UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Atypisches HUS und Genetik

Gesa Schalk / Kinderspital Zürich

aHUS-Patiententag / Bonn / 20.05.2017

Warum dieser Vortrag auf dem Patiententag?

Man weiss heute, dass die genetische Ursache erhebliche Unterschiede in Hinsicht auf Prognose und Therapie hat

Übersicht

Mutation oder genetische Veränderung: 60-70%

- Monogene Mutationen
- Kombination von mehreren Genmutationen, oft vergesellschaftet mit Umweltfaktoren
  - Insbesondere bei Komplementdefekten

Der Verlauf und das Outcome der Erkrankung werden durch das Gen beeinflusst, in dem pathogene Varianten auftreten.

Monogene Ursachen

CobalaminC-Defekt (Vit.B12-Metabolismus, MMACHC-Gen)

DGKe-Mangel-assoz. HUS (DGKE-Gen)

Komplement-Gene

Polygene Ursachen

Am häufigsten sporadisch trotz der gleichen pathogenen Variante bei gesundem Elternteil

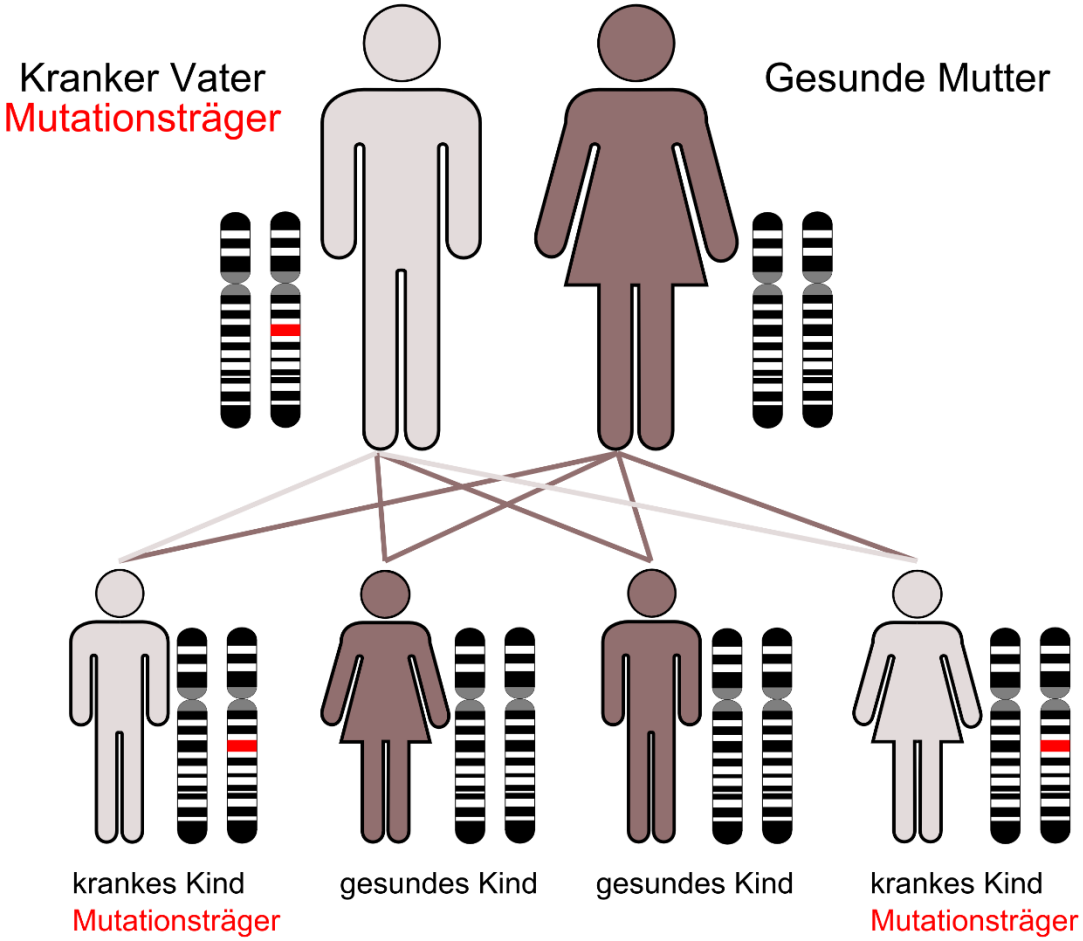
Variante prädisponiert mehr, als die Krankheit zu verursachen

Mehrere Varianten sind echte Risikofaktoren (ggf. mit schwächeren klinischen und pathologischen Merkmalen als Fälle mit echten pathogenen Varianten)

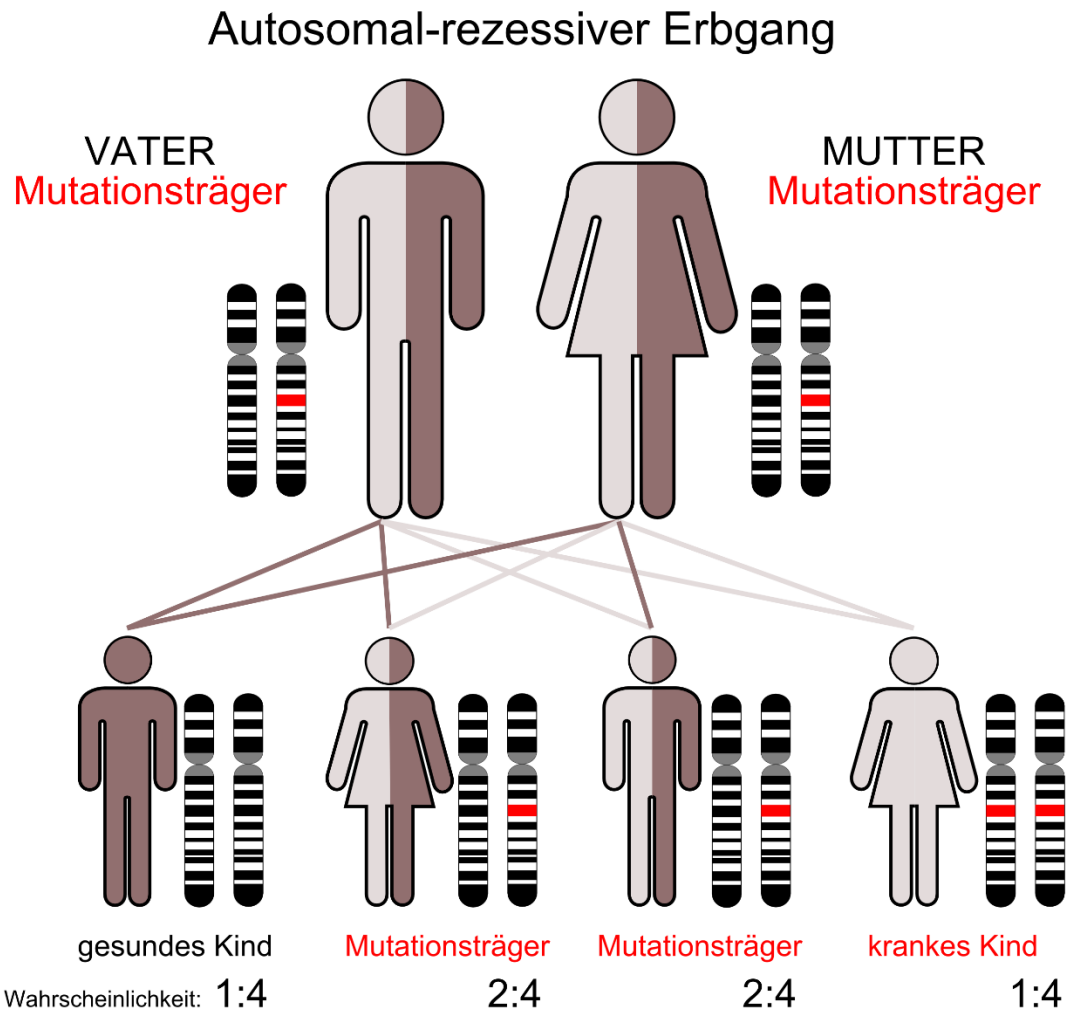
Gründe unklar

Vererbung

Autosomal-dominanter Erbgang



Vererbung


Autosomal-rezessiver Erbgang
VATER
Mutationsträger
MUTTER
Mutationsträger
gesundes Kind
Mutationsträger
Mutationsträger
krankes Kind
Wahrscheinlichkeit: 1:4
2:4
2:4
1:4

Zusammenspiel der Faktoren

Genetische Faktoren wirken prädisponierend, indem sie vermutlich die Regulationsfähigkeit des Komplementsystems herabsetzen.

Neben den Mutationen sind auch einige genetische Polymorphismen bekannt, die mit einem erhöhten Risiko für aHUS assoziiert sind und die Schwelle zum Ausbruch der Erkrankung senken können.

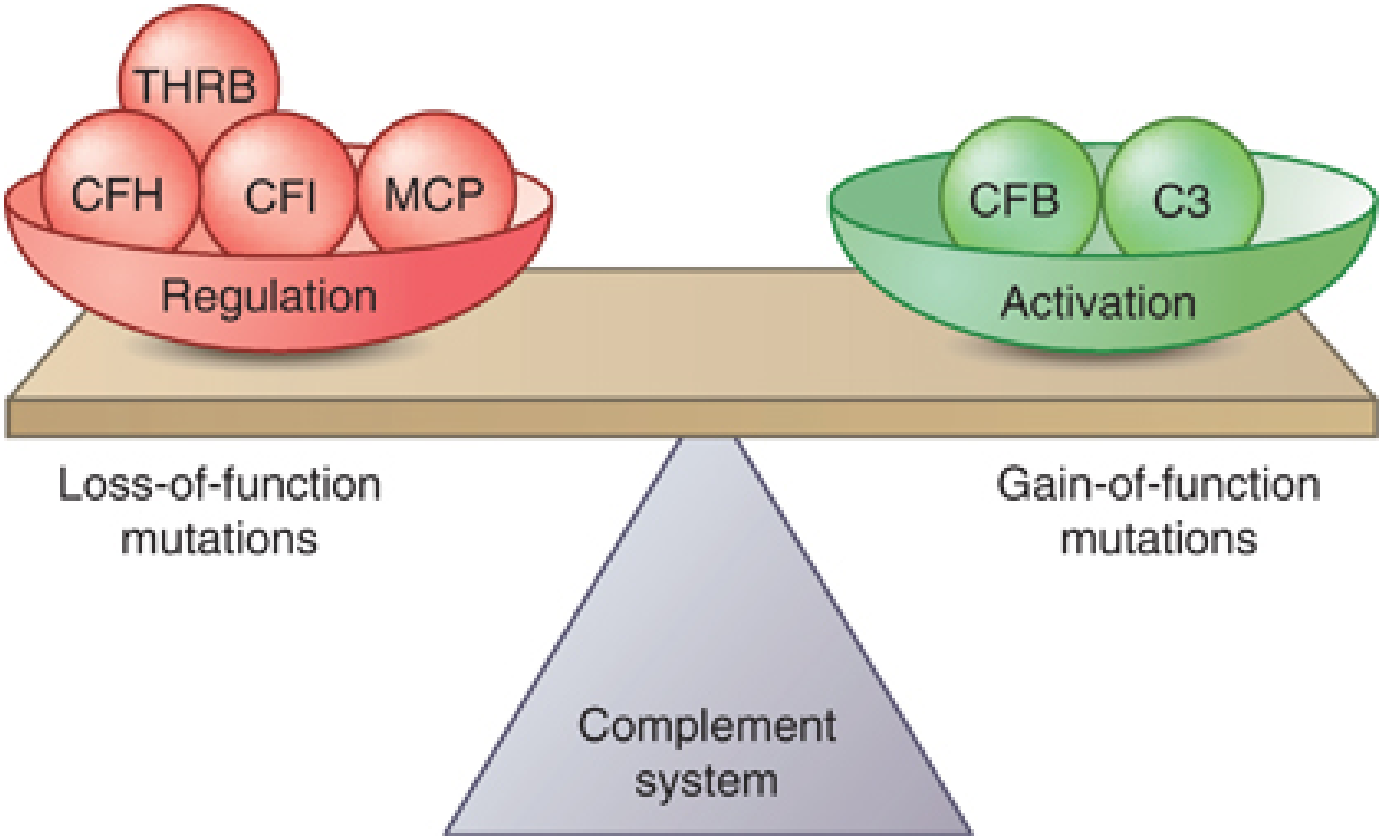
Beim gesunden Menschen können durch die Vielzahl an Komplementregulatoren Beeinträchtigungen einzelner kompensiert werden. Erst in Situationen starker Komplementaktivierung, in denen eine effektive Regulierung für den Schutz körpereigenen Gewebes unabdingbar ist, kommen diese Defekte dann zum Tragen.

Vererbung beim aHUS – Penetranz

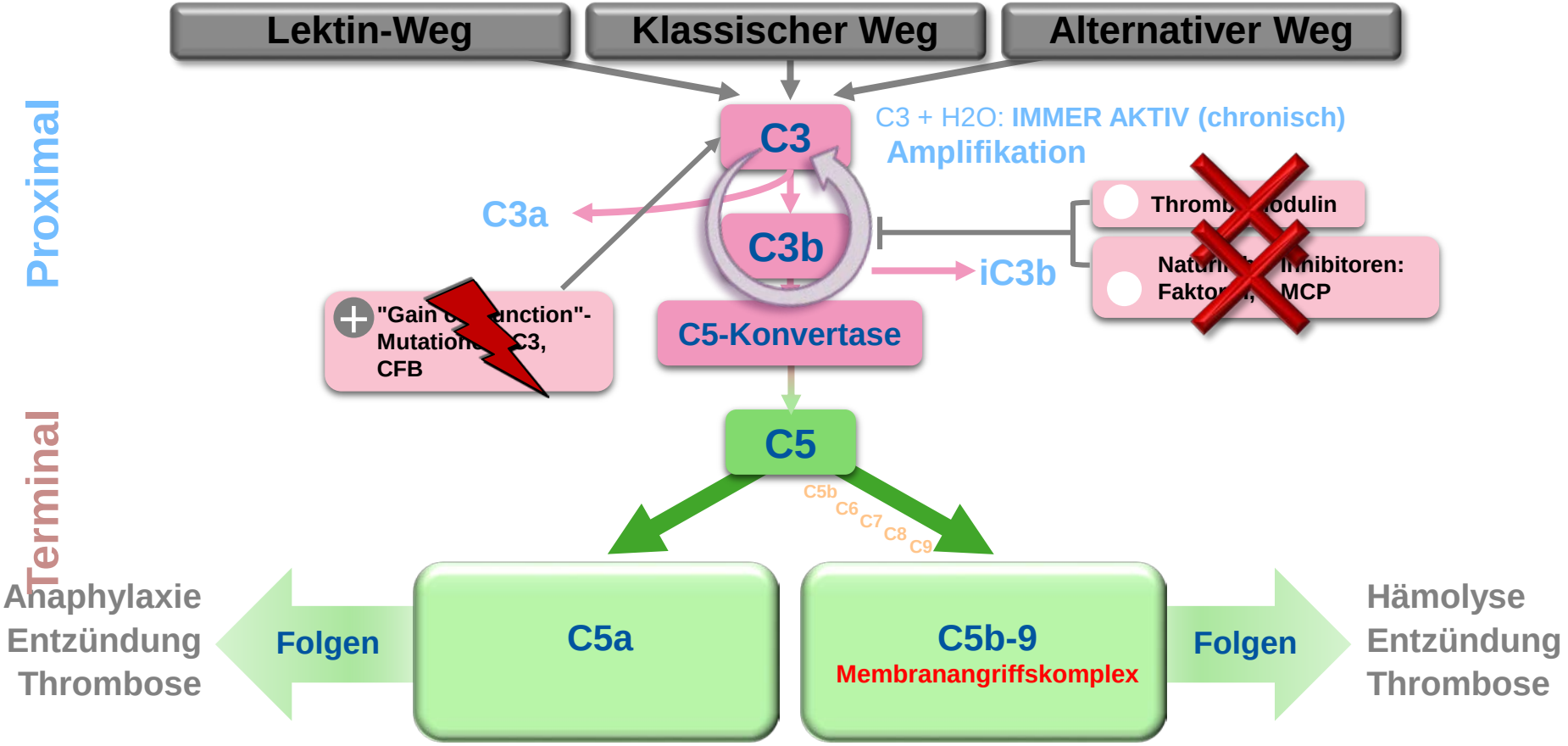
Zusätzliche genetische und ökologische Faktoren tragen zur Krankheitsentwicklung bei betroffenen Personen mit Varianten in diesen Genen bei.

Je nach Mutation lässt sich eine bestimmte Penetranz voraussagen.

Defekte Komplementregulation in den regulatorischen Proteinen



Chronische, unkontrollierte Komplementaktivierung

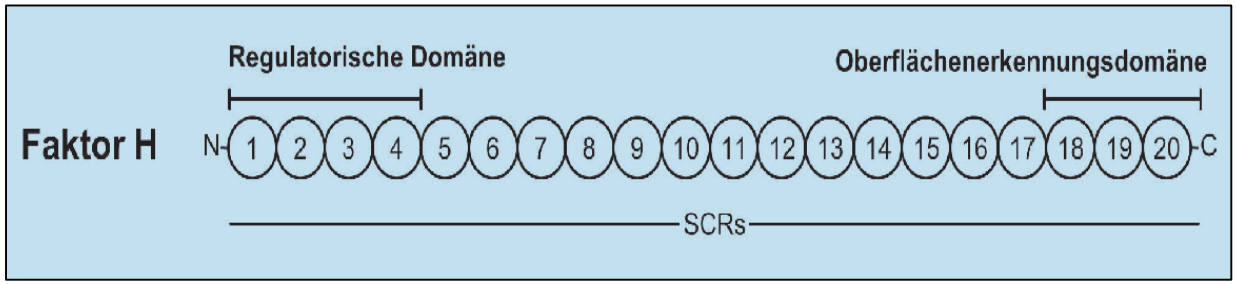


Mutationen in Komplementregulatoren (Funktionsverlust)

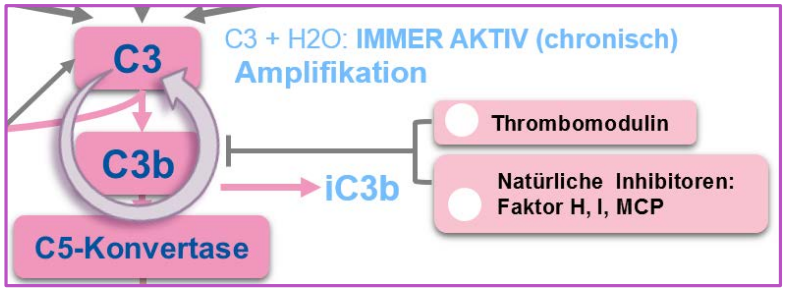
- Faktor H
- Faktor I
- MCP (CD46)
- Thrombomodulin

Faktor H

betroffenes Genprodukt	Protein-vorkommen	Proteinfunktion im Komplementsystem		Häufigkeit von Mutationen bei aHUS	Charakteristika der Mutationen	Klinik
Faktor H	sezernierte Proteine	Komplement-regulatoren	Kofaktor für den Ab-bau von C3b durch Faktor I, beschleu-nigt den Zerfall der C3-Konvertase C3bBb	20–30 %	häufig im C-Terminus (Oberflächenbindung beeinträchtigt)	ungünstige Prognose

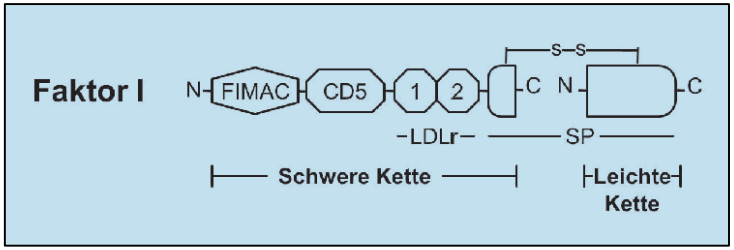


Beginn frühe Kindheit: 70%, Erwachsene: 30%
Hohe Rezidivrate
Nierenversagen oder Tod: 60-80%
Penetranz: 48%

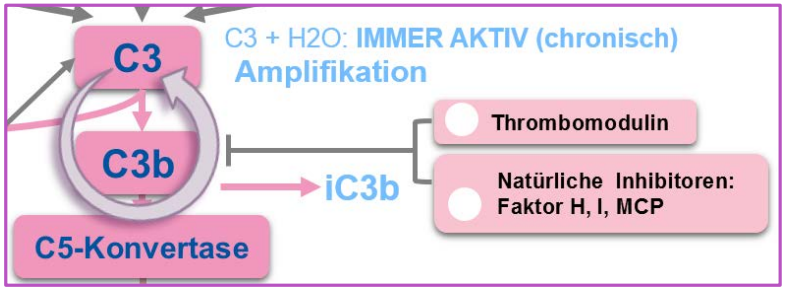


Faktor I

betroffenes Genprodukt	Protein-vorkommen	Proteinfunktion im Komplementsystem		Häufigkeit von Mutationen bei aHUS	Charakteristika der Mutationen	Klinik
Faktor I	Sezernierte Proteine	Komplement-regulatoren	beschleunigt in Anwesenheit von Kofaktoren die Zersetzung von C3b und C4b in seine Fragmente	4–12 %	häufig niedrige Plasmalevel	Kombinationen mit anderen Mutationen erschweren den Verlauf

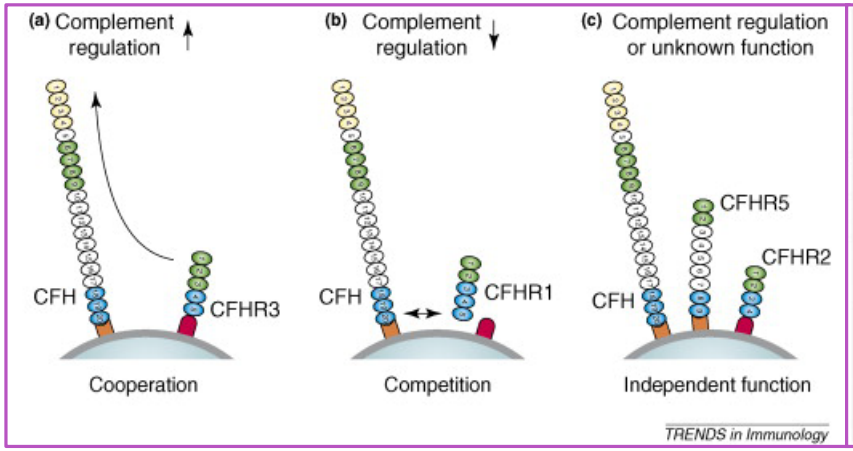


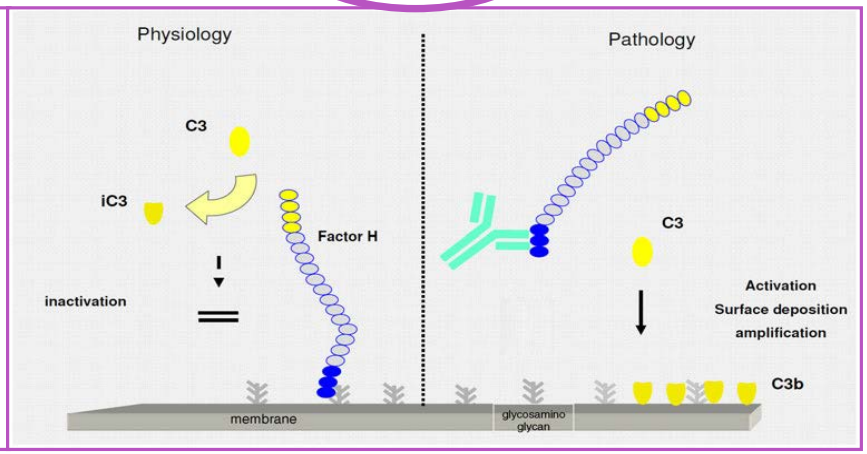
Beginn in Kindheit: 50%
Dauerhaftes Nierenversagen: 50-60%
Kombination mit anderen Mutationen: 25%
Penetranz: 50%



CFHR1/CFHR3
DEAP-HUS *(Deficiency of CFHR proteins and CFH autoantibody-positive HUS)*

betroffenes Genprodukt	Protein-vorkommen	Proteinfunktion im Komplementsystem		Häufigkeit von Mutationen bei aHUS	Charakteristika der Mutationen	Klinik
CFHR1 CFHR3	Sezernierte Proteine	Komplement-regulatoren	Inhibitor der C5-Konvertase	10–15 % (Sonderform DEAP-HUS)	homozygote Deletionen, hauptsächlich in Verbindung mit Faktor-H-Autoantikörpern	in Verbindung mit Faktor-H-Antikörpern gutes Ansprechen auf Immunsuppression



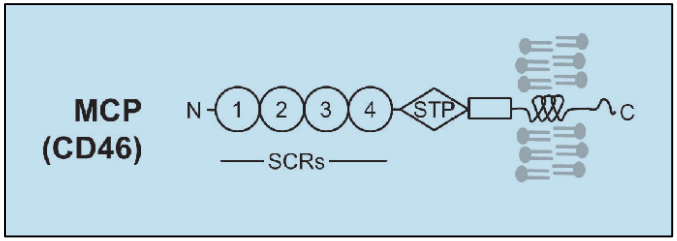


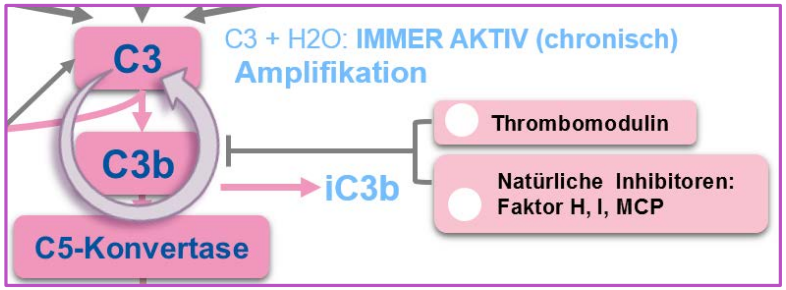
Vorkommen: 5-10% der kaukasischen Bevölkerung

Krankheitsbeginn: Alter 4-17 Jahre

Membrancofaktorprotein (MCP, CD46)

betroffenes Genprodukt	Protein-vorkommen	Proteinfunktion im Komplementsystem		Häufigkeit von Mutationen bei aHUS	Charakteristika der Mutationen	Klinik
MCP	membranstän-diges Protein	Komplement-regulatoren	Kofaktor für den Abbau von C3b und C4b durch Faktor I	5–15 %	häufig verminderte Expression	häufig rekurrierende, jedoch milde Verlaufs-form, gute Prognose nach Nierentransplan-tationen

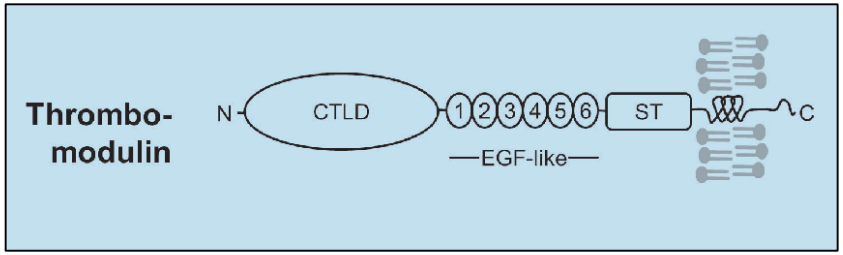




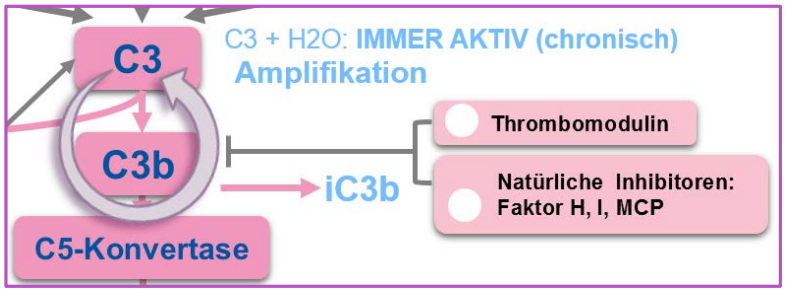
Auftreten meist in Kindheit
Komplette Remission: 80%
Penetranz: 53%
Kombination mit anderen Mutationen: 50% Nierenversagen

Thrombomodulin

betroffenes Genprodukt	Protein-vorkommen	Proteinfunktion im Komplementsystem		Häufigkeit von Mutationen bei aHUS	Charakteristika der Mutationen	Klinik
Thrombo-modulin	membranstän-diges Protein, lösliche Form bekannt	Komplement-regulatoren	verstärkt den Abbau von C3b in Anwe-senheit von Faktor I und Faktor H	3–5 %	verminderte komple-mentmodulatorische Funktion	



Höhere Rezidivrate als MCP
Beginn in Kindheit: 90%
Dauerhaftes Nierenversagen: >50%
Penetranz: 64%

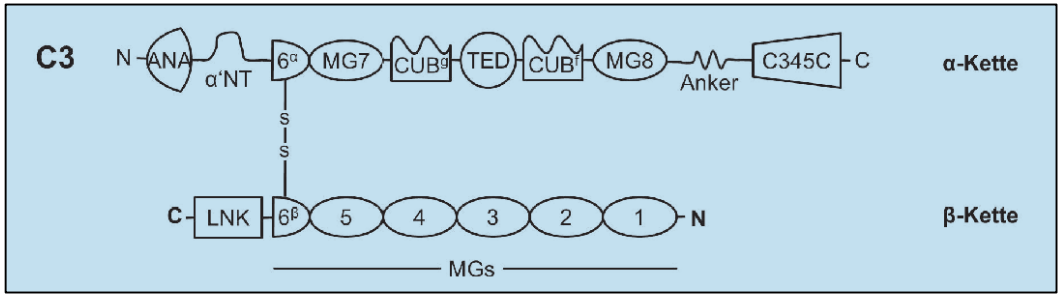


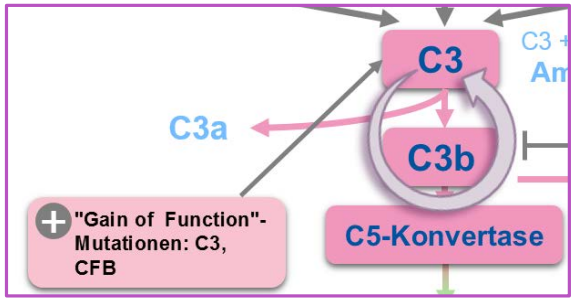
Mutationen in Komponenten der C3-Konvertase (Funktionsgewinn)

- C3
- Faktor B

C3

betroffenes Genprodukt	Protein-vorkommen	Proteinfunktion im Komplementsystem		Häufigkeit von Mutationen bei aHUS	Charakteristika der Mutationen	Klinik
C3	sezernierte Proteine	C3- und C5-Konvertase des alternativen Komplementweges	zentrales Protein des Komplementsystems, aktives Fragment C3b Bestandteil der C3- und C5-Konvertase des alternativen Komplementweges	2–10 %	Resistenz gegenüber Regulatoren, erhöhte Affinität gegenüber Faktor B	

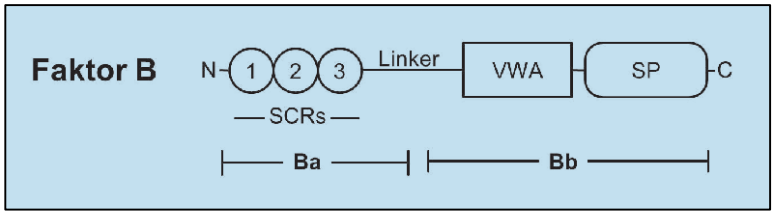


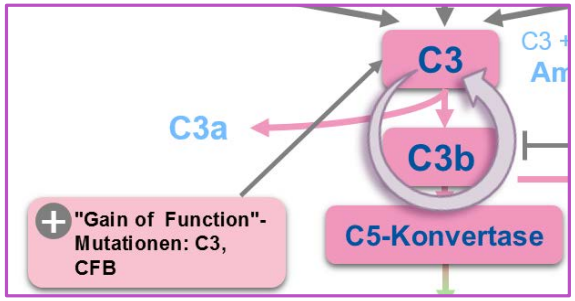


Beginn in Kindheit: 50%
Dauerhaftes Nierenversagen: >60%
Penetranz: 56%

Faktor B

betroffenes Genprodukt	Protein-vorkommen	Proteinfunktion im Komplementsystem		Häufigkeit von Mutationen bei aHUS	Charakteristika der Mutationen	Klinik
Faktor B	Sezernierte Proteine	C3- und C5-Konvertase des alternativen Komplementweges	aktives Fragment Bb Bestandteil der C3- und C5-Konvertase des alternativen Komplementweges	1–3 %	erhöhte Konvertasebildung und -stabilität	





Kindheit und Erwachsenenalter
Intrafamiliäre Variabilität
Dauerhaftes Nierenversagen: 70%

Vererbungsmodus

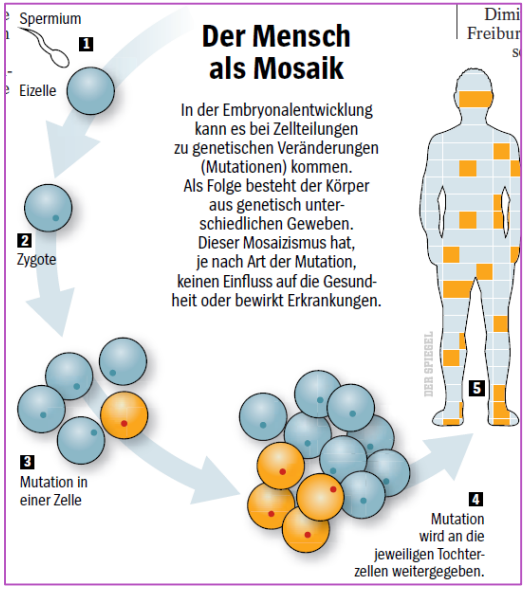
Autosomal-dominant:

C3, MCP, CFB, CFH mit unvollständiger Penetranz

Autosomal-rezessiv:

DGKE, CFHR-Proteine

Autosomal-dominant

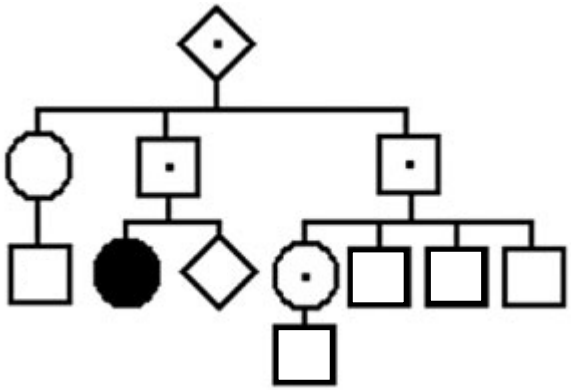


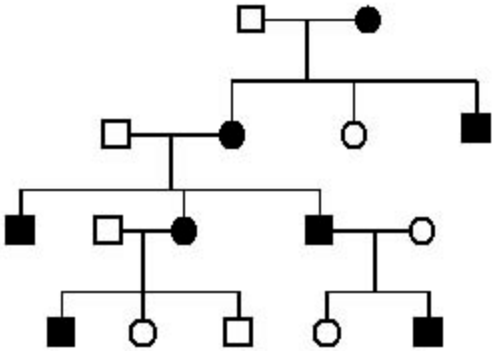
Meist von einem Elternteil vererbt

In wenigen Fällen «de novo» oder Mosaik

Mehrheit der betroffenen Elternteile sind symptomlos, meist nur ein Fall pro Familie erkrankt → Stichwort Penetranz

Selbst wenn die Mutation bei Geschwisterkindern vorliegt, ist eine Erkrankung und die Schwere nicht vorhersagbar.





Evaluation von Verwandten

Genetische Beratung sollte Verwandten betroffener Patienten angeboten werden.

Die Prüfung von Familienmitgliedern muss mit Vorsicht erfolgen, da die Anwesenheit der familienspezifischen pathogenen Varianten eher prädisponiert als ursächlich ist und somit nur einer von mehreren Risikofaktoren für die Entwicklung von aHUS ist.

Vorhersagen, die auf einem einzigen Risikofaktor bei nicht betroffenen Personen beruhen, sind unzuverlässig (siehe Penetranz). Daher kann das Risiko für eine bestimmte Person nicht quantifiziert werden.

UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Gesa Schalk / Kinderspital Zürich

aHUS-Patiententag / Bonn / 20.05.2017