen zur Verfügung. Die Varianten und deren Einschätzung ihrer klinischen Bedeutung werden von weltweiten klinischen Testlaboren, Forschungslaboren, klinikspezifischen Datenbanken, Expertengremien, Praxisleitlinien und anderen Gruppen an ClinVar eingereicht (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/submitter_list/) [53]. Diese Daten werden von ClinVar nach festgelegten Kriterien überprüft, zusammengefasst und klassifiziert (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/validation/>). ClinVar verwendet ein standardisiertes Klassifikationssystem, um Varianten in verschiedene Kategorien einzuteilen. Diese Kategorien beruhen auf evidenzbasierten Bewertungen und Richtlinien, die von der American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und anderen Organisationen entwickelt wurden (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clinsig/>). Die Kategorien umfassen vor allem pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten, Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS) sowie wahrscheinlich benigne und benigne Varianten. Dabei wird dem Benutzer transparent dargestellt, ob unter den verschiedenen Einsendern einer Variante Konsens oder Dissens über die Interpretation dieser Variante besteht. Da die Quellen der eingereichten Varianten und deren Interpretationen möglicherweise unterschiedliche Evidenzniveaus und Meinungen widerspiegeln, werden diese Informationen und deren Belege für den Nutzer zur Überprüfung und Validierung bereitgestellt. ClinVar beinhaltet aktuell über 3 Millionen Varianten mit Bewertung ihrer klinischen Relevanz, dabei werden 45.515 verschiedene Gene repräsentiert (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/submitters/>, Stand Juli 2023). Durch diesen Prozess der Datensammlung, Klassifikation, transparenten Präsentation und der ständigen Aktualisierung und Erweiterung bietet ClinVar eine verlässliche und umfangreiche Quelle für Interpretationen und klinische Bedeutung genetischer Varianten.

2.1.2.2. Human Gene Mutation Database (HGMD)

HGMD (Human Gene Mutation Database) ist eine weit verbreitete Datenbank mit bekannten und publizierten Keimbahnvarianten des nukleären Genoms, welche menschlichen Erbkrankheiten zugrunde liegen, und wird weltweit von Forschern im Rahmen von Next-Generation-Sequencing-Projekten, Klinikern, Diagnoselaboren und genetischen Beratern genutzt (https://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/new_back.html) [54]. Die öffentliche Version von HGMD (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) steht registrierten Nutzern aus akademischen Einrichtungen und gemeinnützigen Organisationen in etwas einfacherer Form frei zur Verfügung, während die kostenpflichtige Abonnementversion (HGMD Professional) akademischen, klinischen und kommerziellen Nutzern unter Lizenz von QIAGEN erweiterte Funktionen, umfangreichere Datensätze und spezialisierte Tools zur Interpretation genetischer Varianten bietet [55]. Zum aktuellen Zeitpunkt (Juli 2023) enthält die öffentlich zugängliche Version von HGMD eine umfangreiche Sammlung von mehr als 265.000 Varianten in über 11.100 Genen (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/stats.php>). HGMD klassifiziert Varianten als „disease-causing mutation“ (DM) oder „likely disease-causing mutation“ (DM?) analog zu „pathogenic“ und „likely pathogenic“ in ClinVar. Durch die regelmäßige Aktualisierung und Erweiterung der Datenbank trägt HGMD maßgeblich zur Erforschung und Diagnose von genetischen Erkrankungen bei.

2.1.2.3. Leiden Open Variation Database (LOVD)

LOVD ist eine kostenlose webbasierte Software, die vom Leiden University Medical Center entwickelt wurde, um Varianten in spezifischen Datenbanken, sogenannten lokusspezifischen Datenbanken (LSDB), nach dem „LSDB-in-a-box-Konzept“ zu sammeln, anzuzeigen und zu verwalten [56]. Eine Besonderheit von LOVD ist, dass es als Open-Source-Datenbank konzipiert ist [57]. Das bedeutet, dass die Software und die zugrunde liegende Struktur der Datenbank frei verfügbar sind und von der wissenschaftlichen Gemeinschaft angepasst und weiterentwickelt werden können. Dies fördert die Zusammenarbeit und den Austausch von genetischen Informationen und ermöglicht es Forschern und Klinikern, ihre eigenen LOVD-Instanzen einzurichten und zu nutzen [57]. LOVD bietet umfangreiche Informationen über die klinische Relevanz, das Phänotyp-Profil, die Häufigkeit und andere relevante Eigenschaften der

Varianten. Es erlaubt den Nutzern, selbst detaillierte Informationen zu Varianten beizutragen und zu teilen.

Im Juli 2023 umfasste LOVD 858.467 Varianten in 23.030 Genen (<https://databases.lovd.nl/shared/status>).

2.1.2.4. Genome Aggregation Database (gnomAD)

Die Genome Aggregation Database (gnomAD) enthält Daten aus Exom- und Genomsequenzierungen nicht verwandter, gesunder Erwachsener aus verschiedenen ethnischen Gruppen und geografischen Regionen (<https://gnomad.broadinstitute.org/about>). Individuen mit schweren pädiatrischen Erkrankungen sowie deren Verwandte ersten und zweiten Grades wurden aus der Datenbank ausgeschlossen (<https://gnomad.broadinstitute.org/about>). gnomAD v2.1.1 umfasst 125.748 Exome und 15.708 Genome (<https://gnomad.broadinstitute.org>, Juli 2023) und repräsentiert europäische (unterteilt in finnische und nicht-finnische), ost- und südasiatische, afrikanische/ afroamerikanische, lateinamerikanische, askenasische jüdische und andere Populationen. Als derzeit größte öffentlich zugängliche Datenbank für Allelfrequenzen bietet sie eine umfangreiche Übersicht über die genetische Variation in der menschlichen Bevölkerung und ermöglicht populationspezifische Analysen [58]. **Abbildung 5** visualisiert die Verteilung der genetischen Daten auf die verschiedenen Populationen in gnomAD. Dabei stellt die europäische (nicht-finnische) Population mit fast 50% aller Individuen in gnomAD die größte Kohorte dar. gnomAD ist besonders wertvoll für die Untersuchung der Allelfrequenzen vor allem seltener Varianten und dient als Referenzdatenbank für genetische Forschungsprojekte.

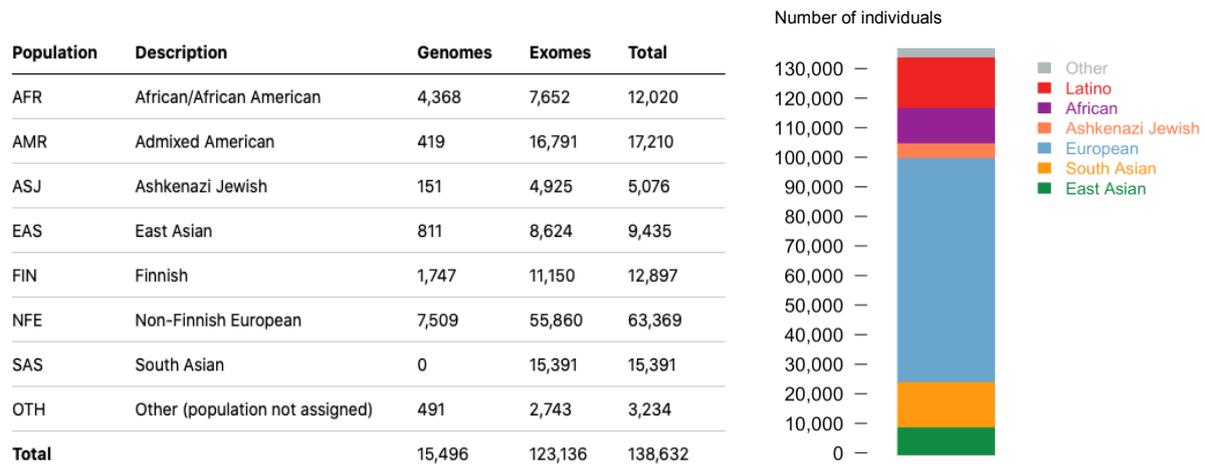


Abb. 5: Verteilung der genetischen Daten in gnomAD auf die verschiedenen Populationen.

Abbildung modifiziert aus <https://gnomad.broadinstitute.org/news/2017-02-the-genome-aggregation-database/>, zuletzt aufgerufen im Juli 2023.

2.1.2.5. Interne Datenbank des Instituts für Humangenetik am Klinikum rechts der Isar

Das Institut für Humangenetik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München arbeitet in enger Zusammenarbeit und in ständigem Austausch mit dem Helmholtz Zentrum München. Die gemeinsame interne Datenbank „Exome Variant and Annotation Database“ (EVAdb) enthält genetische Daten aus Exomsequenzierungen von insgesamt über 23.000 sowohl gesunden Personen als auch Patienten mit verschiedenen genetischen Erkrankungen überwiegend kaukasischer Abstammung [51]. Da das Institut für Humangenetik in München ansässig ist, kommen die meisten Daten vermutlich aus dieser Region. Die genaue ethnische Zusammensetzung der internen Datenbank ist jedoch unbekannt, da der ethnische Hintergrund nicht routinemäßig dokumentiert wurde [50].

Im Unterschied zu gnomAD stammen die genetischen Informationen sowohl von Kindern als auch von Erwachsenen. Auch diese Datenbank liefert wichtige Informationen wie die Häufigkeit einer Variante, woraus man ihre Allelfrequenz ableiten kann. Im Dezember 2022 waren 25.770 Individuen (51.540 Allele) in der internen Datenbank für die Berechnung der Allelfrequenzen verfügbar.

2.1.3. Erfassung des Datensatzes an pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten

Die im Folgenden beschriebene Datenerhebung erfolgte von Oktober 2020 bis Dezember 2022.

2.1.3.1. Sammeln der relevanten Varianten aus den Datenbanken

Zuerst wurden die öffentlich zugänglichen online-Datenbanken ClinVar, HGMD und LOVD nach allen Missense- und Loss-of-Function-Varianten (LoF-Varianten) der relevanten Gene durchsucht, die in mindestens einer dieser Datenbanken als "pathogenic" oder "likely pathogenic" bzw. „disease-causing mutation“ (DM) und “likely disease-causing mutation” (DM?) (HGMD) gelistet waren (siehe Flussdiagramm in **Abbildung 4**). Gemäß der Variantenklassifikation nach den Kriterien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) bedeutet "likely pathogenic", dass eine Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% krankheitsverursachend ist [59]. Zusätzlich wurden alle Frameshift-, Nonsense- und kanonischen Spleiß-Varianten (LoF-Varianten) aus gnomAD und der hausinternen Datenbank des Instituts für Humangenetik erhoben, die in keiner der oben genannten Datenbanken aufgeführt sind, da sie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einen Funktionsverlust des Genprodukts verursachen. Varianten, die in ClinVar als „conflicting interpretations of pathogenicity“ gelistet waren, wurden zunächst gemäß den ACMG-Kriterien sowie mit Hilfe einschlägiger Literatur neu bewertet und je nach ihrer letztendlich festgelegten Pathogenität in den Datensatz aufgenommen.

2.1.3.2. Bewertung der Varianten nach den ACMG-Kriterien

Um eine eventuell zu hoch angesetzte Schätzung des Lebenszeitrisikos zu vermeiden, wurden anschließend alle identifizierten Varianten der 102 Gene erneut nach den Empfehlungen der ACMG-Kriterien (Richards et al., 2015) inklusive aktueller Überarbeitungen unter anderem der Association for Clinical Genomic Science (ACGS) (Ellard et al., 2020) [59-64] auf ihre Pathogenität überprüft und bewertet. Parallel dazu

erfolgte eine Literaturrecherche, um die Pathogenität der Varianten besser einschätzen zu können.

Die ACMG-Kriterien sind eine 2015 vom American College of Medical Genetics and Genomics und der Association for Molecular Pathology (AMP) veröffentlichte Sammlung von Leitlinien zur objektiven Beurteilung der klinischen Relevanz von Varianten in Genen, die für Erkrankungen mit mendelscher Vererbung verantwortlich sind [59]. Sie wurden entwickelt, um eine einheitliche und standardisierte Methode zur Klassifizierung von Varianten bereitzustellen. Gemäß diesen Richtlinien werden Varianten in die fünf Kategorien „pathogen“, „wahrscheinlich pathogen“, „Variante unklarer Signifikanz (VUS)“, „wahrscheinlich benigne“ oder „benigne“ eingestuft. Diese Klassifizierung erfolgt anhand bestimmter Kriterien, welche Varianteneigenschaften und Hinweise auf ihre Pathogenität berücksichtigen. Zu diesen Kriterien gehören beispielsweise die Allelfrequenz in der Gesamtbevölkerung, In-silico- und Segregationsanalysen oder funktionelle Studien [59]. Diese Kriterien sind wiederum in die Evidenzstufen „alleinstehend“, „sehr stark“, „stark“, „mäßig“ oder „unterstützend“ unterteilt. In **Tabelle 1** und **Tabelle 2** sind die insgesamt 28 ACMG-Kriterien nach Richards et al. (2015) zusammengefasst, die zur Bewertung einer (wahrscheinlich) pathogenen bzw. (wahrscheinlich) benignen Variante verwendet werden.

Tab. 1: Kriterien für die Klassifizierung pathogener Varianten. Übersetzt und modifiziert nach Richards et al. (2015).

Hinweise auf Pathogenität	Kriterien	
sehr stark	PVS1	Nullallel (Nonsense-, Frameshift- und kanonische Spleiß-Varianten an der Position ± 1 oder 2, Varianten am Startcodon, Einzel- oder Multiexon-Deletionen) in einem Gen, bei dem Loss-of-Function ein bekannter Krankheitsmechanismus ist
stark	PS1	Gleicher Aminosäure-Austausch wie eine zuvor nachgewiesene pathogene Variante, unabhängig vom Nukleotid-Austausch
	PS2	<i>De-novo</i> -Variante (bestätigte Mutterschaft und Vaterschaft) der Variante beim Index-Patienten und unauffällige Familienanamnese
	PS3	Gut etablierte funktionelle Studien <i>in vitro</i> oder <i>in vivo</i> vorhanden, die eine schädigende Wirkung auf das Gen bzw. Genprodukt belegen
	PS4	Die Prävalenz der Variante bei Betroffenen ist im Vergleich zur Prävalenz bei Kontrollpersonen signifikant erhöht
moderat	PM1	Die Variante befindet sich in einem Varianten-Hotspot und/oder in einer kritischen bzw. funktionellen Domäne (z.B. aktives Zentrum eines Enzyms), ohne gutartige Veränderung
	PM2	Die Variante ist nicht in Kontrollpopulations-Datenbanken (z.B. in gnomAD, Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project oder Exome Aggregation Consortium) vorhanden (oder in sehr niedriger Frequenz bei rezessivem Erbgang)
	PM3	Bei rezessiven Erkrankungen liegt die Variante <i>in trans</i> (das heißt in compound-heterozygoter Form) mit einer pathogenen Variante vor
	PM4	Änderungen der Proteinlänge infolge von Stop-Loss-Varianten oder In-Frame-Deletionen/Insertionen in einer nicht repetitiven DNA-Region
	PM5	Neuartige Missense-Variante an einem Aminosäurerest, an dem eine andere pathogene Missense-Variante bereits zuvor festgestellt wurde
	PM6	Angenommene <i>de novo</i> Entstehung, jedoch ohne Bestätigung von Vaterschaft und Mutterschaft
unterstützend	PP1	Kosegregation einer Variante bei mehreren von der Krankheit betroffenen Familienmitgliedern in einem Gen, von dem definitiv bekannt ist, dass es die Krankheit verursacht
	PP2	Missense-Variante in einem Gen, das eine niedrige Rate an gutartigen Missense-Variationen aufweist und bei dem Missense-Varianten ein häufiger Krankheitsmechanismus sind
	PP3	Mehrere Berechnungsdaten aus <i>in-silico</i> -Analysen sprechen für eine schädigende Wirkung auf das Gen oder das Genprodukt (Konservierung, evolutionäre Auswirkung, Spleißwirkung usw.)
	PP4	Der Phänotyp des Patienten oder die Familienanamnese ist hochspezifisch für eine monogene Erkrankung
	PP5	Die Variante ist vor kurzem von einer zuverlässigen Quelle als pathogen gemeldet worden, aber dem Labor stehen keine Beweise zur Verfügung, um eine unabhängige Bewertung durchzuführen

Tab. 2: Kriterien für die Klassifizierung benigner Varianten. Übersetzt und modifiziert nach Richards et al. (2015).

Hinweise auf gutartige Auswirkungen	Kriterien	
alleinstehendes Kriterium	BA1	Allelfrequenz ist >5% in Populationsdatenbanken (gnomAD, Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project oder Exome Aggregation Consortium)
stark	BS1	Allelfrequenz ist höher als erwartet für die Erkrankung
	BS2	Variante wurde gefunden bei einem gesunden erwachsenen Individuum für eine rezessive (homozygot), dominante (heterozygot) oder X-chromosomale (hemizygot) Erkrankung, bei der eine vollständige Penetranz in einem frühen Alter erwartet wird
	BS3	Fundierte funktionelle Studien <i>in vitro</i> oder <i>in vivo</i> zeigen keine schädigenden Auswirkungen auf die Proteinfunktion oder das Spleißen
	BS4	Fehlende Segregation bei betroffenen Familienmitgliedern
unterstützend	BP1	Missense-Variante in einem Gen, von dem bekannt ist, dass vor allem trunkierende Varianten krankheitsverursachend sind
	BP2	Beobachtet <i>in trans</i> (in compound-heterozygoter Form) mit einer pathogenen Variante für ein vollständig penetrantes dominantes Gen/eine dominante Störung oder beobachtet <i>in cis</i> (auf demselben Allel) mit einer pathogenen Variante unabhängig vom Vererbungsmuster
	BP3	In-Frame-Deletionen/Insertionen in einer repetitiven Region ohne bekannte Funktion
	BP4	Mehrere Berechnungsdaten aus in-silico-Analysen deuten darauf hin, dass es keine Auswirkungen auf das Gen oder das Genprodukt gibt (Konservierung, evolutionäre Auswirkung, Spleißwirkung usw.)
	BP5	Variante wurde in einem Fall mit einer anderen molekularen Grundlage für die Erkrankung gefunden
	BP6	Die Variante ist vor kurzem von einer zuverlässigen Quelle als gutartig gemeldet worden, aber dem Labor stehen keine Beweise zur Verfügung, um eine unabhängige Bewertung durchzuführen
	BP7	Eine synonyme (stille) Variante, für die die Algorithmen zur Spleißvorhersage keine Auswirkungen auf den Spleißprozess prognostizieren, UND das Nukleotid ist nicht hoch konserviert

In den letzten Jahren wurden die ACMG-Kriterien stetig weiterentwickelt und verfeinert. Die Arbeitsgruppe „Sequence Variant Interpretation“ der Clinical Genome Ressource (ClinGen) unterstützt diese Weiterentwicklung und stellt die aktuellen Empfehlungen der Expertengremien zur weiteren Verbesserung der ACMG-Leitlinie zur Verfügung (<https://www.clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>). So wurden in dieser Arbeit gemäß den Empfehlungen aus Ellard et al. (2020) die Kriterien PP5 und BP6 für die Klassifizierung nicht mehr verwendet [61].

Der Schwellenwert für die Allelfrequenz, unterhalb dessen eine Variante als sehr selten gewertet wird und somit das ACMG-Kriterium PM2 erfüllt, wurde mit Hilfe des Online-Frequenzrechners (<http://cardiodb.org/allelefrequencyapp/>) auf 0,002 festgelegt.

Durch die Kombination der verschiedenen Kriterien aus **Tabelle 1** und **Tabelle 2**, die auf eine Variante zutreffen, kann diese in eine der fünf Kategorien entsprechend der **Tabelle 3** eingeordnet werden. Die aktualisierten Kombinationskriterien, die in Ellard et al. (2020) veröffentlicht wurden, basieren auf der Forschungsarbeit von Tavtigian et al. aus dem Jahr 2018 [64]. Varianten, die auf „unklare Signifikanz (VUS)“, „benigne“ oder „wahrscheinlich benigne“ herabgestuft wurden oder deren Pathogenität in Publikationen angezweifelt wurde, sind ausgeschlossen worden.

Tab. 3: Kombination der Kriterien zur Klassifizierung von Varianten. Übersetzt und modifiziert nach Ellard et al. (2020) (Aktualisierte Version der Originaltabelle von Richards et al., 2015).

Klassifizierung	Kombination der zutreffenden Kriterien
pathogen	(a) 1 sehr starkes Kriterium (PVS1) UND (i) ≥ 1 starkes Kriterium (PS1–PS4) ODER (ii) ≥ 1 moderates Kriterium (PM1–PM6) ODER (iii) ≥ 2 unterstützende Kriterien (PP1–PP4)
	(b) ≥ 3 starke Kriterien (PS1–PS4)
	(c) 2 starke Kriterien (PS1–PS4) UND (i) ≥ 1 moderates Kriterium (PM1–PM6) ODER (ii) ≥ 2 unterstützende Kriterien (PP1–PP4)
	(d) 1 starkes Kriterium (PS1–PS4) UND (i) ≥ 3 moderate Kriterien (PM1–PM6) ODER (ii) ≥ 2 moderate (PM1–PM6) UND ≥ 2 unterstützende Kriterien (PP1–PP4) ODER (iii) ≥ 1 moderates (PM1–PM6) UND ≥ 4 unterstützende Kriterien (PP1–PP4)
wahrscheinlich pathogen	(a) ≥ 2 starke Kriterien (PS1–PS4)
	(b) 1 starkes Kriterium (PS1–PS4) UND (i) 1-2 moderate Kriterien (PM1–PM6) ODER (ii) ≥ 2 unterstützende Kriterien (PP1–PP4)
	(c) ≥ 3 moderate Kriterien (PM1–PM6) ODER 2 moderate (PM1–PM6) UND ≥ 2 unterstützende Kriterien (PP1–PP4) ODER 1 moderates (PM1–PM6) UND ≥ 4 unterstützende Kriterien (PP1–PP4)
benigne	(a) 1 alleinstehendes Kriterium (BA1)
	(b) ≥ 2 starke Kriterien (BS1–BS4)
wahrscheinlich benigne	(a) 1 starkes (BS1–BS4) und 1 unterstützendes Kriterium (BP1–BP7)
	(b) ≥ 2 unterstützende Kriterien (BP1–BP7)
Variante unklarer Signifikanz (VUS)	(a) keine der oben genannten Kombinationen werden erfüllt
	(b) die Kriterien für benigne und pathogen sind widersprüchlich

2.1.4. Erhebung der Allelfrequenzen

Um das Lebenszeitrisiko berechnen zu können, wird die Allelhäufigkeit der krankheitsverursachenden Varianten in der Allgemeinbevölkerung benötigt. Diese Daten wurden von Oktober 2020 bis Dezember 2022 aus folgenden zwei Datenbanken gewonnen: die erste ist gnomAD, hier wurden die Allelfrequenzen sowohl in der europäischen (nicht-finnischen) Bevölkerung als auch im weltweiten Gesamtdatensatz (europäische (nicht-finnische und finnische), afrikanische, lateinamerikanische, aschkenasische jüdische sowie ost- und südasiatische Personen) erhoben. Es wurde die europäische (nicht-finnische) Subpopulation ausgewählt, da sie die Daten der internen Datenbank am besten widerspiegelt und gleichzeitig als die größte Untergruppe in gnomAD eine ausreichende Anzahl von Individuen umfasst, um die Allelhäufigkeiten angemessen zu bewerten. Darüber hinaus könnten in anderen ethnischen Gruppen möglicherweise nur wenige krankheitsverursachende Varianten identifiziert worden sein [52]. Der europäische Datensatz ist in finnisch und nicht-finnisch unterteilt, da in der finnischen Bevölkerung aufgrund der historischen Bevölkerungsstruktur und der abgelegenen geografischen Lage eine erhöhte Konsanguinität festzustellen ist. Diese Konsanguinität kann zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit führen, dass Individuen bestimmte Varianten gemeinsam erben, was genetische Daten beeinflussen kann.

Die zweite Quelle für die Allelfrequenzen ist die interne Datenbank des Instituts für Humangenetik am Klinikum rechts der Isar, welche überwiegend Daten kaukasischer Personen enthält und somit gut mit der europäischen (nicht-finnischen) Kohorte aus gnomAD vergleichbar ist.

Zur Prävention eines Selection Bias (Stichprobenfehler) bei der Analyse der Varianten aus der internen Datenbank wurden Fälle mit einer nachgewiesenen Nierenerkrankung oder einer Nierenerkrankung in der Familie ausgeschlossen. Nicht eingeschlossen wurden außerdem alle Varianten, die in gnomAD als homozygot oder compound-heterozygot gelistet sind.

Varianten, die weder in der internen Datenbank noch in gnomAD zu finden waren, wurden aufgrund ihrer fehlenden Allelfrequenz nicht in die Berechnungen einbezogen. Da diese Varianten vermutlich äußerst selten sind, tragen sie jedoch nicht signifikant zum Lebenszeitrisiko bei.

2.2. Berechnung des Lebenszeitriskos

2.2.1. Definition und mathematischer Ansatz

Das Lebenszeitrisiko einer autosomal-rezessiv vererbten Nierenerkrankung ist definiert als der Anteil einer Population, der zu einem bestimmten Zeitpunkt im Leben die Nierenerkrankung entwickeln wird [51, 52].

Das Lebenszeitrisiko kann unter der Annahme des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts anhand der Allelhäufigkeit berechnet werden. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ist ein grundlegendes Konzept in der Populationsgenetik, das die Häufigkeit von Allelen in einer idealisierten, stabilen Population beschreibt [65]. Das Gesetz basiert darauf, dass an einem spezifischen Genort zwei verschiedene Allele P und Q mit den relativen Häufigkeiten (Allelfrequenzen) p und q existieren [65]. Dabei gilt für die Gesamtheit der Allele in der Population $p + q = 1$. Wenn ein bestimmtes Gen beim Menschen auf einem Autosom in zwei Kopien vorliegt, können sich daraus 3 verschiedene Genotypen ergeben. Diese können durch die Binomialbeziehung im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ausgedrückt werden:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Hierbei steht p für die Häufigkeit des normalen Allels und q für die Häufigkeit des krankheitsverursachenden Allels. Das Quadrat von p (p^2) repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum zwei normale Allele erbt und somit gesund ist. Das Quadrat von q (q^2) repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum zwei krankheitsverursachende Allele erbt und somit von der autosomal-rezessiv vererbten Nierenerkrankung betroffen ist (Erkrankungsrisiko $R = q^2$). Der Term $2pq$ steht für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum ein normales Allel und ein krankheitsverursachendes Allel erbt und somit ein gesunder Anlageträger ist.

Das Lebenszeitrisiko R_i für eine autosomal-rezessiv vererbte Nierenerkrankung, die durch Varianten in Gen i verursacht wird, kann demnach berechnet werden, indem die Summe der bekannten Allelfrequenzen q_{ij} der krankheitsverursachenden Varianten n_j in diesem Gen quadriert wird [51, 52]:

$$R_i = (q_{i1} + q_{i2} + q_{i3} + \dots + q_{in_j})^2 = (\sum_{j=1}^{n_j} q_{ij})^2$$

Dabei wurde angenommen, dass diese seltenen Varianten voneinander unabhängig sind und biallelische Kombinationen dieser Varianten eine vollständige Penetranz haben [51, 52].

Das gesamte Lebenszeitrisiko R_{total} für die Entwicklung einer der untersuchten autosomal-rezessiv vererbten Nephropathien wurde durch Addition der Lebenszeitrisiken der einzelnen krankheitsassoziierten Gene berechnet. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Gene unabhängig voneinander sind und nicht gemeinsam auftreten [51, 52]:

$$R_{total} = \sum_i Ri = \sum_i (\sum_{j=1}^{n_j} q_{ij})^2$$

2.2.2. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der Software R (Version 4.2.0) und Microsoft Excel durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) mit dem Clopper-Pearson-Exakt-Intervall und dem GenBinomApps-Package berechnet [66].

3. Ergebnisse

3.1. Betroffene Gene

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten insgesamt 102 krankheitsassoziierte Gene der autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen Polyzystische Nierenerkrankung, Nephronophthise und assoziierte Ziliopathien sowie CAKUT identifiziert werden. **Tabelle 4** und **Tabelle 5** zeigen eine tabellarische Zusammenfassung dieser Gene und des jeweiligen Genprodukts. Von diesen Genen betreffen 87 die autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien (**Tabelle 4**) und 15 das autosomal-rezessiv vererbte CAKUT (**Tabelle 5**). Diese Gene wurden für die Berechnung des Lebenszeitrisikos verwendet.

Tab. 4: Untersuchte Gene der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien.

a) Polyzystische Nierenerkrankung

OMIM	Gen	Protein
* 606702	<i>PKHD1</i> (<i>FCYT</i>)	PKHD1 CILIARY IPT DOMAIN-CONTAINING FIBROCYSTIN/ POLYDUCTIN
* 617570	<i>DZIP1L</i>	DAZ-INTERACTING ZINC FINGER PROTEIN 1-LIKE

b) Nephronophthise und assoziierte Ziliopathien

OMIM	Gen	Protein
* 608894	<i>AHI1</i>	ABELSON HELPER INTEGRATION SITE 1
* 606844	<i>ALMS1</i>	ALMS1 CENTROSOME AND BASAL BODY ASSOCIATED PROTEIN
* 615370	<i>ANKS6</i>	ANKYRIN REPEAT AND STERILE ALPHA MOTIF DOMAINS- CONTAINING PROTEIN 6
* 608922	<i>ARL13B</i>	ADP-RIBOSYLATION FACTOR-LIKE 13B
* 604695	<i>ARL3</i>	ADP-RIBOSYLATION FACTOR-LIKE 3
* 608845	<i>ARL6</i>	ADP-RIBOSYLATION FACTOR-LIKE 6
* 617612	<i>ARMC9</i>	ARMADILLO REPEAT-CONTAINING PROTEIN 9
* 614144	<i>B9D1</i>	B9 DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1
* 611951	<i>B9D2</i>	B9 DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 2
* 613605	<i>BBIP1</i>	BBS PROTEIN COMPLEX-INTERACTING PROTEIN 1
* 209901	<i>BBS1</i>	BBS1 GENE
* 610148	<i>BBS10</i>	BBS10 GENE
* 610683	<i>BBS12</i>	BBS12 GENE
* 606151	<i>BBS2</i>	BBS2 GENE
* 600374	<i>BBS4</i>	BBS4 GENE
* 603650	<i>BBS5</i>	BBS5 GENE
* 607590	<i>BBS7</i>	BBS7 GENE
* 607968	<i>BBS9</i>	BBS9 GENE
* 615944	<i>C2CD3</i>	C2 CALCIUM-DEPENDENT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 3
* 614477	<i>C8orf37</i>	CHROMOSOME 8 OPEN READING FRAME 37
* 612013	<i>CC2D2A</i>	COILED-COIL AND C2 DOMAINS-CONTAINING PROTEIN 2A
* 610162	<i>CCDC28B</i>	COILED-COIL DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 28B
* 604265	<i>CELSR2</i>	CADHERIN EGF LAG SEVEN-PASS G-TYPE RECEPTOR 2

* 616690	<i>CEP104</i>	CENTROSOMAL PROTEIN, 104-KD
* 613446	<i>CEP120</i>	CENTROSOMAL PROTEIN, 120-KD
* 614848	<i>CEP164</i>	CENTROSOMAL PROTEIN, 164-KD
* 610142	<i>CEP290</i>	CENTROSOMAL PROTEIN, 290-KD
* 610523	<i>CEP41</i>	CENTROSOMAL PROTEIN, 41-KD
* 610000	<i>CEP55</i>	CENTROSOMAL PROTEIN, 55-KD
* 615847	<i>CEP83</i>	CENTROSOMAL PROTEIN, 83-KD
* 614571	<i>CPLANE1</i>	CILIOGENESIS AND PLANAR POLARITY EFFECTOR 1
* 611654	<i>CSPP1</i>	CENTROSOME SPINDLE POLE-ASSOCIATED PROTEIN 1
* 605755	<i>DCDC2</i>	DOUBLECORTIN DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 2
* 608053	<i>ETFA</i>	ELECTRON TRANSFER FLAVOPROTEIN, ALPHA POLYPEPTIDE
* 615283	<i>EXOC8</i>	EXOCYST COMPLEX COMPONENT 8
* 618413	<i>FAM149B1</i>	FAMILY WITH SEQUENCE SIMILARITY 149, MEMBER B1
* 613534	<i>FAN1</i>	FANCD2/FANCI-ASSOCIATED NUCLEASE 1
* 610693	<i>HYLS1</i>	HYLS1 GENE
* 607386	<i>IFT172</i>	INTRAFLAGELLAR TRANSPORT 172
* 615870	<i>IFT27</i>	INTRAFLAGELLAR TRANSPORT 27
* 608040	<i>IFT74</i>	INTRAFLAGELLAR TRANSPORT 74
* 613037	<i>INPP5E</i>	INOSITOL POLYPHOSPHATE-5-PHOSPHATASE, 72-KD
* 243305	<i>INVS</i>	INVER SIN
* 609237	<i>IQCB1</i>	IQ MOTIF-CONTAINING PROTEIN B1
* 616650	<i>KIAA0556</i>	KIAA0556 GENE
* 610178	<i>KIAA0586</i>	KIAA0586 GENE
* 617112	<i>KIAA0753</i>	KIAA0753 GENE
* 611279	<i>KIF14</i>	KINESIN FAMILY MEMBER 14
* 611254	<i>KIF7</i>	KINESIN FAMILY MEMBER 7
* 606568	<i>LZTFL1</i>	LEUCINE ZIPPER TRANSCRIPTION FACTOR-LIKE 1
* 616786	<i>MAPKBP1</i>	MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE-BINDING PROTEIN 1
* 604896	<i>MKKS</i>	MKKS GENE
* 609883	<i>MKS1</i>	MKS1 GENE
* 609799	<i>NEK8</i>	NEVER IN MITOSIS GENE A-RELATED KINASE 8
* 607100	<i>NPHP1</i>	NEPHROCYSTIN 1
* 608002	<i>NPHP3</i>	NEPHROCYSTIN 3
* 607215	<i>NPHP4</i>	NEPHROCYSTIN 4
* 602676	<i>PDE6D</i>	PHOSPHODIESTERASE 6D, cGMP-SPECIFIC, ROD, DELTA
* 617835	<i>PDPR</i>	PYRUVATE DEHYDROGENASE PHOSPHATASE REGULATORY SUBUNIT
* 607532	<i>PIBF1</i>	PROGESTERONE-INDUCED BLOCKING FACTOR 1
* 601785	<i>PMM2</i>	PHOSPHOMANNOMUTASE 2
* 614784	<i>POC1B</i>	POC1 CENTRIOLAR PROTEIN B
* 610937	<i>RPGRIP1L</i>	RPGRIP1-LIKE
* 613524	<i>SDCCAG8</i>	SEROLOGICALLY DEFINED COLON CANCER ANTIGEN 8
* 607035	<i>SUFU</i>	SUFU NEGATIVE REGULATOR OF HEDGEHOG SIGNALING
* 609863	<i>TCTN1</i>	TECTONIC FAMILY, MEMBER 1
* 613846	<i>TCTN2</i>	TECTONIC FAMILY, MEMBER 2
* 613847	<i>TCTN3</i>	TECTONIC FAMILY, MEMBER 3
* 616183	<i>TMEM107</i>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 107
* 614459	<i>TMEM138</i>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 138
* 613277	<i>TMEM216</i>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 216
* 614949	<i>TMEM231</i>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 231
* 614423	<i>TMEM237</i>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 237
* 609884	<i>TMEM67</i>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 67
* 607380	<i>TRAF3IP1</i>	TNF RECEPTOR-ASSOCIATED FACTOR 3-INTERACTING PROTEIN 1
* 610955	<i>TRAPPC3</i>	TRAFFICKING PROTEIN PARTICLE COMPLEX, SUBUNIT 3
* 602290	<i>TRIM32</i>	TRIPARTITE MOTIF-CONTAINING PROTEIN 32
* 612014	<i>TTC21B</i>	TETRATRICOPEPTIDE REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 21B

* 608132	<i>TTC8</i>	TETRATRICOPEPTIDE REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 8
* 617778	<i>TXNDC15</i>	THIOREDOXIN DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 15
* 613580	<i>WDPCP</i>	WD REPEAT-CONTAINING PLANAR CELL POLARITY EFFECTOR
* 608151	<i>WDR19</i>	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 19
* 613602	<i>WDR35</i>	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 35
* 613553	<i>XPNPEP3</i>	X-PROLYL AMINOPEPTIDASE 3
* 604557	<i>ZNF423</i>	ZINC FINGER PROTEIN 423

Die tabellarische Darstellung ermöglicht eine übersichtliche Aufbereitung der relevanten Informationen zu den einzelnen Genen, einschließlich der Genbezeichnung, der kodierten Proteine, der assoziierten Erkrankung sowie der jeweiligen Gen-Nummer in der OMIM-Datenbank (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://www.omim.org>).

Tab. 5: Untersuchte Gene für autosomal-rezessiv vererbtes CAKUT.

OMIM	Gen	Protein
* 179820	<i>ACE</i>	ANGIOTENSIN I-CONVERTING ENZYME
* 106180	<i>AGT</i>	ANGIOTENSINOGEN
* 106165	<i>AGTR1</i>	ANGIOTENSIN RECEPTOR 1
* 605558	<i>FGF20</i>	FIBROBLAST GROWTH FACTOR 20
* 608296	<i>FIBP</i>	FIBROBLAST GROWTH FACTOR, ACIDIC, INTRACELLULAR BINDING PROTEIN
* 608945	<i>FREM2</i>	FRAS1-RELATED EXTRACELLULAR MATRIX PROTEIN 2
* 604597	<i>GRIP1</i>	GLUTAMATE RECEPTOR-INTERACTING PROTEIN 1
* 604063	<i>ITGA8</i>	INTEGRIN, ALPHA-8
* 604270	<i>LRP4</i>	LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR-RELATED PROTEIN 4
* 179820	<i>REN</i>	RENIN
* 118494	<i>CHRM3</i>	CHOLINERGIC RECEPTOR, MUSCARINIC, 3
* 607830	<i>FRAS1</i>	FRASER EXTRACELLULAR MATRIX COMPLEX SUBUNIT 1
* 608944	<i>FREM1</i>	FRAS1-RELATED EXTRACELLULAR MATRIX PROTEIN 1
* 613469	<i>HPSE2</i>	HEPARANASE 2
* 608869	<i>LRIG2</i>	LEUCINE-RICH REPEATS- AND IMMUNOGLOBULIN-LIKE DOMAINS-CONTAINING PROTEIN 2

Die tabellarische Darstellung ermöglicht eine übersichtliche Aufbereitung der relevanten Informationen zu den einzelnen Genen, einschließlich der Genbezeichnung, der kodierten Proteine, der assoziierten Erkrankung sowie der jeweiligen Gen-Nummer in der OMIM-Datenbank (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://www.omim.org>).

3.2. Gesammelte Varianten und Allelfrequenzen

Von diesen 102 Genen aus **Tabelle 4** und **Tabelle 5** wurden insgesamt 10.531 (wahrscheinlich) pathogene Varianten aus den öffentlich zugänglichen Datenbanken ClinVar, HGMD und LOVD sowie aus gnomAD und der internen Datenbank des Instituts für Humangenetik erhoben. Nach der Neubewertung gemäß den aktuellen Überarbeitungen der ACMG-Kriterien wurden 8.571 Varianten als „pathogen“ und „wahrscheinlich pathogen“ klassifiziert und stellten damit den endgültigen Datensatz an krankheitsverursachenden Varianten dar (siehe **Abbildung 6**). Aufgrund einer

Reklassifizierung zu „VUS“ oder „(wahrscheinlich) benigne“ wurden 1.960 Varianten ausgeschlossen.

Fast 97% (8.293 von 8.571) der eingeschlossenen Varianten sind Loss-of-Function-Varianten. 80% (1.784 von 2.229) aller erhobenen Missense-Varianten mussten aufgrund einer Neubewertung als „VUS“ ausgeschlossen werden, weshalb sie nur einen geringen Anteil am endgültigen Datensatz ausmachen.

Eine detaillierte Liste aller eingeschlossenen krankheitsverursachenden Varianten und ihrer Allelfrequenzen ist online unter folgendem Link auf Figshare einsehbar:

<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.21972917>

Außerdem sind alle ausgeschlossenen Varianten online verfügbar:

<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.21972986>

Da nur diejenigen Varianten in die Berechnung des Lebenszeitrisikos einbezogen werden können, deren Allelfrequenzen in gnomAD oder der internen Datenbank verzeichnet sind, ergibt sich ein finaler Datensatz von 5.920 Varianten. Innerhalb dieses Datensatzes stehen zur Berechnung des Lebenszeitrisikos für Ziliopathien die Allelfrequenzen von insgesamt 5.050 krankheitsverursachenden Varianten zur Verfügung. Davon sind in die Berechnung des Lebenszeitrisikos für NPHP und NPHP-RC die Allelfrequenzen von 4.749 Varianten in den betroffenen 85 Genen (siehe **Tabelle 4b**) eingegangen, während die restlichen 301 Varianten in den zwei Genen *PKHD1* und *DZIP1L* (siehe **Tabelle 4a**) für die Berechnung des Lebenszeitrisikos für ARPKD verwendet wurden.

Das Lebenszeitrisiko für CAKUT wurde aus den Allelfrequenzen der 870 Varianten in den insgesamt 15 assoziierten Genen aus **Tabelle 5** berechnet.

Zusammenfassend veranschaulicht **Abbildung 6** den Verarbeitungsprozess und die Anzahl aller erhobenen Daten, die als Grundlage für die Berechnung des Lebenszeitrisikos für jedes Gen und schließlich für jede der in dieser Arbeit untersuchten autosomal-rezessiv vererbten Nierenerkrankungen dienen.

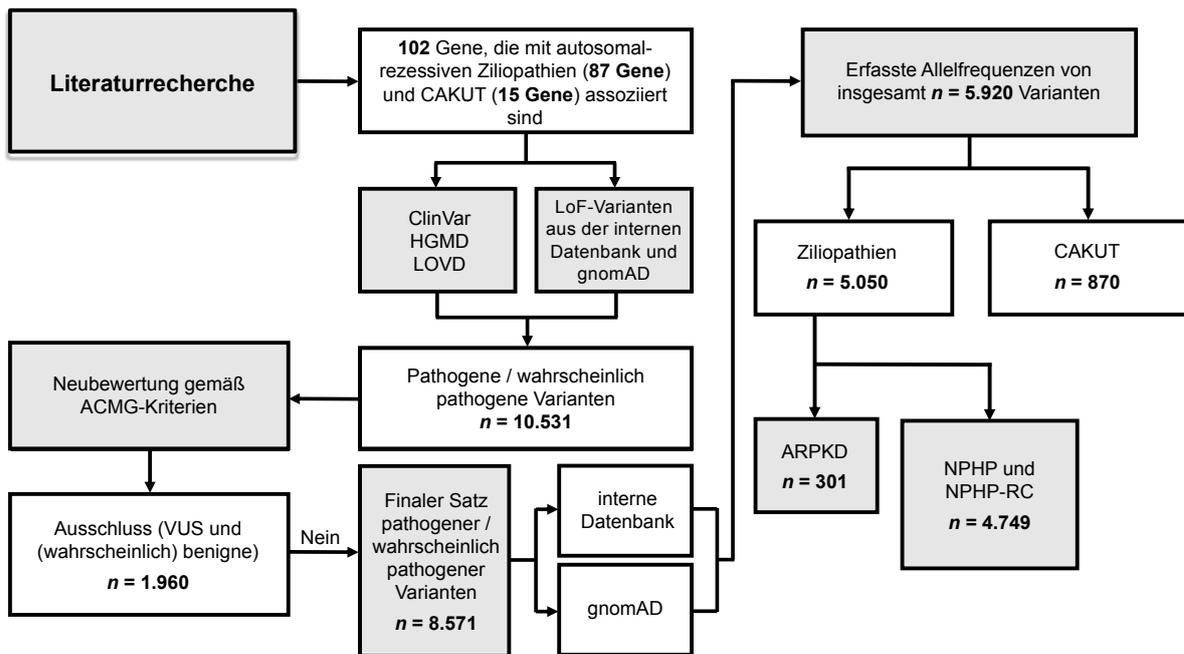


Abb. 6: Erhobene Daten und deren Verarbeitungsprozess.

n: Anzahl der Varianten.

3.3. Berechnete Lebenszeitriskiken

3.3.1. Ziliopathien

Die autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien stellen innerhalb der in dieser Arbeit untersuchten Nierenerkrankungen die umfangreichste Erkrankungsgruppe dar. Um das kombinierte Lebenszeitrisiko für die Gesamtheit der analysierten Ziliopathien (ARPKD, NPHP und NPHP-RC) zu bestimmen, wurde zunächst das Lebenszeitrisiko für jedes der 87 assoziierten Gene berechnet. In **Tabelle 6** sind die ermittelten individuellen Lebenszeitriskiken zusammen mit ihren Ober- und Untergrenzen des 95%-Konfidenzintervalls (KI) für jedes einzelne Gen der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien aufgeführt, jeweils unterteilt in die drei analysierten Datensätze (interne Datenbank, europäische (nicht-finnische) und weltweite Kohorte aus gnomAD). Die Anzahl der krankheitsverursachenden Varianten und Allele in den jeweiligen Datensätzen dient zur Darstellung der Verteilung dieser Varianten innerhalb der analysierten Kohorten. Das kombinierte Lebenszeitrisiko für die autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien ergibt sich aus der Summe der Lebenszeitriskiken aller 87 Gene

und beträgt auf der Grundlage des gnomAD-Datensatzes 10,97 [7,29-17,45] pro 100.000 Personen in Europa (nicht-finnisch) und 9,83 [7,39-14,58] pro 100.000 Personen weltweit. Basierend auf den Werten der internen Datenbank ergibt sich ein Lebenszeitrisiko von 5,57 [3,09-10,09] pro 100.000 Personen.

Abbildung 7 bietet einen vergleichenden Überblick über die berechneten Lebenszeitrisiken in den drei untersuchten Kohorten für jedes Gen. Innerhalb dieser Gene weisen *PKHD1* (ursächlich für ARPKD), gefolgt von *CEP290* (ursächlich für zahlreiche ziliäre Erkrankungen) und *CPLANE1* (ursächlich für Joubert-Syndrom) die höchsten Lebenszeitrisiken auf. Besonders hervorzuheben ist *PKHD1*, das mit 1,28 [0,84-1,91] pro 100.000 Personen (basierend auf der internen Datenbank), 1,92 [1,44-2,53] pro 100.000 Personen in Europa (nicht-finnisch) und 2,32 [1,00-2,69] pro 100.000 Personen weltweit (basierend auf dem gnomAD-Datensatz) den größten Einzelbeitrag nicht nur zur ARPKD, sondern auch zum Gesamtlebenszeitrisiko der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien leistet.

Tab. 6: Übersicht über die Lebenszeitriskiken (pro 100.000 Personen) für jedes der 87 Gene autosomal-rezessiv vererbter Ziliopathien. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

Gen	Anzahl der krankheitsverursachenden Varianten in der internen Datenbank	Anzahl der krankheitsverursachenden Allele in der internen Datenbank	Anzahl der krankheitsverursachenden Varianten in gnomAD	Anzahl der krankheitsverursachenden Allele in der europäischen (nicht-finnischen) Kohorte in gnomAD	Anzahl der krankheitsverursachenden Allele weltweit in gnomAD	Interne Datenbank			Europäische (nicht-finnische) Kohorte in gnomAD			Weltweit in gnomAD		
						Lebenszeit-risiko	untere Grenze des KI	obere Grenze des KI	Lebenszeit-risiko	untere Grenze des KI	obere Grenze des KI	Lebenszeit-risiko	untere Grenze des KI	obere Grenze des KI
<i>DZIP1L</i>	5	9	61	54	127	0,0039	0,0006	0,0164	0,0265	0,0138	0,0484	0,0302	0,0000	1,2256
<i>PKHD1</i>	45	169	218	451	1174	1,2839	0,8422	1,9123	1,9162	1,4361	2,5289	2,3161	1,9866	2,6918
<i>AH11</i>	11	24	74	125	388	0,0280	0,0100	0,0683	0,1763	0,1099	0,2748	0,3043	0,2356	0,3896
<i>ALMS1</i>	44	83	159	167	319	0,3344	0,1985	0,5438	0,3595	0,2505	0,5071	0,2273	0,1755	0,2917
<i>ANKS6</i>	8	12	30	34	71	0,0070	0,0015	0,0243	0,0180	0,0009	0,1431	0,0128	0,0040	0,0347
<i>ARL13B</i>	4	5	30	16	53	0,0012	0,0001	0,0079	0,0037	0,0010	0,0110	0,0069	0,0005	0,0453
<i>ARL3</i>	0	0	5	6	7	-	-	-	0,0027	0,0003	0,0153	0,0007	0,0001	0,0035
<i>ARL6</i>	6	10	18	14	41	0,0046	0,0006	0,0231	0,0031	0,0000	0,0513	0,0059	0,0003	0,0470
<i>ARMC9</i>	7	13	48	72	116	0,0082	0,0019	0,0272	0,0416	0,0068	0,1732	0,0219	0,0040	0,0850
<i>B9D1</i>	7	7	20	32	71	0,0024	0,0003	0,0118	0,0111	0,0038	0,0281	0,0149	0,0055	0,0357
<i>B9D2</i>	3	4	10	17	20	0,0008	0,0000	0,0062	0,0449	0,0011	0,4729	0,0007	0,0001	0,0028
<i>BBIP1</i>	1	2	10	11	19	0,0002	0,0000	0,0032	0,0133	0,0001	0,2190	0,0064	0,0002	0,0675
<i>BBS1</i>	9	13	47	41	95	0,0082	0,0019	0,0272	0,0576	0,0269	0,1146	0,0384	0,0236	0,0606
<i>BBS10</i>	11	46	57	204	304	0,1027	0,0502	0,1968	0,2829	0,2043	0,3863	0,1504	0,1153	0,1943
<i>BBS12</i>	8	29	47	98	123	0,0408	0,0162	0,0922	0,0751	0,0387	0,1377	0,0245	0,0134	0,0426
<i>BBS2</i>	15	27	62	126	238	0,0340	0,0130	0,0791	0,1330	0,0875	0,1976	0,1024	0,0757	0,1369
<i>BBS4</i>	12	54	51	66	301	0,1279	0,0398	0,3475	0,0388	0,0154	0,0876	0,1353	0,0735	0,2372
<i>BBS5</i>	2	15	28	35	64	0,0157	0,0041	0,0482	0,0094	0,0025	0,0289	0,0074	0,0043	0,0136
<i>BBS7</i>	11	43	55	80	156	0,0898	0,0427	0,1758	0,0511	0,0300	0,0839	0,0382	0,0263	0,0547

<i>BBS9</i>	13	29	66	75	134	0,0408	0,0162	0,0922	0,0936	0,0479	0,1727	0,0601	0,0359	0,0972
<i>C2CD3</i>	10	26	79	123	179	0,0328	0,0123	0,0775	0,1928	0,1000	0,3517	0,0969	0,0529	0,1691
<i>C8m/37</i>	4	4	14	13	20	0,0008	0,0000	0,0061	0,0053	0,0008	0,0239	0,0019	0,0004	0,0070
<i>CC2D2A</i>	26	63	113	147	399	0,1910	0,1044	0,3334	0,3399	0,2200	0,5124	0,4263	0,3281	0,5488
<i>CCDC28B</i>	4	6	17	17	31	0,0017	0,0002	0,0097	0,0025	0,0002	0,0165	0,0029	0,0003	0,0164
<i>CELSR2</i>	7	9	30	22	32	0,0039	0,0006	0,0163	0,0083	0,0028	0,0211	0,0036	0,0015	0,0078
<i>CEP104</i>	10	14	57	102	152	0,0094	0,0023	0,0300	0,1111	0,0696	0,1724	0,0495	0,0339	0,0710
<i>CEP120</i>	8	10	58	33	82	0,0048	0,0009	0,0187	0,0171	0,0073	0,0368	0,0223	0,0132	0,0364
<i>CEP164</i>	18	25	77	64	160	0,0301	0,0111	0,0722	0,0710	0,0390	0,1233	0,0811	0,0393	0,1565
<i>CEP290</i>	56	111	199	322	622	0,5929	0,3791	0,9033	1,5253	1,1798	1,9548	1,1252	0,9368	1,3455
<i>CEP41</i>	3	3	3	2	10	0,0004	0,0000	0,0046	0,0000	0,0000	0,0005	0,0002	0,0000	0,0006
<i>CEP55</i>	7	28	32	72	139	0,0377	0,0147	0,0864	0,0557	0,0318	0,0939	0,0359	0,0241	0,0523
<i>CEP83</i>	6	16	47	65	108	0,0123	0,0034	0,0365	0,0292	0,0161	0,0506	0,0089	0,0047	0,0159
<i>CPLANE1</i>	39	130	150	256	455	0,8130	0,5388	1,2001	1,0920	0,7933	1,4832	0,8358	0,6477	1,0693
<i>CSPPI</i>	17	33	97	141	281	0,0524	0,0222	0,1126	0,1932	0,1179	0,3068	0,1573	0,1101	0,2210
<i>DCDC2</i>	8	19	34	30	58	0,0174	0,0054	0,0472	0,0071	0,0020	0,0203	0,0053	0,0019	0,0133
<i>ETFA</i>	3	4	28	40	63	0,0008	0,0000	0,0061	0,0209	0,0087	0,0455	0,0128	0,0062	0,0250
<i>EXOC8</i>	3	4	0	0	0	0,0008	0,0000	0,0061	-	-	-	-	-	-
<i>FAMI49B1</i>	3	4	52	39	149	0,0008	0,0000	0,0061	0,0382	0,0174	0,0772	0,0975	0,0664	0,1405
<i>FANI</i>	20	47	100	190	392	0,1063	0,0524	0,2022	0,2914	0,2079	0,4024	0,3265	0,2384	0,4413
<i>HLYSI</i>	6	21	19	107	399	0,0195	0,0065	0,0506	0,0703	0,0429	0,1117	0,2114	0,1653	0,2682
<i>IET172</i>	18	33	121	79	181	0,0524	0,0222	0,1126	0,1047	0,0613	0,1723	0,0990	0,0471	0,1939
<i>IET27</i>	1	7	13	35	46	0,0023	0,0003	0,0116	0,0090	0,0031	0,0229	0,0044	0,0015	0,0111
<i>IET74</i>	12	28	39	55	98	0,0375	0,0147	0,0860	0,0207	0,0108	0,0375	0,0173	0,0075	0,0363
<i>INPP5E</i>	13	22	40	48	98	0,0220	0,0075	0,0559	0,0409	0,0176	0,0870	0,0303	0,0175	0,0504
<i>INVS</i>	14	29	69	80	152	0,0401	0,0160	0,0906	0,0687	0,0352	0,1268	0,0602	0,0363	0,0965
<i>IQCBI</i>	10	33	54	127	200	0,0520	0,0220	0,1117	0,2535	0,1603	0,3900	0,1038	0,0722	0,1468
<i>KIAA0556</i>	20	75	106	207	390	0,2684	0,1548	0,4475	0,3785	0,2547	0,5510	0,3344	0,2476	0,4462
<i>KIAA0586</i>	29	50	73	110	28	0,1193	0,0602	0,2227	0,1135	0,0688	0,1811	0,1233	0,0827	0,1800
<i>KIAA0753</i>	9	23	70	100	181	0,0252	0,0088	0,0628	0,1259	0,0695	0,2180	0,0723	0,0442	0,1146
<i>KIF14</i>	10	25	63	55	100	0,0298	0,0110	0,0716	0,0434	0,0108	0,1382	0,0286	0,0089	0,0777
<i>KIF7</i>	23	33	82	74	143	0,0519	0,0220	0,1116	0,0975	0,0441	0,1992	0,0831	0,0449	0,1463

<i>LZTFL1</i>	1	1	14	5	18	0,0000	0,0000	0,0019	0,0024	0,0001	0,0253	0,0024	0,0001	0,0189
<i>MAPKBP1</i>	3	3	33	14	38	0,0004	0,0000	0,0045	0,0015	0,0000	0,0158	0,0032	0,0002	0,0254
<i>MKKS</i>	12	19	38	42	91	0,0167	0,0052	0,0453	0,0212	0,0100	0,0419	0,0188	0,0114	0,0299
<i>MKSI</i>	10	21	50	43	125	0,0210	0,0070	0,0545	0,0238	0,0091	0,0553	0,0302	0,0172	0,0510
<i>NEK8</i>	8	17	45	38	100	0,0138	0,0040	0,0396	0,0142	0,0064	0,0290	0,0171	0,0107	0,0267
<i>NPHPI</i>	9	13	53	36	100	0,0081	0,0019	0,0268	0,0281	0,0124	0,0584	0,0403	0,0251	0,0629
<i>NPHP3</i>	17	40	83	156	282	0,0760	0,0351	0,1525	0,2083	0,1361	0,3114	0,1355	0,0986	0,1839
<i>NPHP4</i>	17	31	109	88	211	0,0458	0,0189	0,1009	0,0906	0,0546	0,1454	0,1230	0,0893	0,1671
<i>PDE6D</i>	0	0	8	5	10	-	-	-	0,0002	0,0000	0,0013	0,0002	0,0000	0,0006
<i>PDPR</i>	8	38	44	96	178	0,0686	0,0310	0,1401	0,1078	0,0665	0,1695	0,0718	0,0506	0,1002
<i>PBFI</i>	7	11	55	71	134	0,0058	0,0012	0,0212	0,0538	0,0053	0,3018	0,0475	0,0095	0,1740
<i>PM2</i>	19	75	69	261	506	0,2294	0,1323	0,3826	0,5268	0,3956	0,6940	0,4254	0,3469	0,5187
<i>POCIB</i>	7	16	26	28	63	0,0122	0,0034	0,0361	0,0059	0,0023	0,0134	0,0080	0,0043	0,0139
<i>RPGRPLL</i>	15	30	124	123	257	0,0426	0,0172	0,0949	0,2084	0,1364	0,3111	0,1813	0,1358	0,2393
<i>SDCCAG8</i>	8	11	57	54	127	0,0057	0,0012	0,0210	0,0313	0,0162	0,0571	0,0371	0,0245	0,0551
<i>SUFU</i>	1	1	2	1	3	0,0000	0,0000	0,0019	0,0004	0,0000	0,0171	0,0005	0,0000	0,0048
<i>TCTN1</i>	6	10	48	59	110	0,0047	0,0009	0,0184	0,0326	0,0174	0,0580	0,0217	0,0138	0,0331
<i>TCTN2</i>	7	11	52	47	93	0,0057	0,0012	0,0210	0,0330	0,0163	0,0628	0,0250	0,0153	0,0396
<i>TCTN3</i>	9	20	40	49	94	0,0189	0,0061	0,0502	0,0719	0,0360	0,1351	0,0388	0,0238	0,0612
<i>TMEM107</i>	2	2	13	6	17	0,0002	0,0000	0,0031	0,0003	0,0000	0,0015	0,0004	0,0001	0,0013
<i>TMEM138</i>	5	9	11	11	17	0,0035	0,0006	0,0145	0,0044	0,0009	0,0160	0,0015	0,0004	0,0043
<i>TMEM216</i>	3	7	11	27	45	0,0023	0,0003	0,0115	0,0085	0,0032	0,0197	0,0039	0,0019	0,0076
<i>TMEM231</i>	8	23	22	67	101	0,0250	0,0088	0,0623	0,0610	0,0340	0,1048	0,0241	0,0151	0,0375
<i>TMEM237</i>	4	11	25	46	65	0,0057	0,0012	0,0210	0,0196	0,0096	0,0375	0,0076	0,0042	0,0132
<i>TMEM67</i>	16	31	90	164	266	0,0452	0,0186	0,0996	0,2256	0,1567	0,3193	0,1444	0,1087	0,1897
<i>TRAF3IP1</i>	6	7	39	28	66	0,0023	0,0003	0,0115	0,0432	0,0169	0,0991	0,0323	0,0179	0,0557
<i>TRAPPC3</i>	0	0	2	1	2	-	-	-	0,0000	0,0000	0,0003	0,0000	0,0000	0,0001
<i>TRIM32</i>	3	3	28	22	55	0,0004	0,0000	0,0045	0,0093	0,0032	0,0237	0,0109	0,0057	0,0198
<i>TTC21B</i>	14	23	92	118	227	0,0250	0,0088	0,0623	0,1323	0,0858	0,1992	0,1338	0,0984	0,1799
<i>TTC8</i>	5	7	28	18	34	0,0023	0,0003	0,0115	0,0050	0,0015	0,0140	0,0049	0,0021	0,0104
<i>TXNDC15</i>	5	11	14	48	62	0,0057	0,0012	0,0210	0,0297	0,0147	0,0561	0,0113	0,0062	0,0199
<i>WDPCP</i>	6	10	45	34	71	0,0047	0,0009	0,0184	0,0173	0,0074	0,0367	0,0116	0,0066	0,0196

<i>WDR19</i>	6	10	62	58	116	0,0047	0,0009	0,0184	0,0500	0,0266	0,0893	0,0509	0,0329	0,0768
<i>WDR35</i>	10	47	90	130	274	0,1040	0,0512	0,1978	0,1989	0,1318	0,2937	0,1918	0,1450	0,2510
<i>XPNPEP3</i>	2	2	25	36	86	0,0002	0,0000	0,0031	0,0134	0,0059	0,0278	0,0129	0,0077	0,0207
<i>ZNF423</i>	0	0	4	4	5	-	-	-	0,0001	0,0000	0,0009	0,0000	0,0000	0,0002
Gesamt	898	2100	4583	6405	13218	5,5708	3,0933	10,0877	10,9668	7,2901	17,4547	9,8329	7,3920	14,5770

In leeren Zellen („-“) konnte kein Lebenszeitrisiko ermittelt werden, da in der internen Datenbank oder in gnomAD keine krankheitsverursachenden Varianten vorhanden waren.

KI: Konfidenzintervall.

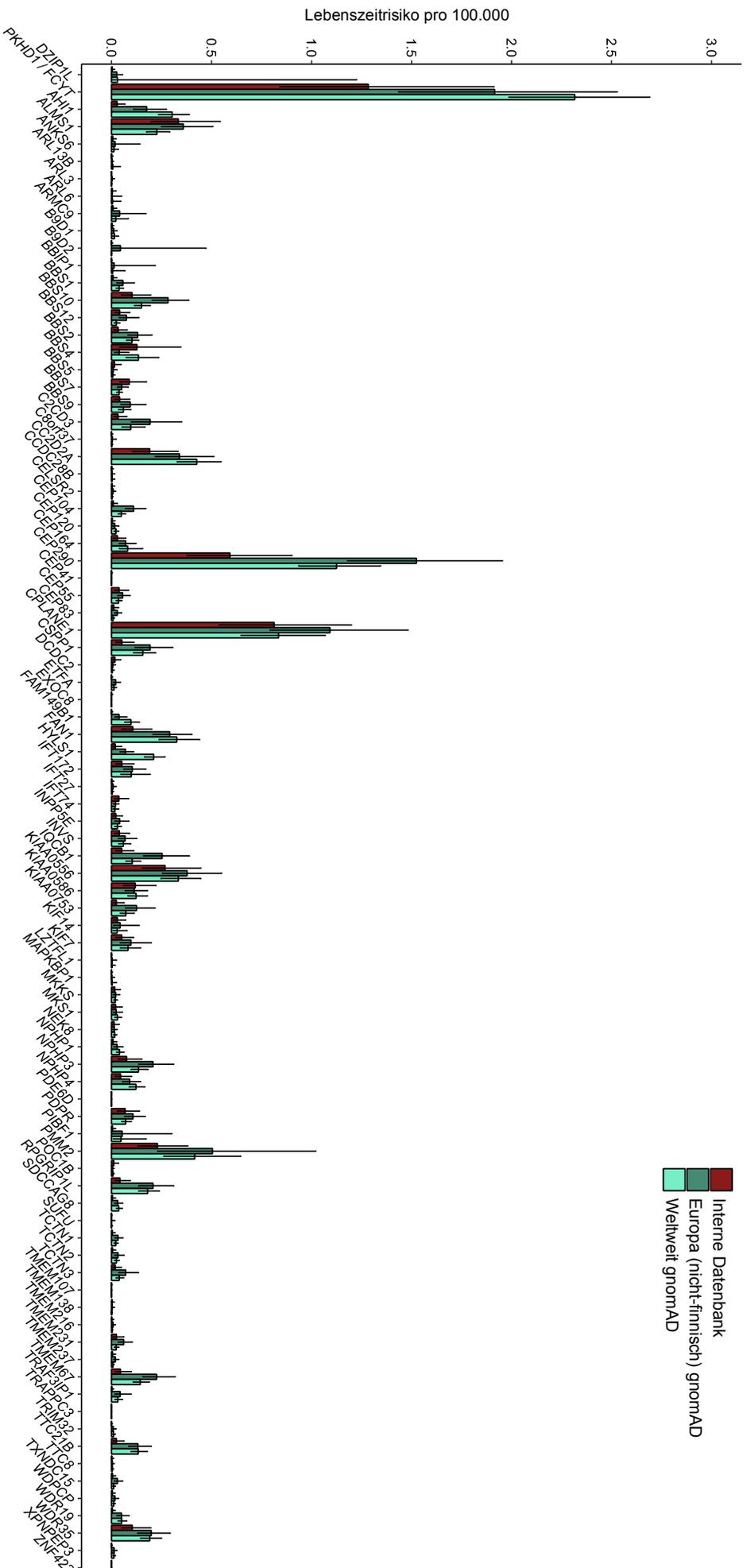


Abb. 7 : Lebenszeitrisiken für jedes Gen der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien.

Darstellung der berechneten Lebenszeitrisiken (pro 100.000 Personen) für jedes Gen der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunsch et al. (2024).

3.3.1.1. Nephronophthise (NPHP) und assoziierte Ziliopathien

Das anhand des gnomAD-Datensatzes errechnete Gesamtlebenszeitrisiko für NPHP und NPHP-RC beträgt 9,02 [5,84-14,88] pro 100.000 Personen in Europa (nicht-finnisch) und 7,49 [5,41-10,66] weltweit. Aus den Allelfrequenzen der internen Datenbank ergibt sich ein Lebenszeitrisiko von 4,28 [2,25-8,16] pro 100.000 Personen. In **Abbildung 8** sind alle Gene, die für die Berechnungen herangezogen wurden, mit ihren Lebenszeitrisiken in den drei untersuchten Kohorten als Balkendiagramm anschaulich dargestellt.

CEP290 ist in dieser Erkrankungsgruppe als zentrales Schlüsselgen besonders hervorzuheben, da es mit 0,59 [0,38-0,90] pro 100.000 Personen (basierend auf den Werten der internen Datenbank), 1,53 [1,18-1,95] pro 100.000 Personen in Europa (nicht-finnisch, gnomAD) und 1,13 [0,94-1,35] pro 100.000 Personen weltweit (gnomAD) den größten Beitrag zum Gesamtlebenszeitrisiko der NPHP und NPHP-RC leistet.

Im Folgenden werden die errechneten Lebenszeitrisiken für ausgewählte NPHP-RC dargestellt, zu denen das Bardet-Biedl-, Senior-Løken-, Meckel-Gruber-, Joubert- und Alström-Syndrom gehören. Die Grundlage dieser Berechnungen bildete zunächst eine detaillierte Analyse der genetischen Ursachen dieser Erkrankungen, wobei diejenigen Gene selektiert wurden, die am häufigsten mit dem jeweiligen Syndrom assoziiert sind und eine Beteiligung der Nieren einschließen. Wie bereits erwähnt, sind krankheitsverursachende Varianten im Gen *CEP290* für die Entstehung vieler verschiedener Ziliopathien verantwortlich, darunter auch einige der NPHP-RC. In dieser Arbeit wurde daher eine große Anzahl von 493 (wahrscheinlich) pathogenen Varianten erhoben, woraus die insgesamt hohe Allelfrequenz und das hohe Lebenszeitrisiko für *CEP290* resultiert (siehe **Abbildung 8**). Dennoch leistet *CEP290* nur einen jeweils geringen Einzelbeitrag zur Entstehung dieser seltenen Syndrome, da nicht alle krankheitsverursachenden Varianten des Gens jedes der assoziierten NPHP-RC verursachen. Es ist wichtig anzumerken, dass für die Varianten, die in dieser Arbeit erhoben wurden, keine klinischen oder phänotypischen Informationen vorliegen. Daher konnte keine spezifische Zuordnung jeder Variante von *CEP290* zu einem bestimmten Syndrom erfolgen, weshalb lediglich das Gesamtlebenszeitrisiko von *CEP290* berechnet wurde. Um eine potentielle Überschätzung des

Lebenszeitrisikos der einzelnen NPHP-RC zu vermeiden, wurde das Lebenszeitrisiko der assoziierten Erkrankungen sowohl mit als auch ohne *CEP290* berechnet.

Das Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) ist mit den Genen *ARL6*, *BBIP1*, *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS9*, *BBS10*, *BBS12*, *CCDC28B*, *CEP290*, *C8orf37*, *IFT27*, *IFT74*, *IFT172*, *LZTFL1*, *MKKS*, *MKS1*, *SDCCAG8*, *TRAPPC3*, *TRIM32*, *TTC8* und *WDPCP* assoziiert. Das berechnete Gesamtlebenszeitrisiko ist basierend auf den Allelfrequenzen dieser Gene für die interne Datenbank 1,20 [0,62-2,37] pro 100.000 Personen und für gnomAD 2,54 [1,76-3,96] pro 100.000 Personen der nicht-finnischen europäischen Population und 1,94 [1,43-2,77] pro 100.000 Personen weltweit.

Das Lebenszeitrisiko ohne *CEP290* verringert sich für jede der drei Kohorten um etwa die Hälfte. Es beträgt für die interne Datenbank 0,61 [0,24-1,47] pro 100.000 Personen, für den gnomAD-Datensatz 1,01 [0,58-2,01] pro 100.000 Personen in der nicht-finnischen europäischen Bevölkerung und 0,81 [0,49-1,42] pro 100.000 Personen weltweit.

Abbildung 9 ist ein Ausschnitt aus **Abbildung 8** und veranschaulicht die einzelnen Lebenszeitrisiken aller beteiligten Gene und deren Beitrag zum Gesamtlebenszeitrisiko des BBS. Besonders deutlich wird hier das signifikant höhere Lebenszeitrisiko von *CEP290* im Vergleich zu den anderen assoziierten Genen herausgestellt. Aus diesem Grund wurde entschieden, das Gesamtlebenszeitrisiko des BBS auch ohne *CEP290* zu berechnen.

Nach *CEP290* ist das am häufigsten betroffene Gen *BBS10* mit einem Lebenszeitrisiko von 0,10 [0,05-0,19] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen der internen Datenbank), 0,28 [0,20-0,39] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen aus gnomAD für die europäische nicht-finnische Kohorte) und 0,15 [0,12-0,19] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen aus gnomAD weltweit).

Besonders hervorzuheben ist die Variante c.271dupT (p.(Cys91fs*5)), die sich im kodierenden Exon 2 des *BBS10*-Gens befindet. Diese Loss-of-Function-Variante besteht aus einer Duplikation der Nukleinbase Thymin an der Position 271, die einen Frameshift verursacht und zu einer vorzeitigen Terminierung des Proteins führt. Gemäß den ACMG-Kriterien wurde sie als „pathogen“ gewertet. Die Pathogenität der Variante wurde bereits in Stoetzel et al. (2006) [67] und Mary et al. (2019) [68] nachgewiesen. Sie hat unter allen Varianten, die für die Entwicklung des BBS verantwortlich sind, mit einem Anteil von 11,13% aller veränderter Allele in der nicht-finnischen europäischen Population (gnomAD), 6,66% weltweit (gnomAD) und 7,66%

der Allele in der internen Datenbank einen besonders großen Beitrag für die Allelfrequenzen und damit das Lebenszeitrisiko dieser Erkrankung.

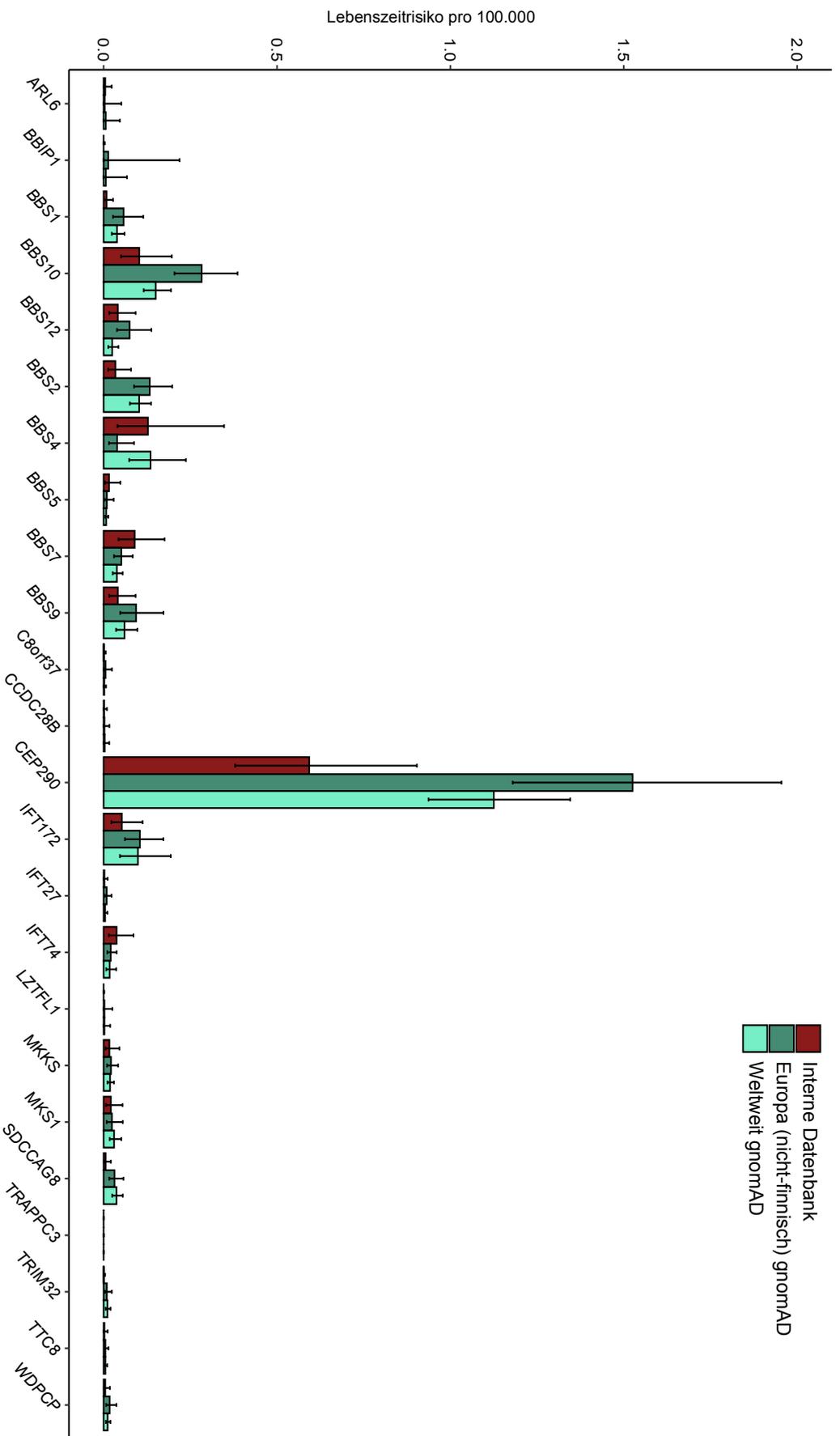


Abb. 9 : Lebenszeitriskien für jedes Gen des Bardet-Biedl-Syndroms.

Darstellung der berechneten Lebenszeitriskien (pro 100.000 Personen) für jedes Gen des Bardet-Biedl-Syndroms gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

Für das Senior-Løken-Syndrom sind die Gene *CEP290*, *INVS*, *IQCB1*, *NPHP1*, *NPHP3*, *NPHP4*, *SDCCAG8*, *TRAF3IP1* und *WDR19* ursächlich. Das berechnete Gesamtlebenszeitrisiko dieser Gene ergibt aus den Allelfrequenzen der internen Datenbank 0,83 [0,48-1,44] pro 100.000 Personen und basierend auf dem gnomAD-Datensatz 2,30 [1,64-3,23] pro 100.000 Personen der nicht-finnischen europäischen Population und 1,71 [1,33-2,19] pro 100.000 Personen weltweit.

Das Lebenszeitrisiko ohne *CEP290* beträgt für die Kohorte der internen Datenbank 0,23 [0,10-0,53] pro 100.000 Personen. Auf Grundlage der Daten aus gnomAD berechnet sich ein Lebenszeitrisiko von 0,77 [0,46-1,28] pro 100.000 Personen für die europäische (nicht-finnische) Kohorte und 0,58 [0,40-0,84] pro 100.000 Personen weltweit. Dies entspricht lediglich einem Drittel der jeweiligen Lebenszeitrisiken, die unter Einbeziehung von *CEP290* berechnet wurden.

Abbildung 10 ist ein Ausschnitt aus **Abbildung 8** und veranschaulicht die einzelnen Lebenszeitrisiken aller beteiligten Gene und deren Beitrag zum Gesamtlebenszeitrisiko des Senior-Løken-Syndroms. Besonders deutlich wird auch hier das signifikant höhere Lebenszeitrisiko von *CEP290* im Vergleich zu den anderen assoziierten Genen, weshalb das Gesamtlebenszeitrisiko des Senior-Løken-Syndroms auch ohne *CEP290* berechnet wurde.

Nach *CEP290* ist das Gen mit den meisten krankheitsverursachenden Varianten *NPHP3*, das ein Lebenszeitrisiko von 0,08 [0,04-0,15] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen der internen Datenbank), 0,21 [0,14-0,31] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen aus gnomAD für die europäische nicht-finnische Kohorte) und 0,14 [0,10-0,18] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen aus gnomAD weltweit) aufweist.

Die Loss-of-Function-Variante c.424_425del (p.(Phe142Profs*5)) im Gen *IQCB1* hat unter allen Varianten, die für die Entwicklung des Senior-Løken-Syndroms verantwortlich sind, mit einem Anteil von 4,31% aller veränderter Allele in der nicht-finnischen europäischen Population (gnomAD), 2,23% weltweit (gnomAD) und 7,47% der Allele in der internen Datenbank einen besonders großen Beitrag für die Allelfrequenzen und damit das Lebenszeitrisiko dieser Erkrankung. Diese Variante verursacht einen Frameshift, der letztendlich zu einer vorzeitigen Terminierung des Proteins führt, und wurde basierend auf den vorliegenden Evidenzen (Otto et al. (2005) [69], Barbelanne et al. (2013) [70] und Halbritter et al. (2013) [71]) gemäß den ACMG-Kriterien als „pathogen“ eingestuft.

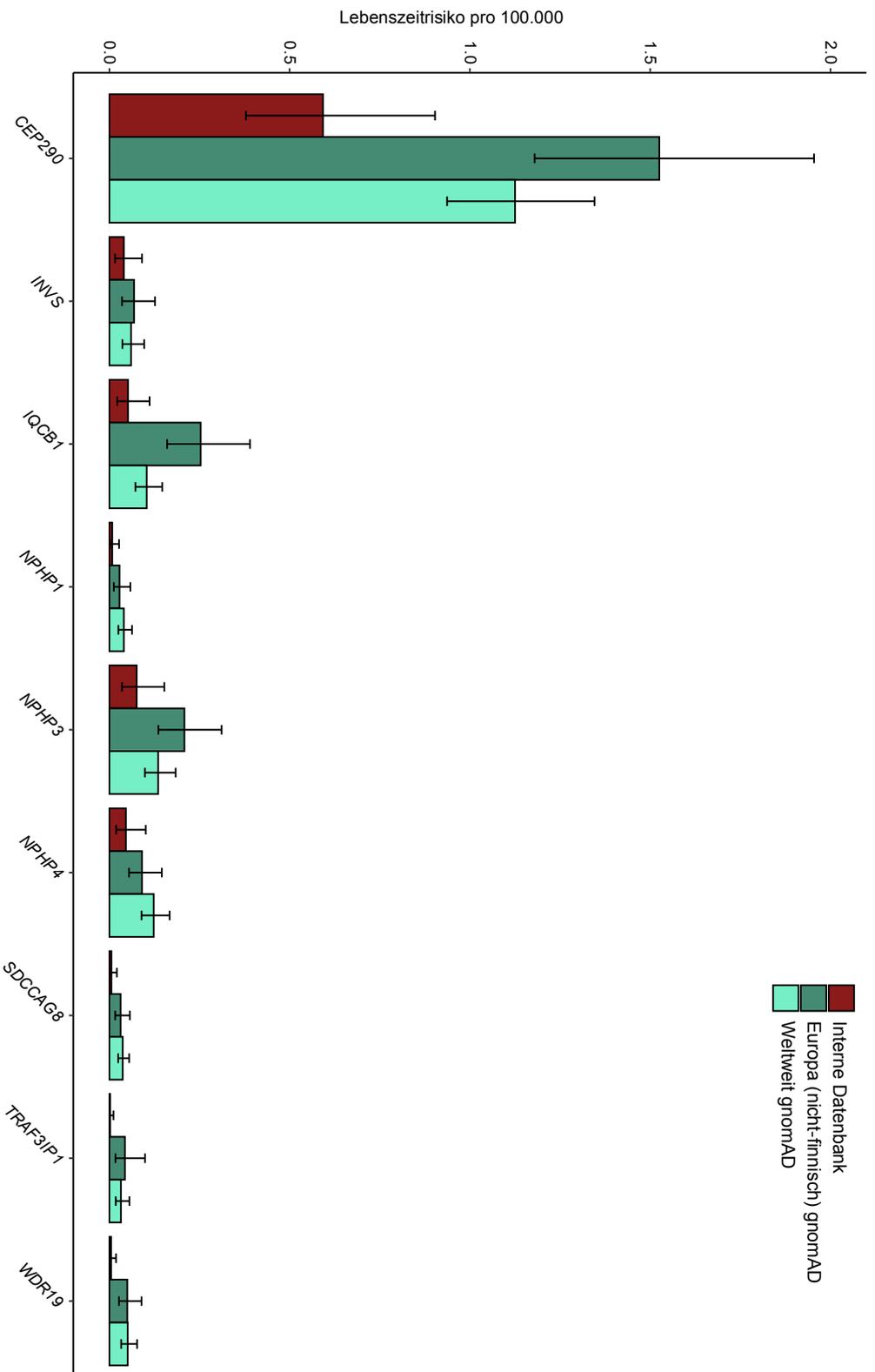


Abb. 10: Lebenszeitriskien für jedes Gen des Senior-Løken-Syndroms.

Darstellung der berechneten Lebenszeitriskien (pro 100.000 Personen) für jedes Gen des Senior-Løken-Syndroms gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

Die genetischen Ursachen des autosomal-rezessiv vererbten Meckel-Gruber-Syndroms sind vor allem in Veränderungen der Gene *B9D1*, *B9D2*, *CC2D2A*, *CEP290*, *KIF14*, *MKS1*, *NPHP3*, *RPGRIP1L*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237* oder *TXNDC15* begründet. Die Summe der Lebenszeitriskiken dieser Gene ergeben das Gesamtlebenszeitrisko des Meckel-Gruber-Syndroms, welches gemäß dem gnomAD-Datensatz für die nicht-finnische europäische Population 2,82 [1,95-4,44] pro 100.000 Personen und weltweit 2,18 [1,70-2,83] pro 100.000 Personen beträgt. Anhand der Allelfrequenzen aus der internen Datenbank berechnet sich ein Lebenszeitrisko von 1,05 [0,59-1,89] pro 100.000 Personen.

Ohne *CEP290* reduziert sich das Lebenszeitrisko für die nicht-finnische europäische Population auf 1,29 [0,77-2,49], weltweit auf 1,06 [0,76-1,48] und für die Kohorte der internen Datenbank auf 0,46 [0,21-0,98] pro 100.000 Personen. Dies stellt etwa die Hälfte des Lebenszeitriskikos dar, das unter Berücksichtigung von *CEP290* berechnet wurde.

Die einzelnen Lebenszeitriskiken aller beteiligten Gene und deren Anteil am Gesamtlebenszeitrisko des Meckel-Gruber-Syndroms sind in der **Abbildung 11** (als Ausschnitt von **Abbildung 8**) grafisch veranschaulicht.

Das Gen *CC2D2A* hat nach *CEP290* den größten Einzelbeitrag zum Gesamtlebenszeitrisko, sein Lebenszeitrisko beträgt 0,19 [0,10-0,33] (interne Datenbank), 0,34 [0,22-0,51] (nicht-finnische europäische Bevölkerung, gnomAD) und 0,43 [0,33-0,55] pro 100.000 Personen (weltweit, gnomAD).

Die Loss-of-Function-Varianten c.1762C>T (p.(Gln588*)) und c.3289del (p.(Val1097Phefs*2)) im Gen *CC2D2A* tragen mit ihren Allelfrequenzen maßgeblich zum Lebenszeitrisko des Meckel-Gruber-Syndroms bei. Die Nonsense-Variante c.1762C>T ist mit einem Anteil von 4,62% aller veränderten Allele im weltweiten gnomAD-Datensatz am häufigsten und wurde auch von Tallila et al. (2008) [72] in Individuen mit Meckel-Gruber-Syndrom als krankheitsverursachend identifiziert. Allerdings wurde diese Variante hauptsächlich in der finnisch-europäischen Bevölkerung nachgewiesen, während ihr Anteil in der nicht-finnischen europäischen Population lediglich 1,25% der Allele beträgt. Die Frameshift-Variante c.3289del repräsentiert mit einem Anteil von 4,73% in der nicht-finnischen europäischen Kohorte und 5,41% in der internen Datenbank die prädominante Variante. Im globalen gnomAD-Datensatz ist sie mit 2,68% etwas seltener vertreten.

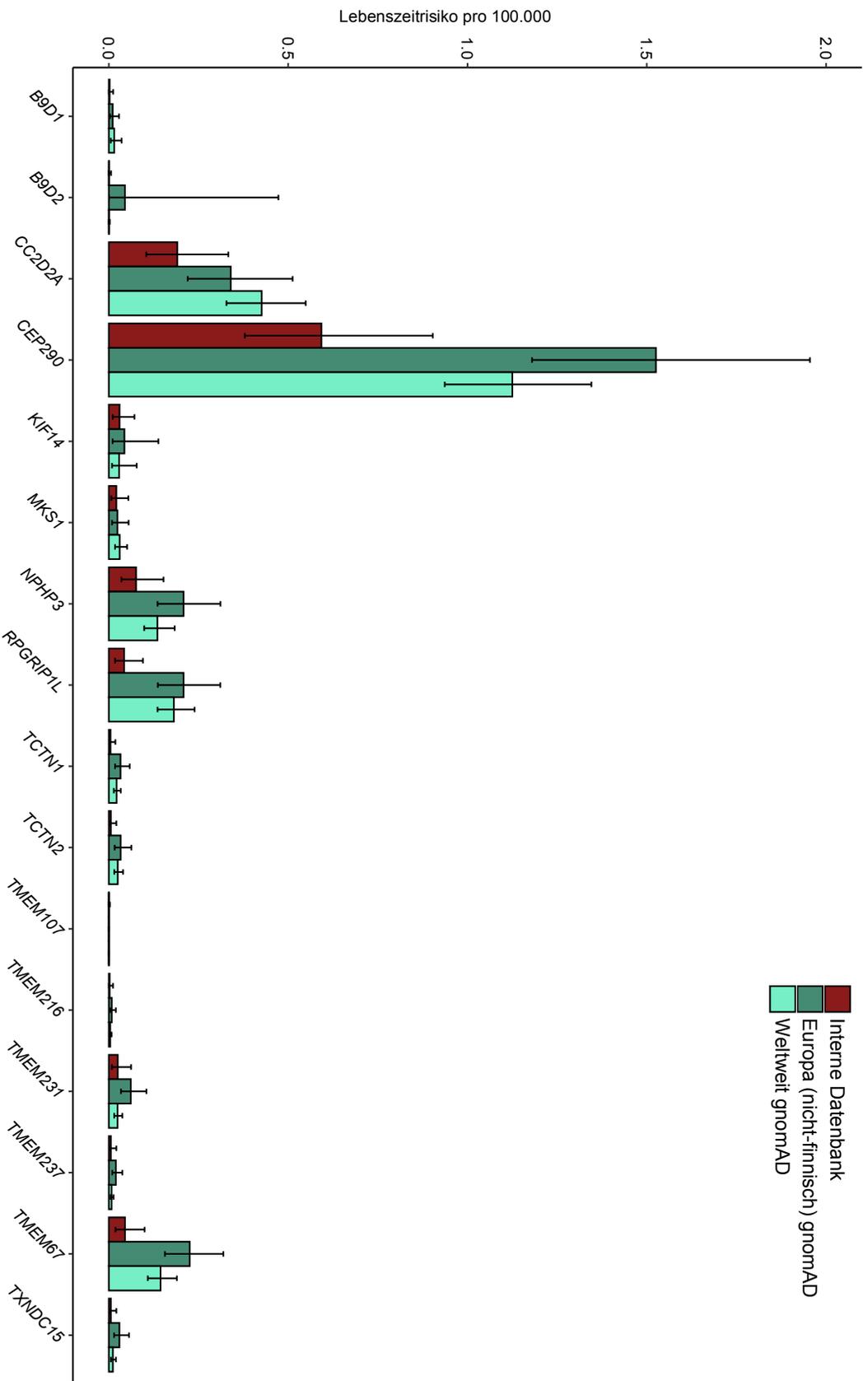


Abb. 11: Lebenszeitriskien für jedes Gen des Meckel-Gruber-Syndroms.

Darstellung der berechneten Lebenszeitriskien (pro 100.000 Personen) für jedes Gen des Meckel-Gruber-Syndroms gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

Die größte Gruppe der Nephronophthise-assoziierten Ziliopathien ist das autosomal-rezessiv vererbte Joubert-Syndrom mit den assoziierten Genen *AHI1*, *ARL13B*, *ARMC9*, *B9D1*, *B9D2*, *CC2D2A*, *CELSR2*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP290*, *CPLANE1*, *CSPP1*, *C2CD3*, *EXOC8*, *FAM149B1*, *INPP5E*, *KIAA0556*, *KIAA0586*, *KIAA0753*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *PDE6D*, *PIBF1*, *RPGRIP1L*, *SUFU*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TTC21B* und *ZNF423*.

Sein Gesamtlebenszeitrisiko beträgt 2,44 [1,40-4,29] pro 100.000 Personen (interne Datenbank), 5,46 [3,61-8,81] pro 100.000 Personen der europäischen, nicht-finnischen Bevölkerung (gnomAD) und 4,51 [3,34-6,21] pro 100.000 Personen weltweit (gnomAD).

Ohne *CEP290* reduziert sich das Gesamtlebenszeitrisiko auf 1,85 [1,02-3,39] pro 100.000 Personen für die Kohorte der internen Datenbank, auf 3,93 [2,43-6,86] pro 100.000 Personen in der europäischen, nicht-finnischen Population und 3,38 [2,41-4,86] pro 100.000 Personen weltweit.

Besonders hervorzuheben ist *CPLANE1*, das nach *CEP290* das höchste Lebenszeitrisiko unter den Genen aufweist, die das Joubert-Syndrom verursachen können. Dies wird auch in der **Abbildung 12** deutlich. Der Beitrag von *CPLANE1* zum Gesamtlebenszeitrisiko des Joubert-Syndroms basierend auf dem Datensatz der internen Datenbank beläuft sich auf etwa 43% (0,81 [0,54-1,20] pro 100.000 Personen). Auf der Grundlage von gnomAD beträgt der Anteil jeweils etwa 25% für die nicht-finnische europäische Population (1,09 [0,79-1,48] pro 100.000 Personen) und weltweit (0,84 [0,65-1,07] pro 100.000 Personen).

Erwähnenswert ist die kanonische Spleiß-Variante c.8300-1G>C im Gen *CPLANE1*, da sie in allen drei analysierten Kohorten die höchsten Allelfrequenzen unter den Varianten aufweist, die für die Verursachung des Joubert-Syndroms in Frage kommen. So macht sie insgesamt 16,77% aller veränderter Allele in der internen Datenbank, 10,07% in der nicht-finnischen europäischen Population und 9,29% im globalen gnomAD-Datensatz aus. Diese Variante beeinträchtigt vermutlich den RNA-Spleißvorgang und resultiert in einem Verlust der Proteinfunktion (Loss-of-Function-Variante). Entsprechend den ACMG-Kriterien wurde sie als „pathogen“ eingestuft.

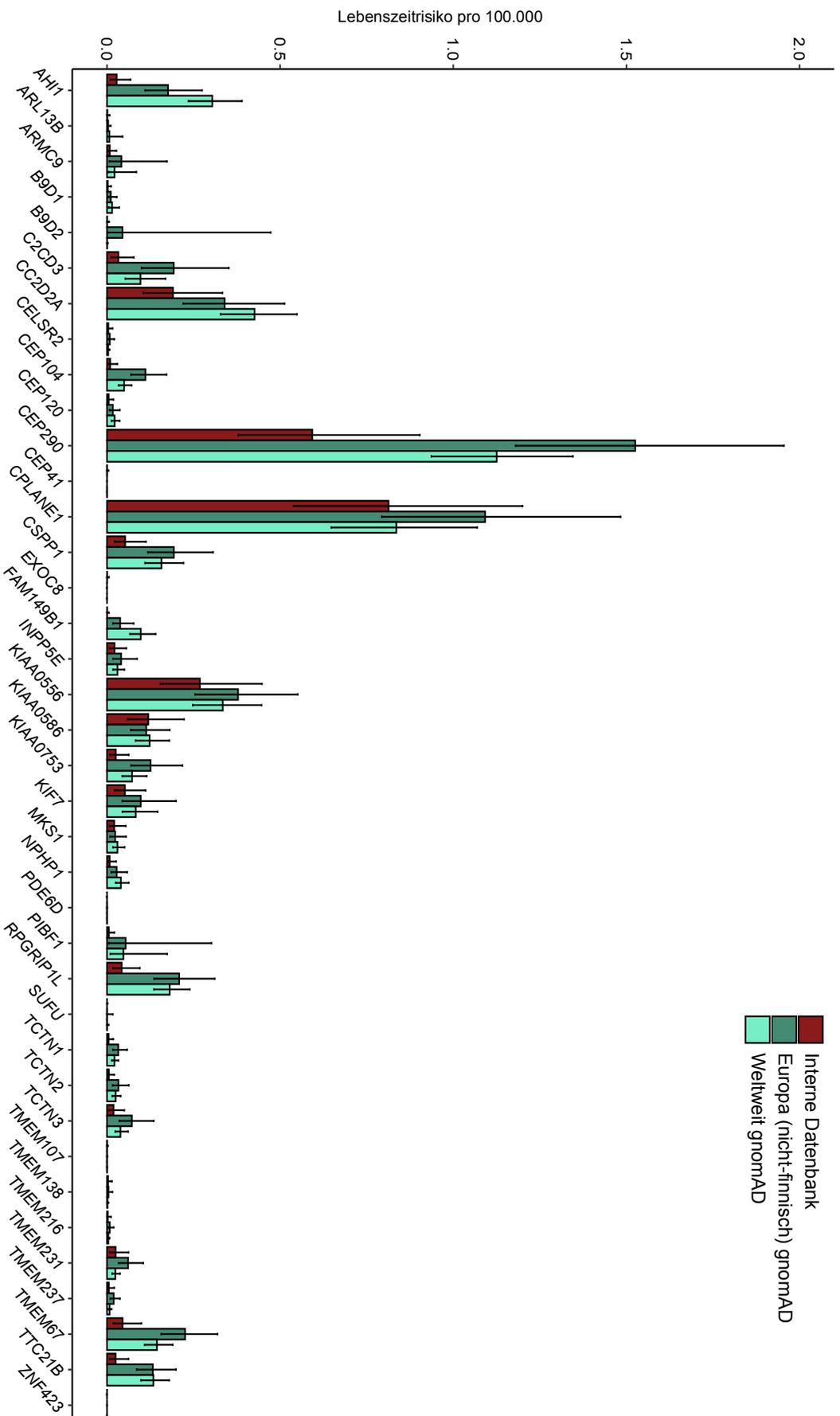


Abb. 12: Lebenszeitrisiken für jedes Gen des Joubert-Syndroms.

Darstellung der berechneten Lebenszeitrisiken (pro 100.000 Personen) für jedes Gen des Joubert-Syndroms gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunsch et al. (2024).

Zuletzt wird das Alström-Syndrom durch das Gen *ALMS1* verursacht, für das auf Grundlage der Allelfrequenzen des gnomAD-Datensatzes ein Lebenszeitrisiko von 0,36 [0,25-0,51] pro 100.000 Personen in der nicht-finnischen europäischen Bevölkerung und 0,23 [0,18-0,29] weltweit ermittelt wurde. Innerhalb der internen Datenbank weist die Kohorte ein vergleichbares Lebenszeitrisiko von 0,33 [0,20-0,54] pro 100.000 Personen auf (**Abbildung 13**).

99,14% der krankheitsverursachenden Varianten des *ALMS1*-Gens sind Loss-of-Function-Varianten. Nach Marshall et al. (2007) [73] gelten Loss-of-Function-Varianten in *ALMS1* als pathogen. Diese umfassen insbesondere Nonsense-Varianten, bei denen durch ein vorzeitiges Stoppcodon die Proteinsynthese beendet wird, sowie Frameshift-Varianten, die zu einer Verschiebung des Leserasters und damit zu verkürzten oder funktionslosen Proteinen führen. Unter diesen Varianten weist c.10775del (p.(Thr3591Lysfs*6)), welche im kodierenden Exon 16 lokalisiert ist, die höchsten Allelfrequenzen im gnomAD-Datensatz auf. In der nicht-finnischen europäischen Bevölkerung repräsentieren die Allele dieser Variante 7,78% aller veränderter Allele im *ALMS1*-Gen, weltweit beträgt dieser Anteil 4,39%. Diese Variante wurde auch bereits in Marshall et al. (2015) [74] als krankheitsverursachend für das Alström-Syndrom beschrieben. Aus diesen Gründen wurde sie gemäß den ACMG-Kriterien als „pathogen“ klassifiziert.

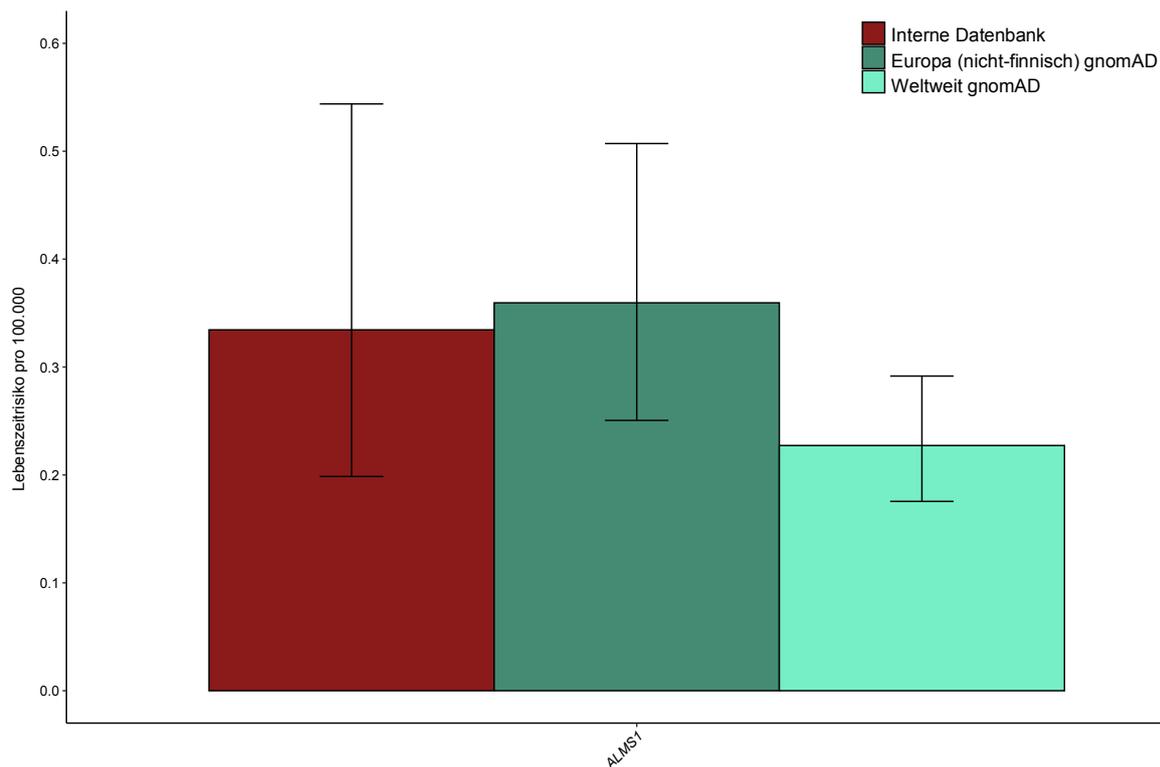


Abb. 13: Lebenszeitrisiken für das Gen *ALMS1* des Alström-Syndroms.

Berechnete Lebenszeitrisiken (pro 100.000 Personen) für das Gen *ALMS1* des Alström-Syndroms gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

3.3.1.2. ARPKD

Das kombinierte Lebenszeitrisiko für die ARPKD ergibt sich aus der Summe der Lebenszeitrisiken der beiden Gene *PKHD1* und *DZIP1L* und beträgt demnach für die Kohorte der internen Datenbank 1,29 [0,84-1,93] pro 100.000 Personen. Auf Grundlage der Daten von gnomAD berechnet sich ein Lebenszeitrisiko von 1,94 [1,45-2,58] pro 100.000 Personen für die europäische (nicht-finnische) Kohorte und 2,35 [1,99-3,92] pro 100.000 Personen weltweit. Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich das Gen *PKHD1* nicht nur durch das höchste Lebenszeitrisiko unter allen Genen der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien aus, sondern trägt auch hauptsächlich zum Lebenszeitrisiko der ARPKD bei. Der Einfluss von *DZIP1L* auf das Lebenszeitrisiko der ARPKD ist sehr gering, was auch in der **Abbildung 14** anschaulich dargestellt wird. Unter allen Varianten, die für die Entwicklung von ARPKD verantwortlich sind, leistet die Missense-Variante c.107C>T (p.(Thr36Met)) im Gen *PKHD1* einen besonders

großen Beitrag für die Allelfrequenzen und damit das Lebenszeitrisko. Sie ist mit einem Anteil von 23,76% aller veränderten Allele in der nicht-finnischen europäischen Population und mit 23,60% in der internen Datenbank am häufigsten. Im globalen gnomAD-Datensatz liegt der Anteil bei 11,06%. Die Pathogenität dieser Variante ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden (Bergmann et al. (2003) [75], Rossetti et al. (2003) [76], Bergmann et al. (2005) [77], Losekoot et al. (2005) [78], Gunay-Aygun et al. (2010) [79]). Außerdem ist die Loss-of-Function-Variante c.1486C>T (p.(Arg496*)) im Gen *PKHD1* auffällig, da sie mit 15,30% der veränderten Allele den größten Beitrag für die Allelfrequenzen in den weltweiten gnomAD-Daten leistet. Allerdings wurde diese Variante hauptsächlich in der finnisch-europäischen Bevölkerung nachgewiesen, während ihr Anteil in der nicht-finnischen europäischen Population lediglich bei 1,46% liegt.

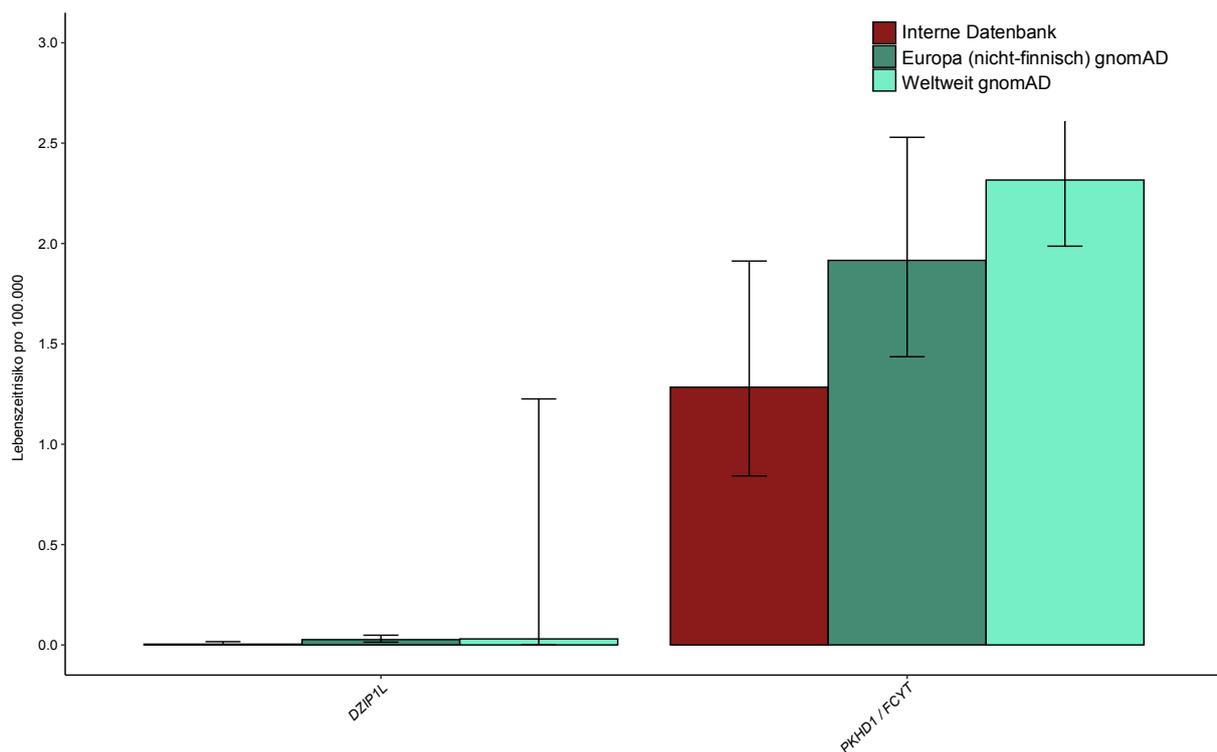


Abb. 14: Lebenszeitrissen für jedes Gen der ARPKD.

Darstellung der berechneten Lebenszeitrissen (pro 100.000 Personen) für jedes Gen der ARPKD gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

3.3.2. CAKUT

Um das kombinierte Lebenszeitrisiko für das autosomal-rezessiv vererbte CAKUT zu bestimmen, wurde zunächst das Lebenszeitrisiko für jedes der 15 assoziierten Gene berechnet. In **Tabelle 7** sind die ermittelten individuellen Lebenszeitrisiken zusammen mit ihren Ober- und Untergrenzen des 95%- Konfidenzintervalls (KI) für jedes einzelne Gen des autosomal-rezessiv vererbten CAKUTs aufgeführt, jeweils unterteilt in die drei analysierten Datensätze (interne Datenbank, europäische (nicht-finnische) und weltweite Kohorte aus gnomAD). Die Anzahl der krankheitsverursachenden Varianten und Allele in den jeweiligen Datensätzen dient zur Darstellung der Verteilung dieser Varianten innerhalb der analysierten Kohorten. Das kombinierte Lebenszeitrisiko ergibt sich aus der Summe der Lebenszeitrisiken aller 15 Gene und beträgt auf der Grundlage des gnomAD-Datensatzes 0,94 [0,59-1,49] pro 100.000 Personen in Europa (nicht-finnisch) und 0,79 [0,57-1,08] pro 100.000 Personen weltweit. Basierend auf den Werten der internen Datenbank ergibt sich im Vergleich zu gnomAD ein deutlich niedrigeres Lebenszeitrisiko von 0,17 [0,06-0,43] pro 100.000 Personen.

Abbildung 15 bietet einen vergleichenden Überblick über die berechneten Lebenszeitrisiken in den drei untersuchten Kohorten für jedes Gen. Innerhalb dieser Gene weisen *ACE* (ursächlich für die autosomal-rezessive renale tubuläre Dysgenese, ARRTD) und *FRAS1* (ursächlich für das Fraser-Syndrom) die höchsten Lebenszeitrisiken auf.

Auf das Lebenszeitrisiko des Fraser-Syndroms und der ARRTD wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

Tab. 7: Übersicht über die Lebenszeitriskiken (pro 100.000 Personen) für jedes der 15 Gene beim autosomal-rezessiv vererbten CAKUT. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

Gen	Anzahl der krankheitsverursachenden Varianten in der internen Datenbank	Anzahl der krankheitsverursachenden Allele in der internen Datenbank	Anzahl der krankheitsverursachenden Varianten in gnomAD	Anzahl der krankheitsverursachenden Allele in der finnischen Kohorte in gnomAD	Anzahl der krankheitsverursachenden Allele weltweit in gnomAD	Interne Datenbank			Europäische (nicht-finnische) Kohorte in gnomAD			Weltweit in gnomAD		
						Lebenszeit-risiko	untere Grenze des KI	obere Grenze des KI	Lebenszeit-risiko	untere Grenze des KI	obere Grenze des KI	Lebenszeit-risiko	untere Grenze des KI	obere Grenze des KI
<i>ACE</i>	16	26	95	139	319	0,0318	0,0119	0,0751	0,1992	0,1339	0,2904	0,1856	0,1433	0,2382
<i>AGT</i>	4	4	17	7	45	0,0008	0,0000	0,0060	0,0013	0,0002	0,0067	0,0041	0,0020	0,0078
<i>AGTRI</i>	2	2	23	13	43	0,0002	0,0000	0,0031	0,0028	0,0007	0,0093	0,0064	0,0031	0,0126
<i>FGF20</i>	4	7	3	4	5	0,0023	0,0003	0,0115	0,0025	0,0001	0,0195	0,0001	0,0000	0,0006
<i>FLBP</i>	3	4	21	15	28	0,0008	0,0000	0,0060	0,0038	0,0010	0,0117	0,0039	0,0015	0,0088
<i>FREM2</i>	6	9	89	81	134	0,0038	0,0006	0,0159	0,1647	0,0971	0,2695	0,0913	0,0609	0,1341
<i>GRIP1</i>	1	1	23	19	46	0,0000	0,0000	0,0019	0,0078	0,0024	0,0212	0,0056	0,0027	0,0107
<i>ITGA8</i>	4	9	51	30	87	0,0038	0,0006	0,0159	0,0110	0,0045	0,0246	0,0147	0,0089	0,0237
<i>LRP4</i>	5	6	44	31	56	0,0017	0,0002	0,0095	0,0110	0,0045	0,0242	0,0097	0,0051	0,0175
<i>REN</i>	4	8	28	28	70	0,0030	0,0004	0,0136	0,0085	0,0033	0,0194	0,0087	0,0049	0,0148
<i>CHRM3</i>	1	4	3	3	4	0,0006	0,0000	0,0048	0,0001	0,0000	0,0008	0,0000	0,0000	0,0002
<i>FRASI</i>	27	41	168	162	287	0,0646	0,0302	0,1286	0,2846	0,1972	0,4036	0,2046	0,1557	0,2661
<i>FREMI</i>	19	29	136	96	254	0,0317	0,0126	0,0717	0,1125	0,0694	0,1769	0,1723	0,1289	0,2279
<i>HPSE2</i>	9	23	24	67	114	0,0199	0,0070	0,0496	0,0294	0,0164	0,0504	0,0185	0,0119	0,0280
<i>LRRG2</i>	6	10	74	92	151	0,0038	0,0007	0,0148	0,1012	0,0617	0,1607	0,0600	0,0410	0,0862
Gesamt	111	183	799	787	1643	0,1688	0,0645	0,4280	0,9404	0,5924	1,4889	0,7855	0,5699	1,0772

In leeren Zellen ("-") konnte kein Lebenszeitrisiko ermittelt werden, da in der internen Datenbank oder in gnomAD keine krankheitsverursachenden Varianten vorhanden waren. KI: Konfidenzintervall.

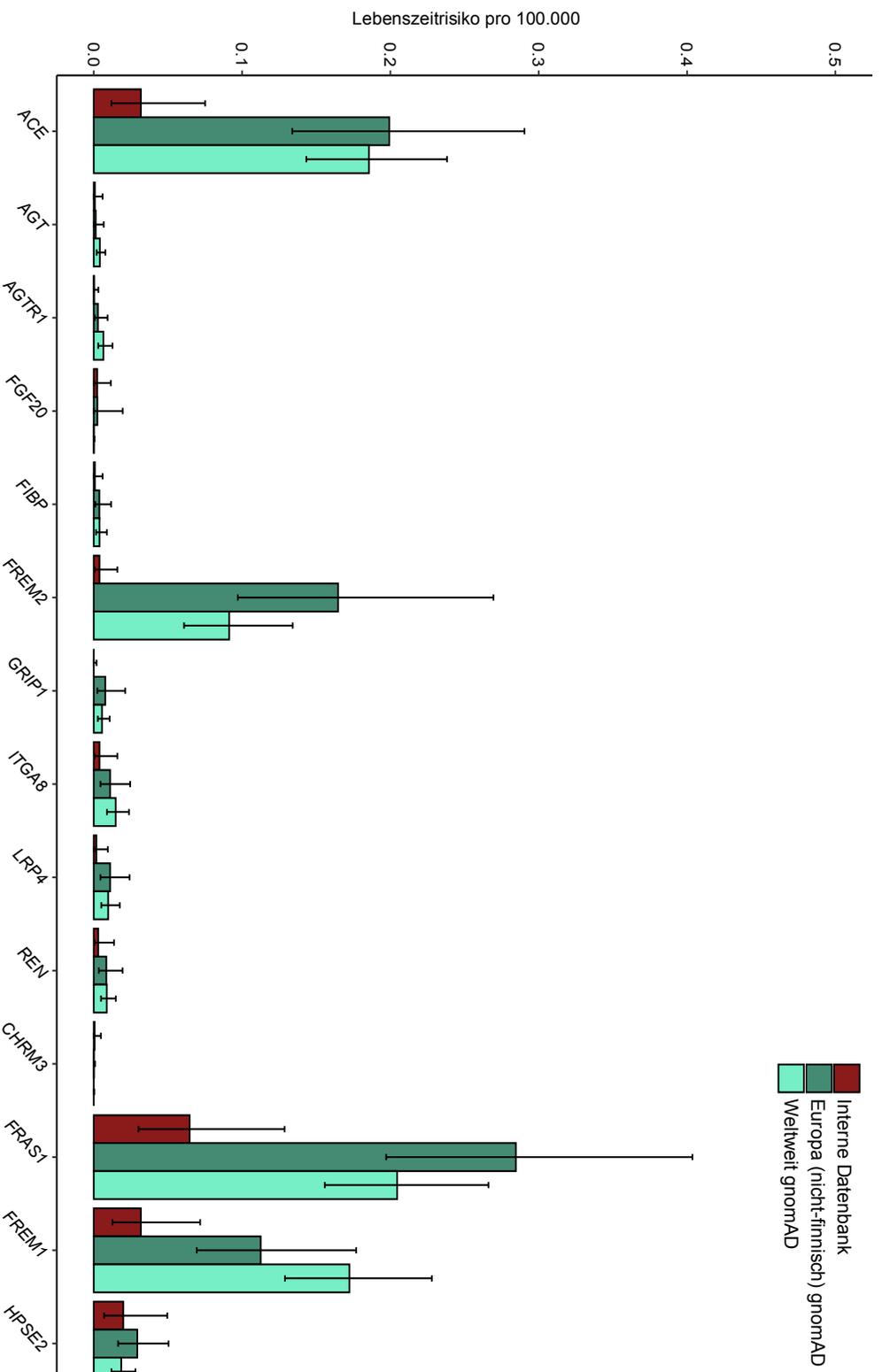


Abb. 15: Lebenszeitrisiken für jedes Gen des autosomal-rezessiv vererbten CAKUTs.

Darstellung der berechneten Lebenszeitrisiken (pro 100.000 Personen) für jedes Gen des autosomal-rezessiv vererbten CAKUTs gemäß der internen Datenbank und dem gnomAD-Datensatz, die unabhängig voneinander für die europäische Bevölkerung und den Gesamtdatensatz berechnet wurden. Die Fehlerbalken stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Modifiziert nach Braunisch et al. (2024).

Das Fraser-Syndrom ist mit den drei bisher bekannten Genen *FRAS1*, *FREM2* und *GRIP1* assoziiert. Das berechnete Gesamtlebenszeitrisiko ist basierend auf den Allelfrequenzen dieser Gene aus der internen Datenbank 0,07 [0,03-0,15] pro 100.000 Personen und aus gnomAD 0,46 [0,30-0,69] pro 100.000 Personen der nicht-finnischen europäischen Population und 0,30 [0,22-0,41] weltweit.

Das am häufigsten betroffene Gen ist *FRAS1* mit einem Lebenszeitrisiko von 0,06 [0,03-0,13] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen der internen Datenbank), 0,28 [0,20-0,40] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen aus gnomAD für die europäische nicht-finnische Kohorte) und 0,20 [0,16-0,27] pro 100.000 Personen (basierend auf den Allelfrequenzen aus gnomAD weltweit).

Die häufigste Variante ist c.370C>T ((p.Arg124*)) im Gen *FRAS1*. Diese Loss-of-Function-Variante ist eine Punktmutation und führt durch eine vorzeitige Terminierung des Proteins zu seinem Funktionsverlust. Sie wurde bei Individuen mit klinischen Merkmalen des Fraser-Syndroms beobachtet und gilt daher als krankheitsverursachend (Ogur et al. (2011) [80], Boissel et al. (2018) [81]). Sie hat unter allen Varianten, die für die Entwicklung des Fraser-Syndroms verantwortlich sind, mit einem Anteil von 4,58% aller veränderter Allele in der nicht-finnischen europäischen Population (gnomAD) und 3,21% der Allele weltweit (gnomAD) den größten Beitrag für die Allelfrequenzen und damit das Lebenszeitrisiko dieser Erkrankung.

Für die ARRTD sind (wahrscheinlich) pathogene Varianten in Genen ursächlich, die für entscheidende Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kodieren. Diese Gene sind *ACE* (Angiotensin-I-Converting-Enzym), *AGT* (Angiotensinogen), *AGTR1* (Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1) und *REN* (Renin).

Das kombinierte Lebenszeitrisiko dieser Gene beträgt für die Kohorte der internen Datenbank 0,04 [0,01-0,10] pro 100.000 Personen. Auf Grundlage der Daten von gnomAD berechnet sich ein Lebenszeitrisiko von 0,21 [0,14-0,33] pro 100.000 Personen für die europäische (nicht-finnische) Kohorte und 0,20 [0,15-0,27] pro 100.000 Personen weltweit.

Das Gen mit den meisten krankheitsverursachenden Varianten ist *ACE* mit einem Lebenszeitrisiko von 0,03 [0,01-0,08] pro 100.000 Personen (basierend auf der internen Datenbank), 0,20 [0,13-0,29] pro 100.000 Personen in Europa (nicht-finnisch)

und 0,19 [0,14-0,24] pro 100.000 Personen weltweit (basierend auf dem gnomAD-Datensatz).

Besonders auffallend ist die Loss-of-Function-Variante c.3521del (p.(Gly1174fs*12)) im Gen *ACE*, die mit 17,11% aller veränderten Allele in der nicht-finnischen europäischen Population (gnomAD), 26,62% weltweit (gnomAD) und 7,5% der Allele in der internen Datenbank den größten Beitrag für die Allelfrequenzen und damit das Lebenszeitrisiko der ARRTD leistet. Auf der Grundlage von Publikationen von Gribouval et al. (2012) [48], Daoud et al. (2016) [82] und Richer et al. (2015) [83] wurde sie gemäß ACMG als „pathogen“ eingestuft.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Diese Dissertation eröffnet anhand der gewonnenen Erkenntnisse eine neue Perspektive auf die Prävalenz und Verbreitung von autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien und CAKUT. Die vorliegenden Daten wurden erstmals durch eine umfassende Analyse von zwei unabhängigen Datenbanken mittels eines bevölkerungsbasierten Genotyp-Ansatzes gewonnen. Dadurch wird nicht nur die Bewertung diagnostischer A-priori-Wahrscheinlichkeiten ermöglicht, sondern auch bestehende epidemiologische Daten dieser Erkrankungen ergänzt.

Anhand der Allelfrequenzen von 5.920 (wahrscheinlich) pathogenen Varianten aus insgesamt 102 krankheitsverursachenden Genen wurden die Lebenszeitriskos für die autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien (NPHP und NPHP-RC, ARPKD) und CAKUT berechnet. Das Gesamtlebenszeitrisiko für die Ziliopathien beträgt 10,97 (gnomAD, Europa, nicht-finnisch), 9,83 (gnomAD, weltweit) und 5,57 von 100.000 Personen (interne Datenbank). Dies entspricht einem individuellen Lebenszeitrisiko zwischen 1 von 9.116 bis 1 von 17.953 Personen. Etwa 1 von 11.086 bis 1 von 23.364 Personen sind von NPHP und NPHP-RC betroffen und 1 von 42.553 bis 1 von 77.519 von ARPKD.

Für das autosomal-rezessiv vererbte CAKUT wurde ein deutlich geringeres Lebenszeitrisiko von 0,94 (gnomAD, Europa, nicht-finnisch), 0,79 (gnomAD, weltweit) und 0,17 pro 100.000 Personen (interne Datenbank) berechnet, woraus sich ein individuelles Lebenszeitrisiko zwischen 1 von 106.383 bis 1 von 588.235 Personen ergibt. Bis zu 1 von 217.391 Personen sind vom Fraser-Syndrom betroffen und bis zu 1 von 476.190 Personen von ARRTD.

4.2. Diskussion der Methoden

Obwohl einige Maßnahmen zur Vermeidung von systematischen Fehlern getroffen wurden, kann eine mögliche Über- oder Unterschätzung des tatsächlichen Lebenszeitriskos nicht komplett ausgeschlossen werden. Die Humangenetik unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung in Diagnostik und Forschung, darunter die kontinuierliche Identifikation neuer krankheitsassoziiertes Gene, die zunehmende Datenlage durch neue Einträge in Datenbanken wie ClinVar, HGMD oder LOVD sowie fortlaufende Verbesserungen in der computergestützten Klassifikation von Varianten. Vor diesem Hintergrund können die Listen an Genen und (wahrscheinlich) pathogenen Varianten, die für diese Arbeit zur Verfügung stehen, nie hundertprozentig vollständig sein.

Es erscheint also sinnvoll, die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten in den nächsten Jahren zu ergänzen und erneut zu evaluieren.

4.2.1. Repräsentativität der genetischen Datenbanken

Ein wichtiger Diskussionspunkt ist die Repräsentativität der untersuchten genetischen Datenbanken und die Übertragbarkeit der berechneten Lebenszeitriskos auf verschiedene Bevölkerungsgruppen.

Die Berechnungen basieren auf den Allelfrequenzen aus gnomAD sowie der internen Datenbank. Die Allelfrequenzen werden in gnomAD für jeweils verschiedene Ethnien angegeben. Die Berechnung des Lebenszeitriskos für jede der oben genannten hereditären Nierenerkrankung erfolgte einerseits anhand der Allelfrequenzen der europäischen (nicht-finnischen) Population, andererseits anhand des gesamten Datensatzes, der zusätzlich die Allelfrequenzen aus der finnischen, ost- und südasiatischen, afrikanischen/afroamerikanischen, lateinamerikanischen und aschkenasisch-jüdischen Bevölkerung enthält. Dabei muss beachtet werden, dass die ethnische Zusammensetzung in gnomAD nicht unbedingt die tatsächliche Diversität der Weltbevölkerung repräsentiert und daher das weltweite Lebenszeitrisiko nicht genau abgebildet werden kann [51]. Wie auch aus der **Abb. 5** im Methodik-Kapitel hervorgeht, ist die europäische Population im Vergleich deutlich überrepräsentiert. Genetische Studien weisen häufig eine übermäßige Beteiligung europäischer

Probanden auf, was sich in den meisten Datenbanken widerspiegelt [84, 85]. Das bedeutet, dass andere Bevölkerungsgruppen wie afrikanische, nahöstliche und ozeanische Populationen nur unzureichend vertreten sind, was dazu führt, dass Individuen dieser ethnischen Gruppen zwar insgesamt weniger Varianten, davon aber vermehrt seltene Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS) aufweisen [86]. Ebenso verhält es sich mit den Daten der internen Datenbank, die hauptsächlich von kaukasischen Individuen (im Gegensatz zu gnomAD auch von Kindern) stammen, deren genaue ethnische Herkunft jedoch nicht systematisch dokumentiert wurde [51].

Diese ethnische Ungleichheit und nicht ganz realitätsgetreue Verteilung der Allelfrequenzen könnten zu einer Beeinflussung der berechneten Lebenszeitriskien führen. In Anbetracht dessen kommen die Berechnungen auf der Grundlage des europäischen (nicht-finnischen) gnomAD-Datensatzes den tatsächlichen Lebenszeitriskien wahrscheinlich am nächsten.

Beide Datenbanken repräsentieren also keinen idealen Bevölkerungsquerschnitt, wodurch ein Stichprobenfehler nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Dennoch kann dieses Risiko durch den Vergleich der Daten und Ergebnisse aus zwei voneinander unabhängigen Datenbanken reduziert werden.

4.2.2. Herausforderungen bei der Neuinterpretation der Varianten nach den ACMG-Kriterien

Die Pathogenität aller erhobener Varianten wurde mit Hilfe der 28 ACMG-Kriterien nach Richards et al. (2015) erneut beurteilt. Obwohl die ACMG-Kriterien ein anerkanntes und nützliches Instrument sind, weisen sie aufgrund der Komplexität der Genetik und der ständigen Weiterentwicklung des Wissens auf diesem Gebiet gewisse Einschränkungen auf. In dieser Arbeit stellt die Einschätzung einer Variante ohne Zugang zu den individuellen Patientendaten und dem dazugehörigen Stammbaum eine große Herausforderung dar, da einige ACMG-Kriterien wie z. B. PS2 (*de-novo*-Variante beim Index-Patienten und unauffällige Familienanamnese) oder PM3 (Vorliegen der Variante *in trans* mit einer pathogenen Variante) nicht angewendet werden können, da keine Analysen auf individueller Ebene durchgeführt werden. Dies erhöht das Gewicht der ACMG-Kriterien, die mit den Auswirkungen (z. B. PVS1-

Kriterium: Funktionsverlust durch Loss-of-Function-Mechanismus) und der Häufigkeit einer Variante (z.B. PM2-Kriterium) verbunden sind. Daher konnte die Pathogenität der Loss-of-Function-Varianten anhand des sehr starken Kriteriums PVS1 und des moderaten Kriteriums PM2 noch relativ leicht eingeschätzt werden, da sie in Kombination ausreichend sind, um eine Variante als „pathogen“ zu klassifizieren. Die Beurteilung der Missense-Varianten war jedoch eine größere Herausforderung, weshalb ca. 80% aller erhobenen Missense-Varianten aufgrund einer Reklassifizierung zu „VUS“ ausgeschlossen werden mussten. Ein Grund dafür ist unter anderem, dass laut Studien wie dem 1000-Genome-Projekt [87, 88] jedes Individuum im Vergleich zum Referenzgenom 10.000-11.000 Missense-Varianten aufweist, die zwar zu einem Aminosäure-Austausch, aber nicht zwangsläufig zu einem Funktionsverlust des Proteins führen und demnach als normale genetische Variation betrachtet werden [89]. Die Vorhersagbarkeit der Auswirkungen auf die dreidimensionale Struktur, Funktion und Interaktion des resultierenden Proteins ist begrenzt und komplex und erschwert daher auch die Anwendung von starren Kriterien. Daher ist es notwendig, zusätzliche Ansätze und Vorhersageprogramme einzusetzen, um Missense-Varianten in Zukunft noch präziser klassifizieren zu können [90]. Es besteht daher die Möglichkeit, dass einige Varianten unklarer Signifikanz (VUS) fälschlicherweise ausgeschlossen wurden, obwohl sie tatsächlich krankheitsverursachend sind. Es wurde angenommen, dass dieser Anteil durch den Einschluss von (wahrscheinlich) pathogenen Varianten, die sich letztendlich als gutartige genetische Variationen herausstellen, kompensiert werden könnte [51, 52].

Ein wichtiges Kriterium bei der Beurteilung der Pathogenität einer Variante ist ihre Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung. Gemäß der Definition nach Richards et al. (2015) erhält eine Variante das PM2-Kriterium, wenn sie in großen Referenzdatenbanken wie gnomAD nicht registriert ist oder eine sehr niedrige Allelfrequenz aufweist. Während der Schwellenwert für das BA1-Kriterium, ab dem eine Variante als benigne klassifiziert wird, mit einer Allelfrequenz über 5% präzise festgelegt wurde, fehlen entsprechende Empfehlungen, ab welchem Wert eine Variante als selten betrachtet wird. Die Festlegung eines Schwellenwertes für das PM2-Kriterium wird in zahlreichen Studien intensiv diskutiert [91-94]. So fließen verschiedene Parameter wie das untersuchte Gen, die zugrunde liegende Erkrankung und die Prävalenz bekannter pathogener Varianten in der Allgemeinbevölkerung (A-

priori-Wahrscheinlichkeit) in die Berechnung und Anwendung eines Schwellenwertes ein [58, 91]. Allerdings gibt es für die in dieser Arbeit untersuchten seltenen Erkrankungen keine oder nur uneinheitliche epidemiologische Daten, weshalb die Bewertung der Häufigkeit ohne eine verlässliche A-priori-Wahrscheinlichkeit eine Herausforderung darstellt.

In der Studie von Whiffin et al. (2017) [93] wurde eine Methode zur Berechnung der Minor Allele Frequency (MAF)-Schwellenwerte entwickelt, die auf einem statistischen Modell basiert. Dieses Modell integriert mehrere Faktoren, darunter Krankheitsprävalenz, genetische und allelische Heterogenität, Vererbungsmodus, Penetranz und Stichprobenvarianz in Referenzdatensätzen [93]. Mit diesem Online-Frequenzrechner (<http://cardiodb.org/allelefrequencyapp/>) wurde anhand der bisher bekannten Prävalenzdaten der in dieser Arbeit untersuchten Erkrankungen ein MAF-Schwellenwert von 0,002 berechnet. Ein zu strenger Wert birgt das Risiko, dass pathogene Varianten häufiger irrtümlich als gutartig klassifiziert werden. Umgekehrt könnte ein zu milder MAF-Wert dazu führen, dass eine größere Anzahl von Varianten eingeschlossen wird, die eigentlich gutartige Polymorphismen darstellen. Daher ist es entscheidend, einen Schwellenwert zu wählen, der angemessen sensitiv ist, aber gleichzeitig spezifisch genug, um eine präzise Unterscheidung zwischen pathogenen und gutartigen Varianten zu gewährleisten.

4.2.3. Zusammensetzung des finalen Datensatzes

Wie bereits erwähnt, wurde ein Großteil (80%) der erhobenen Missense-Varianten aufgrund einer Reklassifizierung zu „VUS“ ausgeschlossen. Dass die Klassifizierung von Missense-Varianten auch für Experten wie Humangenetiker und Wissenschaftler eine große Herausforderung darstellt, wird auch durch die Tatsache verdeutlicht, dass 92% der erfassten Missense-Varianten in ClinVar als „VUS“ oder „variants with conflicting interpretations of pathogenicity“ („Varianten mit widersprüchlichen Interpretationen der Pathogenität“) eingestuft wurden [90]. Im Gegensatz dazu betrug dieser Anteil bei Frameshift-Varianten nur 13% [53]. Diese Unsicherheiten und widersprüchlichen Einschätzungen spiegeln sich auch im Datensatz dieser Arbeit wider, da (wahrscheinlich) pathogene Missense-Varianten nur einen Anteil von 3% (172 von 5920) des finalen Gesamtdatensatzes ausmachen, während die restlichen

97% Loss-of-Function-Varianten sind. Demnach basieren die Berechnungen des Lebenszeitriskos hauptsächlich auf den Allelfrequenzen von Loss-of-Function-Varianten. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die Zusammensetzung des Datensatzes zu berücksichtigen, um die Interpretation der Ergebnisse und die Ableitung klinischer Schlussfolgerungen angemessen durchzuführen.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden ausschließlich die Lebenszeitriskiken für autosomal-rezessive, monogen vererbte Ziliopathien und CAKUT berechnet. Zuerst sind einige mögliche Limitationen zu erwähnen, die bei der Interpretation der Ergebnisse generell zu berücksichtigen sind. Möglicherweise wurde das Lebenszeitrisiko unterschätzt, da bestimmte Varianten wie krankheitsverursachende intronische Spleißvarianten oder Kopienzahlvarianten (Copy Number Variations, CNVs) durch die Exom-Sequenzierung nicht identifiziert werden konnten und demnach nicht in den untersuchten Datenbanken registriert sind [1]. Ein Beispiel für CNVs sind biallelische Deletionen des gesamten Gens *NPHP1*, die bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz häufig vorkommen [95]. Des Weiteren tragen auch Mechanismen der oligogenen oder polygenen Vererbung, die beispielsweise beim triallelisch vererbten Bardet-Biedl-Syndrom nachgewiesen wurden [96], zum Lebenszeitrisiko bei, wurden jedoch in diesem methodischen Ansatz nicht erfasst. Darüber hinaus ist das genetische Risiko für eine Nierenerkrankung auch auf den Einfluss von epigenetischen Faktoren oder von *de-novo*-Varianten bei Personen ohne positive Familienanamnese zurückzuführen, auch wenn diese bei autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen eher selten vorzufinden sind [97].

Auf der anderen Seite könnte es zu einer Überschätzung des Lebenszeitriskos kommen, da, wie bereits erwähnt, gutartige Varianten fälschlicherweise als krankheitsverursachend klassifiziert wurden oder weil (wahrscheinlich) pathogene Varianten mit reduzierter Penetranz vorliegen, die jedoch bei autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen nur gelegentlich auftreten [98].

Die berechneten Lebenszeitriskiken waren bei den meisten Genen auf Grundlage der Allelhäufigkeiten aus gnomAD höher im Vergleich zu den Lebenszeitriskiken, die auf dem Datensatz der internen Datenbank basierten. Dieser Unterschied lässt sich primär

auf die größere gnomAD-Datenbank zurückführen, die etwa sechsmal so groß ist wie die interne Datenbank und viele seltene Loss-of-Function-Varianten enthält, die in der internen Datenbank nicht vorhanden waren [1].

Außerdem wurden zur Vermeidung möglicher Selektionsverzerrungen Fälle mit einer Nierenerkrankung oder mit einer Nierenerkrankung in der Familie in der internen Datenbank ausgeschlossen, was den Datensatz weiter verkleinerte.

Trotz der möglichen Limitationen dieser Arbeit konnten umfangreiche und aussagekräftige epidemiologische Daten generiert werden, die zuvor noch nicht existierten. Diese Daten unterstreichen das Potenzial bevölkerungsbasierter Ansätze für das Verständnis der genetischen Prävalenz monogener Nierenerkrankungen.

4.3.1. Lebenszeitrisko der Ziliopathien

Die Ziliopathien umfassten die meisten der in dieser Arbeit untersuchten Gene. Innerhalb dieser Krankheitsgruppe leistete *PKHD1* nicht nur den größten Einzelbeitrag zur ARPKD, sondern trug auch wesentlich zum Gesamtlebenszeitrisko der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien bei. Die Inzidenz der ARPKD variiert regional und wurde erstmals von Zerres et al. (1988) auf bis zu 1 zu 20.000 in Europa geschätzt [99]. Diese ersten Schätzungen basierten jedoch ausschließlich auf klinischen Diagnosen, da molekulargenetische Analysen zu dieser Zeit nicht verfügbar waren [99]. Die meisten nachfolgenden Veröffentlichungen zu ARPKD beziehen sich weiterhin auf epidemiologische Daten, die aus dieser vergleichsweise älteren Studie stammen [42, 100, 101]. Heutzutage ist jedoch bekannt, dass zahlreiche Gene Ziliopathien verursachen können, darunter die verschiedenen autosomal-rezessiv vererbten Formen der Nephronophthisen, die den Phänotyp der polyzystischen Nierenerkrankung imitieren können („Phänokopie“) [1, 42]. In dieser Arbeit wurde für das Gen *PKHD1* ein niedrigeres Lebenszeitrisko von etwa 1 zu 43.104 bis 1 zu 78.125 berechnet. Unter Einbeziehung aller Ziliopathie-verursachenden Gene erhöhte sich das Lebenszeitrisko auf etwa 1 zu 9.960 bis 1 zu 17.953. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl Phänokopien als auch Unterschiede in der Krankheitsdefinition die Vergleichbarkeit mit früheren Schätzungen, insbesondere solchen aus älteren Studien, beeinträchtigen könnten [1].

Ein weiterer Grund für das berechnete niedrigere Lebenszeitrisko der ARPKD könnte sein, dass trotz der Fortschritte der NGS, die die gleichzeitige Analyse einer großen Gruppe von Genen in einem einzigen Test zu relativ geringen Kosten ermöglicht, die Detektion und Interpretation der krankheitsverursachenden Varianten der ARPKD weiterhin eine Herausforderung darstellt und ein tiefes klinisches Verständnis erfordert [42]. Das liegt unter anderem an der enormen Größe des Gens *PKHD1* und die damit verbundene große Vielfalt der verschiedenen genetischen Varianten, von denen die meisten als sogenannte „private Mutationen“ nur in einzelnen Familien auftreten [37, 77]. Die mit Abstand am häufigsten bei nicht-verwandten Familien unterschiedlicher Herkunft vorkommende Variante ist die Missense-Variante c.107C>T (p.Thr36Met) in Exon 3, die in dieser Arbeit fast 24% aller veränderten Allele in der nicht-finnischen europäischen Population und 11% im globalen gnomAD-Datensatz ausmacht. Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit den Erkenntnissen bisheriger Studien, nach denen c.107C>T ungefähr 15-20% aller *PKHD1*-Varianten repräsentiert und damit höchstwahrscheinlich einem „mutational hotspot“ entspricht [42, 75, 102-105]. Außerdem ist zu beachten, dass die LoF-Variante c.1486C>T (p.(Arg496*)) als eine der Gründermutationen in der finnischen Population einen erheblichen Anteil (15,3%) der in dieser Studie erfassten veränderten Allele im globalen gnomAD-Datensatz darstellt und somit einen signifikanten Einfluss auf das weltweite Lebenszeitrisko hat [75].

Diese häufigen Varianten könnten potenziell für die Entwicklung eines gezielten Screening-Ansatzes für die europäische Bevölkerung richtungsweisend sein.

Die NPHP ist die häufigste genetisch bedingte Ursache der pädiatrischen ESKD [13, 106]. Dennoch sind die in der Literatur beschriebenen Prävalenz-Daten der NPHP und NPHP-RC ebenso heterogen wie die Erkrankungsgruppe selbst. In Europa wurde die Inzidenz für NPHP auf 1 von 50.000 Lebendgeburten geschätzt, in den USA auf etwa 1 zu 1.000.000 [22, 23]. Die meisten Studien sind sich allerdings einig, dass diese Erkrankung sehr wahrscheinlich unterdiagnostiziert ist [106, 107]. Während die syndromalen Formen der NPHP wie das Bardet-Biedl-Syndrom anhand ihrer charakteristischen extrarenalen Fehlbildungen relativ einfach diagnostiziert werden können, ist die klinische Diagnose der isolierten NPHP eine größere Herausforderung, da der Phänotyp im Allgemeinen unspezifisch ist, variabel sein kann und oft erst im Stadium der ESKD klinisch auffällig wird [23]. Die häufigste Form der NPHP, auch

bekannt als juvenile NPHP oder NPHP Typ 1, zeichnet sich durch ESKD im Alter von durchschnittlich 13 Jahren aus, weshalb sie primär als eine pädiatrische Nierenerkrankung angesehen wird [108]. Jedoch gibt es auch vereinzelte Berichte über Patienten mit ESKD im höheren Erwachsenenalter (bis zu einem Alter von 56 Jahren), die auf NPHP hinweisen [95, 106, 109-111]. Trotzdem besteht gegenwärtig nur ein begrenztes Wissen über die allgemeine Prävalenz der NPHP in der Gesamtbevölkerung mit ESKD im Erwachsenenalter. Im Jahr 2018 veröffentlichte Snoek et al. in einer niederländischen Studie die Ergebnisse, dass bei 26 von 5.606 Patienten (0,5%) aus fünf internationalen Kohorten mit ESKD im Erwachsenenalter homozygote *NPHP1*-Deletionen vorlagen [95]. Zwar sind etwa 20% der pädiatrischen Fälle auf diese Deletion zurückzuführen [15, 108, 112, 113], dennoch sind mittlerweile zahlreiche Gene als Ursache für die NPHP und NPHP-RC bekannt und daher ist es naheliegend, dass auch NPHP-Fälle im Erwachsenenalter durch Varianten in anderen Genen verursacht werden könnten. Um den genetischen Hintergrund der NPHP im Erwachsenenalter besser zu verstehen, wurden in der Studie von Fujimaru et al. (2021) sporadisch 18 erwachsene Patienten untersucht, bei denen aufgrund einer Nierenbiopsie der Verdacht auf NPHP bestand. Dabei wurden 69 Gene analysiert, die erbliche Zystennierenerkrankungen verursachen können, und anschließend die klinisch-pathologischen Befunde der Patienten mit und ohne pathogene Varianten in NPHP-verursachenden Genen verglichen. Letztendlich wiesen 7 von 18 Patienten pathogene NPHP-verursachende Varianten in den Genen *NPHP1*, *NPHP3*, *NPHP4* oder *CEP164* auf [106].

Auch die in dieser Arbeit berechneten höheren Lebenszeitriskien für die NPHP und NPHP-RC, die zwischen 1 von 11.086 bis 1 von 23.364 Personen liegen, deuten darauf hin, dass diese Erkrankungen insbesondere bei Erwachsenen möglicherweise unterdiagnostiziert sind, vor allem wenn mildere Phänotypen vorliegen. Obwohl eine präzise Trennung der Lebenszeitriskien für isoliertes NPHP und die syndromalen NPHP-RC aufgrund der erheblichen genetischen Überschneidungen der einzelnen Krankheitsentitäten und fehlender klinischer Informationen herausfordernd ist, liefern die in dieser Arbeit errechneten Lebenszeitriskien für NPHP-RC aussagekräftige Annäherungen oder sind höher als bisher bekannt. Beispielsweise liegt die geschätzte Prävalenz des Bardet-Biedl-Syndroms zwischen 1 von 100.000 bis 1 von 160.000 Nordamerikanern und Europäern [26], was nahezu identisch ist mit den Ergebnissen dieser Arbeit von 1 zu 100.000 (gnomAD Europa), 1 zu 123.457 (gnomAD weltweit)

bis 1 zu 169.934 (interne Datenbank). Auch das Lebenszeitrisiko des Alström-Syndroms bewegt sich mit 1 zu 277.778 (gnomAD Europa) bis 1 zu 434.783 (gnomAD weltweit) im Rahmen der bisher in der Literatur beschriebenen Prävalenzen von 1 zu 100.000 bis 1 zu 1.000.000 [26]. Im Gegensatz dazu war das berechnete Lebenszeitrisiko des Senior-Løken-Syndroms signifikant höher (1 von 129.000 Personen in der europäischen gnomAD-Kohorte, 1 von 172.414 Personen in der weltweiten gnomAD-Kohorte und 1 von 434.783 Personen der internen Datenbank) im Vergleich zu bisherigen Schätzungen von etwa 1 von 1.000.000 Menschen weltweit, die hauptsächlich auf klinischen Diagnosen beruhen [114]. Ein Grund für die bisher unterschätzten Prävalenzen könnte sein, dass je nach genetischem Hintergrund entweder die Sehstörung durch Netzhautdegeneration oder die chronische Nierenerkrankung das klinische Bild des Senior-Løken-Syndroms prägen können (<https://www.orpha.net> [115]). Milder verlaufende Phänotypen, bei denen die Netzhautdegeneration nur langsam fortschreitet und erst deutlich später diagnostiziert wird, könnten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung aufgrund einer zunächst symptomatisch werdenden fortschreitenden Nierenfunktionsstörung die Diagnose einer isolierten NPHP erhalten und somit der Erfassung epidemiologischer Daten über das Senior-Løken-Syndrom entgehen [95].

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die tatsächliche Häufigkeit dieser Erkrankungen möglicherweise höher ist als bisher angenommen, insbesondere unter Berücksichtigung ihrer klinischen und genetischen Heterogenität. Vor allem die bekannten epidemiologischen Daten der syndromalen NPHP-RC könnten zu niedrig angesetzt sein, da einige Personen, die ursprünglich scheinbar eine isolierte NPHP hatten, erst im Laufe der Zeit syndromale Merkmale zeigen [116]. Da die Prävalenz sowohl von der Inzidenz als auch von der Dauer der Erkrankung abhängt, könnten die Unterschiede zu früheren Schätzungen der NPHP-RC teilweise auch durch unterschiedliche Überlebensraten der NPHP-RC erklärt werden [52]. Schwere Formen dieser Syndrome, wie das Meckel-Gruber-Syndrom, sind häufig schon *in utero* oder in den ersten Lebenstagen letal, noch bevor eine endgültige Diagnose gestellt wurde.

4.3.2. Lebenszeitrisko von CAKUT

CAKUT umfasst ein heterogenes Spektrum von Nieren- und Harnwegsfehlbildungen. Die Prävalenz wird auf 3-6 von 1.000 Schwangerschaften geschätzt [117]. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist der Beitrag monogener Varianten zum Krankheitsspektrum gering, da monogene Formen bei Kindern schätzungsweise nur für etwa 16% der Fälle verantwortlich sind [118]. Außerdem haben die meisten verantwortlichen Gene einen autosomal-dominanten Erbgang oder die Pathogenität wird durch CNVs verursacht [118]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass das berechnete Lebenszeitrisko für das autosomal-rezessive, monogen vererbte CAKUT in dieser Arbeit lediglich bei bis zu 1 von 106.383 Personen liegt.

Die Verfügbarkeit von epidemiologischen Daten und umfassenden Studien zu autosomal-rezessiven, monogen vererbten CAKUT ist aufgrund der meist sehr seltenen Erkrankungen in der Literatur begrenzt. In den meisten Fällen beschränken sich die vorliegenden Informationen auf Fallberichte (case reports). So wird das Fraser-Syndrom aufgrund seiner charakteristischen phänotypischen Merkmale zwar häufig in der Literatur beschrieben, dennoch sind aufgrund seiner Seltenheit epidemiologische Studien kaum zu finden. Bisher gibt es zur Prävalenz des Fraser-Syndroms zwei bevölkerungsbezogene epidemiologische Untersuchungen: In der ersten, etwas älteren Publikation von Martínez-Frías et al. (1998) wird die minimale Häufigkeit des Fraser-Syndroms in der spanischen Bevölkerung auf 0,43 von 100.000 Lebendgeburten und 11 von 100.000 Totgeburten geschätzt, was insgesamt einer Prävalenz von 0,49 von 100.000 Geburten entspricht [119]. Diese Daten basierten auf den 7 Fällen mit Fraser-Syndrom, die in der konsekutiven Serie von 1.405.374 Lebendgeborenen und 9.042 Totgeborenen identifiziert wurden, welche zwischen April 1976 und März 1997 von der spanischen Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) untersucht wurden [119].

Die zweite und bisher größte Bevölkerungsstudie wurde von Barisic et al. (2013) durchgeführt, die auf Daten des EUROCAT-Netzwerks (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) aus europaweiten Geburtsfehler-Registern beruht [120]. Dabei wurden zwischen Januar 1990 und Dezember 2008 von den 12.886.464 registrierten Geburten 26 Fälle mit Fraser-Syndrom diagnostiziert, woraus sich eine Prävalenz von mindestens 0,2 von 100.000 Geburten ergab [120]. Die meisten Fälle wurden im

westlichen Teil Europas (Großbritannien, Irland, Spanien und Portugal) registriert, wobei die Prävalenz für diese Regionen sogar auf bis zu 0,43 von 100.000 Geburten geschätzt wurde [120]. Diese berichteten Prävalenz-Daten sind vergleichbar mit dem Lebenszeitrisiko von 0,46 von 100.000 Personen, das in dieser Arbeit anhand des gnomAD-Datensatzes für die nicht-finnische europäische Population berechnet wurde. Die Studie von Barisic et al. (2013) zeigte heterogene Prävalenzen zwischen West- und Osteuropa, wobei Westeuropa eine signifikant höhere Prävalenz aufwies als der Rest Europas mit etwa 0,09 von 100.000 Geburten [120]. Aufgrund der Seltenheit des Fraser-Syndroms liegen keine Berichte über die möglichen Differenzen in der geografischen Verteilung vor. Man ging davon aus, dass diese Unterschiede auf Konsanguinität in weit verbreiteten Einwanderer- und Roma-Populationen Westeuropas sowie mögliche Unterschiede in den Erfassungsmethoden zwischen den Geburtsfehler-Registern zurückzuführen sind [120-122]. So waren die Konsanguinitätsraten sowohl im Datensatz der Studie von Barisic et al. (2013) mit 27% als auch in der spanischen Kohorte von Martínez-Frías et al. (1998) mit 28,6% recht hoch. Auch in dieser Arbeit war das Lebenszeitrisiko für Europa insgesamt am höchsten im Vergleich zum weltweiten gnomAD-Datensatz (0,30 von 100.000 Personen) und der Kohorte der internen Datenbank (0,07 von 100.000 Personen). Gründe dafür könnten zum einen die Überrepräsentativität europäischer Personen in genetischen Datenbanken sein sowie die im Verhältnis zu gnomAD sehr kleine interne Datenbank. Während die bisherigen populationsbasierten Studien einen breiten klinischen Kontext bieten, ergänzen diese Ergebnisse die vorhandenen Daten um eine umfassende genetische Perspektive und liefern erstmals eine Schätzung des weltweiten Lebenszeitrisikos für das Fraser-Syndrom.

Die autosomal-rezessiv vererbte RTD (ARRTD) ist ebenfalls eine äußerst seltene und schwerwiegende Erkrankung, die wahrscheinlich unterdiagnostiziert ist [123, 124]. Bislang fehlen umfassende Inzidenz- und Prävalenzdaten für diese Erkrankung. Der Großteil der betroffenen Individuen verstirbt entweder *in utero* oder innerhalb der ersten Lebensstage aufgrund refraktärer Hypotonie und/oder pulmonaler Hypoplasie, nicht selten bevor eine definitive Diagnose gestellt werden kann [123]. In der Studie von Tseng et al. (2020) wurde die Inzidenz der ARRTD in Taiwan anhand einer neu identifizierten Gründermutation im Gen *AGT* geschätzt, die bei sechs ARRTD-Patienten aus verschiedenen taiwanesischen Familien identisch vorlag [123]. Ausgehend von der ermittelten Heterozygotenfrequenz von 1,2% wurde die Inzidenz

auf etwa 3,6 pro 100.000 Schwangerschaften in Taiwan berechnet, was über den Erwartungen lag und darauf hindeutet, dass die Häufigkeit dieser Erkrankung in diesem geografischen Bereich möglicherweise höher ist als in anderen Teilen der Welt [123]. Dieses Beispiel verdeutlicht nochmals den erheblichen Einfluss von Gründereffekten und Konsanguinität in verschiedenen Populationen auf das Lebenszeitrisko, insbesondere bei autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen. So hat auch die LoF-Variante c.3521del (p.(Gly1174fs*12)) im Gen *ACE* in dieser Arbeit den größten Beitrag zum weltweiten Gesamtlebenszeitrisko der ARRTD, allerdings stammen fast 50% der veränderten Allele (62 von 127) aus der finnischen Bevölkerung, weshalb auch hier von einem Gründereffekt ausgegangen werden kann. Diese Faktoren sind bei der Interpretation des Lebenszeitriskos zu beachten, da das weltweite Lebenszeitrisko dadurch möglicherweise überschätzt wird und nicht auf alle Bevölkerungsgruppen gleichermaßen übertragbar ist. Es erscheint also sinnvoll, künftig auch die Lebenszeitriskos für verschiedene Populationen einzeln zu berechnen, um die geografischen Unterschiede und genetische Vielfalt sowie ihre Auswirkungen auf die Verbreitung von ARRTD und anderen seltenen, genetischen Erkrankungen weltweit besser zu verstehen. Dieser differenzierte Ansatz könnte die Grundlage für gezielte präventive Maßnahmen und klinische Versorgung in den betroffenen Regionen verbessern.

5. Zusammenfassung

Genetisch bedingte Nierenerkrankungen sind eine vielfältige Gruppe seltener Krankheiten, deren progressiver Verlauf oft im CKD und ESKD endet. Ihre ausgeprägte klinische und genetische Heterogenität erschweren nicht nur die korrekte Diagnosestellung, sondern auch Phänotyp-basierte Prävalenzschätzungen. Ziel dieser Arbeit war daher, unter Anwendung eines neuen populationsgenetischen Ansatzes das Lebenszeitrisiko von autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien und CAKUT in verschiedenen Populationen zu berechnen.

Dafür wurden zunächst alle (wahrscheinlich) pathogenen Varianten der Gene, die mit autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien und CAKUT assoziiert sind, aus den öffentlich zugänglichen Datenbanken ClinVar, HGMD und LOVD gesammelt und gemäß den aktuellen ACMG-Richtlinien neu bewertet. Die Allelfrequenzen dieser Varianten wurden anhand der internen Datenbank und gnomAD erfasst. Aus der Summe dieser Allelfrequenzen in den jeweiligen Genen wurden unter Annahme des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts die Lebenszeitrisiken für die autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien (NPHP und NPHP-RC, ARPKD) und CAKUT berechnet.

Das Gesamtlebenszeitrisiko der Ziliopathien beträgt 5,57 [95%-KI 3,09-10,09] von 100.000 Personen, berechnet auf der Grundlage der internen Datenbank, 10,97 [7,29-17,45] von 100.000 im europäischen (nicht-finnischen) gnomAD-Datensatz und 9,83 [7,39-14,58] von 100.000 Personen weltweit (gnomAD).

Für CAKUT wurde ein kombiniertes Lebenszeitrisiko von 0,17 [0,06-0,43] pro 100.000 Personen für die interne Datenbank, 0,94 [0,59-1,49] pro 100.000 Personen in Europa (nicht-finnisch, gnomAD) und 0,79 [0,57-1,08] pro 100.000 Personen weltweit (gnomAD) berechnet.

Diese Arbeit liefert anhand eines bevölkerungsbasierten Genotyp-Ansatzes eine neue Perspektive auf die Prävalenz und Verbreitung von autosomal-rezessiven Ziliopathien und CAKUT. Die Ergebnisse decken unterschätzte, auf klinischen Diagnosen basierende epidemiologische Daten auf, liefern wertvolle Hinweise für den Bedarf an Prävention und Behandlung und helfen bei der Zuweisung begrenzter Ressourcen für die Therapieentwicklung, biomedizinische Forschung und das Gesundheitsmanagement.

6. Literaturverzeichnis

1. Braunisch, M., et al., *Lifetime risk of autosomal recessive kidney diseases calculated from genetic databases*. Manuscript submitted for publication, 2024.
2. Wuttke, M., et al., *A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals*. Nat Genet, 2019. **51**(6): p. 957-972.
3. Connaughton, D.M., et al., *Monogenic causes of chronic kidney disease in adults*. Kidney Int, 2019. **95**(4): p. 914-928.
4. Hildebrandt, F., *Genetic kidney diseases*. Lancet, 2010. **375**(9722): p. 1287-95.
5. Stavljenic-Rukavina, A., *5. Hereditary Kidney Disorders*. EJIFCC, 2009. **20**(1): p. 33-40.
6. Levey, A.S. and J. Coresh, *Chronic kidney disease*. Lancet, 2012. **379**(9811): p. 165-80.
7. Collaboration, G.B.D.C.K.D., *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2020. **395**(10225): p. 709-733.
8. Hill, N.R., et al., *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0158765.
9. Groopman, E.E., et al., *Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease*. N Engl J Med, 2019. **380**(2): p. 142-151.
10. Harambat, J., et al., *Epidemiology of chronic kidney disease in children*. Pediatr Nephrol, 2012. **27**(3): p. 363-73.
11. Capone, V.P., et al., *Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(4).
12. Sanna-Cherchi, S., et al., *Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. Kidney Int, 2009. **76**(5): p. 528-33.
13. Vivante, A., Hildebrandt, F., *Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease*. Nat Rev Nephrol, 2016. **12**(3): p. 133-146.
14. Bundesministerium für Gesundheit: *Seltene Erkrankungen*: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>, zuletzt aufgerufen im Januar 2014.
15. Braun, D.A. and F. Hildebrandt, *Ciliopathies*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017. **9**(3).
16. McConnachie, D.J., J.L. Stow, and A.J. Mallett, *Ciliopathies and the Kidney: A Review*. Am J Kidney Dis, 2021. **77**(3): p. 410-419.
17. Hildebrandt, F., T. Benzing, and N. Katsanis, *Ciliopathies*. N Engl J Med, 2011. **364**(16): p. 1533-43.
18. Szymanska, K. and C.A. Johnson, *The transition zone: an essential functional compartment of cilia*. Cilia, 2012. **1**(1): p. 10.
19. Coppieters, F., et al., *CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base*. Hum Mutat, 2010. **31**(10): p. 1097-108.
20. Valente, E.M., et al., *Mutations in CEP290, which encodes a centrosomal protein, cause pleiotropic forms of Joubert syndrome*. Nat Genet, 2006. **38**(6): p. 623-5.
21. Mitchison, H.M. and E.M. Valente, *Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes*. J Pathol, 2017. **241**(2): p. 294-309.
22. Titieni, A. and J. König, *Nephronophthise und assoziierte Ziliopathien*. medizinische genetik, 2018. **30**(4): p. 461-468.

23. Wolf, M.T. and F. Hildebrandt, *Nephronophthisis*. *Pediatr Nephrol*, 2011. **26**(2): p. 181-94.
24. MedlinePlus: *Nephronophthisis*: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/nephronophthisis/#frequency>, zuletzt aufgerufen im Januar 2014.
25. Salomon, R., S. Saunier, and P. Niaudet, *Nephronophthisis*. *Pediatr Nephrol*, 2009. **24**(12): p. 2333-44.
26. Grochowsky, A. and M. Gunay-Aygun, *Clinical characteristics of individual organ system disease in non-motile ciliopathies*. *Transl Sci Rare Dis*, 2019. **4**(1-2): p. 1-23.
27. Bergmann, C., et al., *Polycystic kidney disease*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**(1): p. 50.
28. Lonergan, G.J., R.R. Rice, and E.S. Suarez, *Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation*. *Radiographics*, 2000. **20**(3): p. 837-55.
29. Zerres, K., et al., *Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender*. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische, Nephrologie. Acta Paediatr*, 1996. **85**(4): p. 437-45.
30. McDonald, R.A. and E.D. Avner, *Inherited polycystic kidney disease in children*. *Semin Nephrol*, 1991. **11**(6): p. 632-42.
31. Bernstein J, S.T., *Polycystic diseases of the kidney*. *Pediatric Kidney Disease*. 2nd ed., edited by Edelmann CM, Boston, Little, Brown, 1992: p. 1139–1157.
32. Levy, M. and J. Feingold, *Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure*. *Kidney Int*, 2000. **58**(3): p. 925-43.
33. Alzarka, B., et al., *Design and Implementation of the Hepatorenal Fibrocystic Disease Core Center Clinical Database: A Centralized Resource for Characterizing Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Other Hepatorenal Fibrocystic Diseases*. *Front Pediatr*, 2017. **5**: p. 80.
34. Kaariainen, H., *Polycystic kidney disease in children: a genetic and epidemiological study of 82 Finnish patients*. *J Med Genet*, 1987. **24**(8): p. 474-81.
35. Melchionda, S., et al., *Expanding the mutation spectrum in 130 probands with ARPKD: identification of 62 novel PKHD1 mutations by sanger sequencing and MLPA analysis*. *J Hum Genet*, 2016. **61**(9): p. 811-21.
36. Hartung, E.A. and L.M. Guay-Woodford, *Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects*. *Pediatrics*, 2014. **134**(3): p. e833-45.
37. Bergmann, C., et al., *PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)*. *Hum Mutat*, 2004. **23**(5): p. 453-63.
38. Lu, H., et al., *Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease*. *Nat Genet*, 2017. **49**(7): p. 1025-1034.
39. Sweeney, W.E., Jr. and E.D. Avner, *Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease*. *Pediatr Nephrol*, 2011. **26**(5): p. 675-92.
40. Buscher, R., et al., *Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes*. *Pediatr Nephrol*, 2014. **29**(10): p. 1915-25.
41. Bergmann, C., *ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies*. *Pediatr Nephrol*, 2015. **30**(1): p. 15-30.
42. Bergmann, C., *Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses*. *Front Pediatr*, 2017. **5**: p. 221.

43. Anne Kosfeld , H.M., Imke Hennies , Dieter Haffner, Ruthild G. Weber, *Kongenitale Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)*. Medizinische Genetik, 2018. **30 (4)**: p. 448-460.
44. van der Ven, A.T., et al., *Whole-Exome Sequencing Identifies Causative Mutations in Families with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29(9)**: p. 2348-2361.
45. Nicolaou, N., et al., *Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT*. Nat Rev Nephrol, 2015. **11(12)**: p. 720-31.
46. van der Ven, A.T., A. Vivante, and F. Hildebrandt, *Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29(1)**: p. 36-50.
47. Gribouval, O., et al., *Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis*. Nat Genet, 2005. **37(9)**: p. 964-8.
48. Gribouval, O., et al., *Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis*. Hum Mutat, 2012. **33(2)**: p. 316-26.
49. Eckardt, K.U., et al., *Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden*. Lancet, 2013. **382(9887)**: p. 158-69.
50. Devuyst, O., et al., *Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives*. Lancet, 2014. **383(9931)**: p. 1844-59.
51. Tan, J., et al., *Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases*. EBioMedicine, 2020. **54**: p. 102730.
52. Kolarova, H., et al., *Lifetime risk of autosomal recessive neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) disorders calculated from genetic databases*. EBioMedicine, 2022. **77**: p. 103869.
53. Landrum, M.J., et al., *ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence*. Nucleic Acids Res, 2018. **46(D1)**: p. D1062-D1067.
54. Stenson, P.D., et al., *The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies*. Hum Genet, 2017. **136(6)**: p. 665-677.
55. Stenson, P.D., et al., *The Human Gene Mutation Database (HGMD((R))): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting*. Hum Genet, 2020. **139(10)**: p. 1197-1207.
56. Fokkema, I.F., J.T. den Dunnen, and P.E. Taschner, *LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach*. Hum Mutat, 2005. **26(2)**: p. 63-8.
57. Fokkema, I.F., et al., *LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases*. Hum Mutat, 2011. **32(5)**: p. 557-63.
58. Harrison, S.M., L.G. Biesecker, and H.L. Rehm, *Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines*. Curr Protoc Hum Genet, 2019. **103(1)**: p. e93.
59. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genet Med, 2015. **17(5)**: p. 405-24.
60. Abou Tayoun, A.N., et al., *Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion*. Hum Mutat, 2018. **39(11)**: p. 1517-1524.

61. Ellard, B., Callaway, Berry, Forrester, Turnbull, et al., *ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020*. 2020.
62. Ellard S, B.E., Berry I, Forrester N, Turnbull C, Owens M, et al., *ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019*. 2019.
63. Garrett, A., et al., *Combining evidence for and against pathogenicity for variants in cancer susceptibility genes: CanVIG-UK consensus recommendations*. *J Med Genet*, 2021. **58**(5): p. 297-304.
64. Tavtigian, S.V., et al., *Modeling the ACMG/AMP variant classification guidelines as a Bayesian classification framework*. *Genet Med*, 2018. **20**(9): p. 1054-1060.
65. Christian P. Schaaf, J.Z., *Basiswissen Humangenetik*. Vol. 3. Auflage. 2018: Springer-Verlag.
66. Clopper CJ, P.E., *The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial*. *Biometrika*, 26: 404-413, 1934 10.1093/biomet/26.4.404, 1934.
67. Stoetzel, C., et al., *BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus*. *Nat Genet*, 2006. **38**(5): p. 521-4.
68. Mary, L., et al., *Bardet-Biedl syndrome: Antenatal presentation of forty-five fetuses with biallelic pathogenic variants in known Bardet-Biedl syndrome genes*. *Clin Genet*, 2019. **95**(3): p. 384-397.
69. Otto, E.A., et al., *Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin*. *Nat Genet*, 2005. **37**(3): p. 282-8.
70. Barbelanne, M., et al., *Pathogenic NPHP5 mutations impair protein interaction with Cep290, a prerequisite for ciliogenesis*. *Hum Mol Genet*, 2013. **22**(12): p. 2482-94.
71. Halbritter, J., et al., *Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy*. *Hum Genet*, 2013. **132**(8): p. 865-84.
72. Tallila, J., et al., *Identification of CC2D2A as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle*. *Am J Hum Genet*, 2008. **82**(6): p. 1361-7.
73. Marshall, J.D., et al., *Spectrum of ALMS1 variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alstrom syndrome*. *Hum Mutat*, 2007. **28**(11): p. 1114-23.
74. Marshall, J.D., et al., *Alstrom Syndrome: Mutation Spectrum of ALMS1*. *Hum Mutat*, 2015. **36**(7): p. 660-8.
75. Bergmann, C., et al., *Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1)*. *J Am Soc Nephrol*, 2003. **14**(1): p. 76-89.
76. Rossetti, S., et al., *A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees*. *Kidney Int*, 2003. **64**(2): p. 391-403.
77. Bergmann, C., et al., *Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD)*. *Kidney Int*, 2005. **67**(3): p. 829-48.
78. Losekoot, M., et al., *Analysis of missense variants in the PKHD1-gene in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)*. *Hum Genet*, 2005. **118**(2): p. 185-206.
79. Gunay-Aygun, M., et al., *PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis*. *Mol Genet Metab*, 2010. **99**(2): p. 160-73.
80. Ogur, G., et al., *Clinical and molecular studies in two families with Fraser syndrome: a new FRAS1 gene mutation, prenatal ultrasound findings and implications for genetic counselling*. *Genet Couns*, 2011. **22**(3): p. 233-44.

81. Boissel, S., et al., *Genomic study of severe fetal anomalies and discovery of GREB1L mutations in renal agenesis*. Genet Med, 2018. **20**(7): p. 745-753.
82. Daoud, H., et al., *Next-generation sequencing for diagnosis of rare diseases in the neonatal intensive care unit*. CMAJ, 2016. **188**(11): p. E254-E260.
83. Richer, J., et al., *Resolution of refractory hypotension and anuria in a premature newborn with loss-of-function of ACE*. Am J Med Genet A, 2015. **167A**(11): p. 2867.
84. Landry, L.G., et al., *Lack Of Diversity In Genomic Databases Is A Barrier To Translating Precision Medicine Research Into Practice*. Health Aff (Millwood), 2018. **37**(5): p. 780-785.
85. Hindorff, L.A., et al., *Prioritizing diversity in human genomics research*. Nat Rev Genet, 2018. **19**(3): p. 175-185.
86. Gudmundsson, S., et al., *Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD*. Hum Mutat, 2022. **43**(8): p. 1012-1030.
87. Genomes Project, C., et al., *A map of human genome variation from population-scale sequencing*. Nature, 2010. **467**(7319): p. 1061-73.
88. Genomes Project, C., et al., *A global reference for human genetic variation*. Nature, 2015. **526**(7571): p. 68-74.
89. Karczewski, K.J., et al., *The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans*. Nature, 2020. **581**(7809): p. 434-443.
90. Schmidt, A., et al., *Predicting the pathogenicity of missense variants using features derived from AlphaFold2*. Bioinformatics, 2023. **39**(5).
91. Kim, Y.E., C.S. Ki, and M.A. Jang, *Challenges and Considerations in Sequence Variant Interpretation for Mendelian Disorders*. Ann Lab Med, 2019. **39**(5): p. 421-429.
92. Nykamp, K., et al., *Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria*. Genet Med, 2017. **19**(10): p. 1105-1117.
93. Whiffin, N., et al., *Using high-resolution variant frequencies to empower clinical genome interpretation*. Genet Med, 2017. **19**(10): p. 1151-1158.
94. Shearer, A.E., et al., *Utilizing ethnic-specific differences in minor allele frequency to recategorize reported pathogenic deafness variants*. Am J Hum Genet, 2014. **95**(4): p. 445-53.
95. Snoek, R., et al., *NPHP1 (Nephrocystin-1) Gene Deletions Cause Adult-Onset ESRD*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(6): p. 1772-1779.
96. Katsanis, N., et al., *Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder*. Science, 2001. **293**(5538): p. 2256-9.
97. Obeidova, L., et al., *Molecular genetic analysis of PKHD1 by next-generation sequencing in Czech families with autosomal recessive polycystic kidney disease*. BMC Med Genet, 2015. **16**: p. 116.
98. Cooper, D.N., et al., *Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease*. Hum Genet, 2013. **132**(10): p. 1077-130.
99. Zerres, K., et al., *Autosomal recessive polycystic kidney disease. Problems of prenatal diagnosis*. Prenat Diagn, 1988. **8**(3): p. 215-29.
100. Guay-Woodford, L.M., et al., *Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference*. J Pediatr, 2014. **165**(3): p. 611-7.
101. Zerres, K., et al., *Autosomal recessive polycystic kidney disease*. J Mol Med (Berl), 1998. **76**(5): p. 303-9.

102. Bergmann, C., et al., *PKHD1 mutations in families requesting prenatal diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)*. Hum Mutat, 2004. **23**(5): p. 487-95.
103. Furu, L., et al., *Milder presentation of recessive polycystic kidney disease requires presence of amino acid substitution mutations*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(8): p. 2004-14.
104. Ward, C.J., et al., *The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein*. Nat Genet, 2002. **30**(3): p. 259-69.
105. Onuchic, L.F., et al., *PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats*. Am J Hum Genet, 2002. **70**(5): p. 1305-17.
106. Fujimaru, T., et al., *Genetic Background and Clinicopathologic Features of Adult-onset Nephronophthisis*. Kidney Int Rep, 2021. **6**(5): p. 1346-1354.
107. Simms, R.J., et al., *Nephronophthisis: a genetically diverse ciliopathy*. Int J Nephrol, 2011. **2011**: p. 527137.
108. Wolf, M.T., *Nephronophthisis and related syndromes*. Curr Opin Pediatr, 2015. **27**(2): p. 201-11.
109. Georges, B., et al., *Late-onset renal failure in Senior-Løken syndrome*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(6): p. 1271-5.
110. Hoefele, J., et al., *Pseudodominant inheritance of nephronophthisis caused by a homozygous NPHP1 deletion*. Pediatr Nephrol, 2011. **26**(6): p. 967-71.
111. Omran, H., et al., *Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree*. Am J Hum Genet, 2000. **66**(1): p. 118-27.
112. Srivastava, S., et al., *Many Genes-One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders*. Front Pediatr, 2017. **5**: p. 287.
113. Luo, F. and Y.H. Tao, *Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation*. Nephrology (Carlton), 2018. **23**(10): p. 904-911.
114. Tsang, S.H., A.R.P. Aycinena, and T. Sharma, *Ciliopathy: Senior-Løken Syndrome*. Adv Exp Med Biol, 2018. **1085**: p. 175-178.
115. Orphanet: *Senior-Løken-Syndrom*: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=3156, zuletzt aufgerufen im Januar 2014.
116. Stokman, M., M. Lilien, and N. Knoers, *Nephronophthisis-Related Ciliopathies*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
117. Weber, S., *Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract*. Curr Opin Pediatr, 2012. **24**(2): p. 212-8.
118. Kagan, M., O. Pleniceanu, and A. Vivante, *The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract*. Pediatr Nephrol, 2022. **37**(10): p. 2231-2243.
119. Martínez-Frías, M.L., et al., *[Fraser syndrome: frequency in our environment and clinical-epidemiological aspects of a consecutive series of cases]*. An Esp Pediatr, 1998. **48**(6): p. 634-8.
120. Barisic I., O.L., Loane M., Garne E., Wellesley D., Calzolari E., Dolk H., Addor M-C., Arriola L., Bergman J., Bianca S., Boyd P.A., Draper E.S., Gatt M., Haeusler M., Khoshnood B., Latos-Bielenska A., McDonnell B., Pierini A., Rankin J., Rissmann A., Queisser-Luft A., Verellen-Dumoulin C., Stone D., Tenconi R., *Fraser syndrome*:

- Epidemiological study in a European population. Am J Med Genet Part A* 161A:1012–1018., 2013.
121. Bunday, S., et al., *Race, consanguinity and social features in Birmingham babies: a basis for prospective study. J Epidemiol Community Health*, 1990. **44**(2): p. 130-5.
 122. Martínez-Frías, M.L. and E. Bermejo, *Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. J Med Genet*, 1992. **29**(7): p. 483-6.
 123. Tseng, M.H., et al., *Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis Caused by a Founder Mutation of Angiotensinogen. Kidney Int Rep*, 2020. **5**(11): p. 2042-2051.
 124. Gubler, M.C., *Renal tubular dysgenesis. Pediatr Nephrol*, 2014. **29**(1): p. 51-9.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Genetische Überschneidungen zwischen Nephronophthise und assoziierten Syndromen sowie Zuordnung der entsprechenden Genprodukte am Zilium.	4
Abb. 2: Klinische Erscheinungsformen der ARPKD.	7
Abb. 3: Verschiedene CAKUT-Phänotypen und deren Häufigkeit bei Neugeborenen.	8
Abb. 4: Flussdiagramm des methodischen Vorgehens.	13
Abb. 5: Verteilung der genetischen Daten in gnomAD auf die verschiedenen Populationen.	18
Abb. 6: Erhobene Daten und deren Verarbeitungsprozess.	32
Abb. 7: Lebenszeitrisiken für jedes Gen der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien.	38
Abb. 8: Lebenszeitrisiken für jedes Gen von NPHP und NPHP-RC.	41
Abb. 9: Lebenszeitrisiken für jedes Gen des Bardet-Biedl-Syndroms.	44
Abb. 10: Lebenszeitrisiken für jedes Gen des Senior-Løken-Syndroms.	46
Abb. 11: Lebenszeitrisiken für jedes Gen des Meckel-Gruber-Syndroms.	48
Abb. 12: Lebenszeitrisiken für jedes Gen des Joubert-Syndroms.	50
Abb. 13: Lebenszeitrisiken für das Gen ALMS1 des Alström-Syndroms.	52
Abb. 14: Lebenszeitrisiken für jedes Gen der ARPKD.	53
Abb. 15: Lebenszeitrisiken für jedes Gen des autosomal-rezessiv vererbten CAKUTs.	56

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kriterien für die Klassifizierung pathogener Varianten. Übersetzt und modifiziert nach Richards et al. (2015).	21
Tab. 2: Kriterien für die Klassifizierung benigner Varianten. Übersetzt und modifiziert nach Richards et al. (2015).	22
Tab. 3: Kombination der Kriterien zur Klassifizierung von Varianten. Übersetzt und modifiziert nach Ellard et al. (2020) (Aktualisierte Version der Originaltabelle von Richards et al., 2015).....	24
Tab. 4: Untersuchte Gene der autosomal-rezessiv vererbten Ziliopathien.	28
Tab. 5: Untersuchte Gene für autosomal-rezessiv vererbtes CAKUT.....	30
Tab. 6: Übersicht über die Lebenszeitrisiken (pro 100.000 Personen) für jedes der 87 Gene autosomal-rezessiv vererbter Ziliopathien.	34
Tab. 7: Übersicht über die Lebenszeitrisiken (pro 100.000 Personen) für jedes der 15 Gene beim autosomal-rezessiv vererbten CAKUT.....	55

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt Frau Prof. Dr. Julia Höfele für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie für ihre ausgezeichnete Betreuung und fachliche Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Ich hätte mir keine bessere Betreuung für meine Dissertation vorstellen können.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Matthias Braunisch bedanken, der sich bereit erklärt hat, das Mentorat zu übernehmen. Seine fachliche Kompetenz, sein Engagement und seine stets hilfsbereite Art haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank für die Hilfe bei der Statistik und der Erstellung der Grafiken.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Dr. Korbinian Riedhammer und Herrn Dr. Matias Wagner bedanken für ihre wertvollen Beiträge, ihre fachliche Expertise und ihre ständige Bereitschaft, ihr umfangreiches Wissen zu teilen. Ihre Unterstützung hat mir geholfen, die Komplexität des Themas besser zu verstehen.

Dankeschön auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, den wertvollen Austausch und die Hilfsbereitschaft.

Schließlich danke ich meinen Eltern, Irmgard Großwinkelman und Bernhard Leimbruckner, sowie meinem Freund Max Löloff für die unermüdliche moralische Unterstützung. Ihre Ermutigung, Geduld und Rücksichtnahme waren für mich während meines gesamten Studiums sowie der Arbeit an dieser Dissertation von unschätzbarem Wert. Ohne sie wäre dieser Meilenstein nicht möglich gewesen.