

Reikwijdte en betekenis van ciliopathieën in de pediatrie

H.H. Arts, N.V.A.M. Knoers

Samenvatting

Ciliopathieën zijn aandoeningen die veroorzaakt worden door verstoringen van het cilium. Vroeger werd gedacht dat dit organel niet meer was dan een onbeduidend evolutionair overblijfsel. Tegenwoordig weten we wel beter: cilia zijn van groot belang voor vorm en functie van talloze organen en weefsels. Aanvankelijk werd bekend dat verstoring van cilia resulteert in polycysteuze nierziekte, maar inmiddels is duidelijk dat het ciliaire ziektespectrum veel breder is en ook kan leiden tot verstandelijke beperkingen, skeletdysplasieën, leverfibrose, blindheid en ectodermale afwijkingen. Deze review geeft inzichten in de genetische oorzaken die de afgelopen jaren voor een aantal ciliopathieën zijn geïdentificeerd. Daarbij wordt met name gefocust op aandoeningen waarbij nierfalen een van de kenmerken is. Verder wordt toegelicht hoe de mogelijkheden voor genoomdiagnostiek aan het veranderen zijn en wat het belang is van het stellen van een genetische diagnose voor patiënten en hun families in het kader van management, erfelijkheidsadviseering en de ontwikkeling van op de persoon toegespitste therapieën.

Van centrosoom naar cilium

Het cilium is een organel dat omgeven door een celmembran uitsteekt vanuit het celoppervlak en voorkomt in bijna alle cellen van het menselijk lichaam. Het cilium ziet eruit als een antenne en zo functioneert het ook (figuur 1).¹ Extracellulaire signalen worden opgepikt en doorgegeven aan de cel, zodat de cel daarop kan reageren. Cilia worden gevormd wanneer cellen na deling in een rustfase komen. Het proces van de ciliogenese begint met het verankeren van het centrosoom aan het plasmamembraan. Uit een van de twee centriolen van het centrosoom, het celorganel waaruit gedurende de celdeling microtubuli verankeren om de chromosomen te verdelen, groeit dan het cilium.

Er zijn twee soorten cilia: beweeglijke cilia, die bijvoorbeeld in de luchtwegen zorgen voor verwijdering van slijm, en niet-beweeglijke cilia die functioneren als cellulaire antennes en centraal staan in deze review. Omdat het cilium afgescheiden is van de rest van de cel en er in het

cilium geen eiwitsynthese plaatsvindt is het belangrijk dat eiwitten naar de juiste plaats worden vervoerd door middel van het zogenoemde intraflagellaire transport (IFT). Dit transport vindt plaats van de ciliaire basis omhoog naar de top van het cilium (anterograad transport) en weer terug (retrograad transport). IFT is niet alleen van belang voor de aanleg en het onderhoud van cilia, dit proces is ook noodzakelijk voor het verwerken van signalen uit belangrijke signaleringscascades (zoals Wnt-, Hh- en Hippo-signalering). Op deze wijze zijn cilia essentieel voor de embryonale ontwikkeling en later voor het onderhoud van de organen.

Wat zijn ciliopathieën?

Ciliopathieën zijn erfelijke aandoeningen die ontstaan door structurele of functionele defecten in het cilium. Patiënten bij wie zulke stoornissen voorkomen, hebben mutaties in genen die coderen voor belangrijke onderdelen van het cilium of de centriolen. Sinds het eind van de vorige eeuw tot aan vandaag is er een groot aantal ciliopathieën gedefinieerd. De fenotypische kenmerken (onder andere cystenieren, leverfibrose, verstandelijke beperking, verkorte botten, polydactylie en blindheid) en de genetica van deze groep van aandoeningen overlapt sterk.² Deze review gaat met name over ciliopathieën die zich meestal presenteren op de kinderleeftijd en die veroorzaakt worden door verstoringen van onbeweeglijke cilia, zoals autosomaal recessieve polycysteuze nierziekte (ARPKD), nefronofse, het Joubert-syndroom, cranio-ectodermale dysplasie (CED, ook bekend als het Sensenbrenner-syndroom) en het Jeune-syndroom.

Hoe vaak komen ciliaire stoornissen voor?

De meest voorkomende ciliaire stoornis van de nieren is ADPKD, de autosomaal dominante vorm van erfelijke cystenieren. Deze aandoening komt voor bij 1 op de 1000 individuen. Ernstiger, en minder frequent, is ARPKD, een recessieve

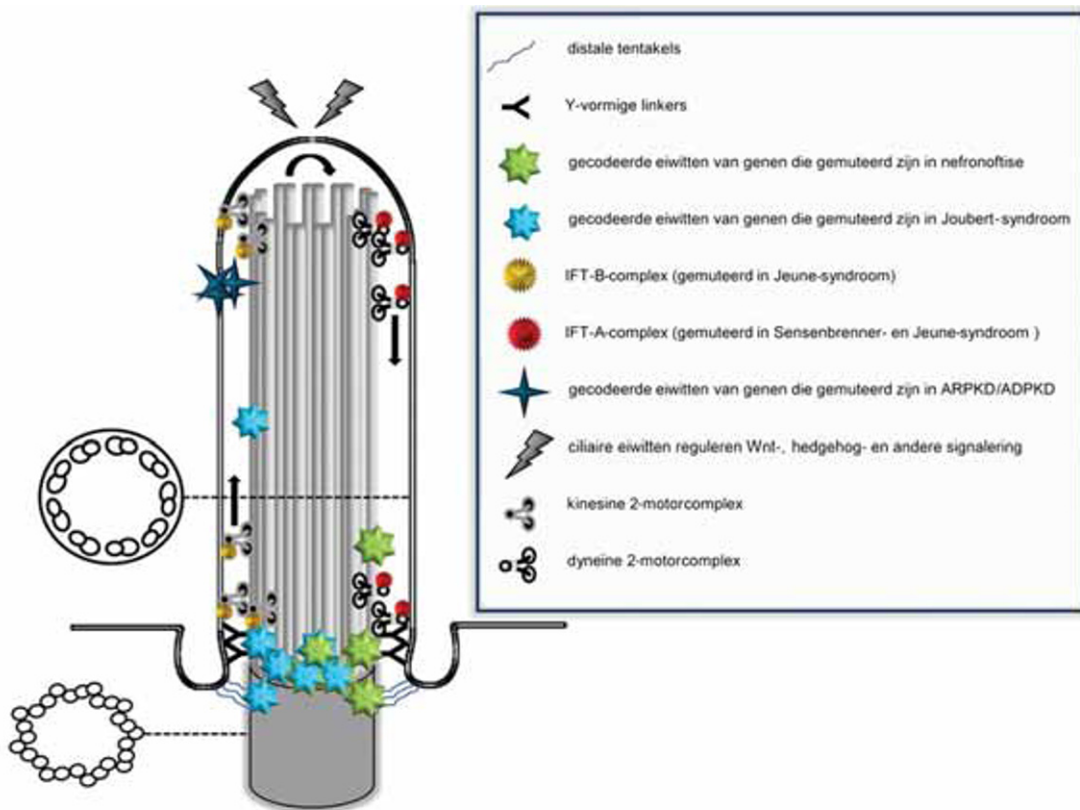
vorm van PKD. Deze stoornis komt voor bij 1 op de 10.000 individuen. Overige ciliaire stoornissen zijn bijzonder zeldzaam. Desalniettemin vormen ze samen een significante groep van aandoeningen die zich in de pediatrie kunnen presenteren en een hoge morbiditeit en mortaliteit kunnen hebben. Chronisch falen van lever en nieren, aangeboren hartafwijkingen en terugkerende respiratoire infecties zijn belangrijke oorzaken van frequente en/of langdurige opname van patiënten in het ziekenhuis.

Meeste ciliopathieën kenmerken zich door klinische heterogeniteit

Een opvallend kenmerk van de ciliopathieën is de klinische heterogeniteit, namelijk dat muta-

ties in één gen kunnen leiden tot verschillende fenotypen. Mutaties in het CEP290-gen kunnen bijvoorbeeld beelden veroorzaken die variëren van geïsoleerde blindheid tot het perinataal letale Meckel-Gruber-syndroom dat getypeerd wordt door neuralebuisdefecten (encephalocoele), dysplastische nieren met cysten, polydactylie, leverafwijkingen, pulmonaire hypoplasie en oligohydramnion. Het is typisch dat er in genen die gemuteerd zijn in het relatief mildere Joubert-syndroom (kliniek in detail beschreven verderop in dit artikel) ook vaak defecten worden gevonden in patiënten met het Meckel-Gruber-syndroom, en dat verstoringen in genen die coderen voor IFT-eiwitten, kunnen leiden tot fenotypen die variëren van geïsoleerde nefronoftise of reti-

Figuur 1: Schematische presentatie van een cilium. Het cilium is een haarvormig organel dat door membraan omgeven is en uit een van twee centriolen groeit. Het betreffende centriool dat de basis van het cilium vormt, wordt ook wel aangeduid als basaallichaam. Het ciliaire skelet wordt gevormd door een ring van microtubuli bestaande uit negen dupletten. Nabij het basaallichaam wordt er met Y-vormige vezels een afscheiding gevormd tussen het ciliaire compartiment en de rest van de cel. Dit is de transitiezone waarin eiwitten worden gefilterd naar en van het cilium. Eiwittransport vindt plaats door middel van intraflagellair transport (IFT) dat over de microtubuli plaatsvindt. Vanuit de transitiezone worden eiwitten naar de ciliaire top en terug vervoerd door middel van intraflagellair transport (IFT). Eiwitten worden naar de ciliaire top vervoerd door een eiwitcomplex van IFT-B-eiwitten aangedreven door een motor die over de microtubuli wandelt, terwijl de weg omlaag wordt gereguleerd door het IFT-A-eiwitcomplex en een ander motorcomplex. Dit proces is van belang voor de bouw van het cilium en voor zijn signaleringsfunctie.



nitis pigmentosa tot complexere beelden uiteenlopend van CED en Jeune-syndroom tot ernstige, perinataal letale korte rib-polydactylie-achtige beelden.³ Men denkt dat de uitkomst van het fenotype op twee manieren wordt beïnvloed. Allereerst door de ernst van de primaire mutaties, waarbij missense mutaties wellicht minder versturende effecten hebben op het fenotype dan truncerende mutaties. Een andere verklaring is dat variaties in andere genen een modificerende werking kunnen bewerkstelligen.

Welke patiënten komt de kinderarts tegen?

Het ciliopathiespectrum is breed en loopt van ernstige en complexe perinataal letale aandoeningen zoals het Meckel-Gruber-syndroom (met belangrijkste kenmerk neuralebuisafwijkingen) en de korte rib-polydactylie-syndromen tot ADPKD die zich meestal, maar niet altijd, pas na de kindertijd ontwikkelt.² Ciliopathieën die verder vaak in de pediatrie gezien worden, zijn het Bardet-Biedl-syndroom (obesitas, blindheid, polydactylie, niercysten, verstandelijke beperking, hypogonadisme), *Jeune asphyxiating thoracic dystrophy* (smalle thorax, korte ledematen en vingers), het *orofaciodigital syndrome* (polydactylie, gespleten lip of gehemelte, gebitsafwijkingen), het Ellis-Van Creveld-syndroom (hartafwijkingen, korte ledematen en ribben, polydactylie, ectodermale afwijkingen), alsmede nefronoftise, ARPKD, Joubert-syndroom, Sensenbrenner-syndroom (cranio-ectodermale dysplasie) en Jeune-syndroom die hieronder in meer detail beschreven worden.

ARPKD

De autosomaal recessieve polycysteuze nierziekte (*autosomal recessive polycystic kidney disease*; ARPKD) is een ernstige recessief erfelijke nierziekte, die in de meeste gevallen resulteert in terminaal nierfalen. De klinische presentatie van ARPKD is variabel.⁴ Tijdens de embryonale ontwikkeling kunnen de nieren zich sterk vergroten. Dit resulteert in een oligohydramnion, dat op zijn beurt de rijping van de longen kan verstoren. De longfunctie kan bij de geboorte dusdanig ontregeld zijn dat kinderen komen te overlijden, wat het geval is in 30-50% van de patiënten. Anderzijds kan ARPKD zich ook later in de kinderjaren openbaren. In ongeveer 50% van de patiënten is er sprake van hepatosplenomegalie en leverfibrose.

Het gen dat gemuteerd is in ARPKD is *PKHD1*. Het daardoor gecodeerde eiwit, dat ook wel bekend is als fibrocystine, vormt een ciliair eiwit-

complex samen met polycystine-1 en -2, die respectievelijk gecodeerd worden door *PKD1* en *PKD2*. Mutaties in de twee laatstgenoemde genen resulteren in ADPKD.

Nefronoftise

Een andere belangrijke recessieve renale aandoening, waarvan wordt gedacht dat defecte cilia een rol spelen in de pathogenese, is nefronoftise (NPHP). Deze nierziekte is de meest voorkomende monogenetische oorzaak van nierfalen in kinderen en jongvolwassenen.² Er zijn drie varianten die refereren aan de leeftijd waarop nierfalen ontstaat: infantiele, juveniele en adolescentie nefronoftise. De juveniele vorm komt het meest voor. In het begin van het ziektebeloop ontstaan er vaak aspecifieke klachten, zoals polyurie en polydipsie, omdat het vermogen van de nieren om urine te concentreren vermindert. Uiteindelijk treedt er in de puberteit veelal eindstadium nierfalen op. Met renale echografie wordt er vaak een verlies van corticomedullaire differentiatie gezien, en soms worden er cysten waargenomen. Typisch voor infantiele nefronoftise is dat de nieren er sterk vergroot uitzien, terwijl bij de andere vormen de grootte niet verschilt van normale nieren of er juist sprake is van gekrompen nieren (later in het ziektebeloop). Karakteristieke histologische afwijkingen in nierbiopten van patiënten met juveniele nefronoftise zijn (figuur 2A):

- verwijding van de tubuli met cystevorming, vooral op de corticomedullaire grens;
- tubulaire desintegratie van het basaalmembran;
- tubulo-interstitiële inflammatie en fibrose.

Nefronoftise kan veroorzaakt worden door mutaties in een flink aantal verschillende genen. Het gen dat het vaakst gemuteerd gevonden wordt, en dat 20% van de patiënten met geïsoleerde nefronoftise verklaart, is *NPHP1*.² In 70-80% van deze patiënten gaat het om een homozygote deletie van 250 kb die zowel *NPHP1* als een naastgelegen gen omvat. Sinds deze ontdekking zijn mutaties in meer dan een dozijn NPHP-genen geïdentificeerd (onder meer *INVS*, *NPHP3*, *NPHP4*, *IQCB1*, *CEP290*, *GLIS2*, *NEK8*, *SDCCAG8*, *ATXN10*, *XPNPEP3*, *CEP164*, *SLC41A1*, *ANKS6* en *WDR19*). In een recente screening van meer dan duizend patiënten met nefronoftise en gerelateerde ciliaire stoornissen bleek dat in 60% van de patiënten geen oorzakelijke mutatie in bekende genen gevonden kon worden,

wat er op wijst dat op dit moment nog niet alle NPHP-genen in kaart gebracht zijn.⁵ In de afgelopen jaren is getracht de functie te begrijpen van de genen die wel gemuteerd gevonden werden. Inmiddels is bekend dat deze genen coderen voor zogenoemde ‘nephrocystine’ eiwitten die vrijwel allemaal in het cilium gelokaliseerd zijn, en dan met name in het basaallichaam en de transitiezone. Veel nephrocystinen interacteren met elkaar en zijn, naast hun filterende functie, van belang voor bouw en behoud van het cilium en voor regulatie van signaleringscascades die in het cilium plaatsvinden. Verstoringen hiervan leiden tot verlies van polariteit en abnormale

proliferatie en differentiatie. Dit heeft in de nier ontwrichting van het epitheel van de tubuli tot gevolg, wat uiteindelijk de vorming van cysten ontketent. Dit is echter niet het hele verhaal. Veel nephrocystinen zijn namelijk niet alleen in het cilium actief, maar ook op andere plaatsen in de cel en in contactpunten tussen afzonderlijke cellen en tussen cellen en matrix. Het beeld omtrent de pathogenese van nefronoftose is daarom nog lang niet volledig.

Joubert-syndroom

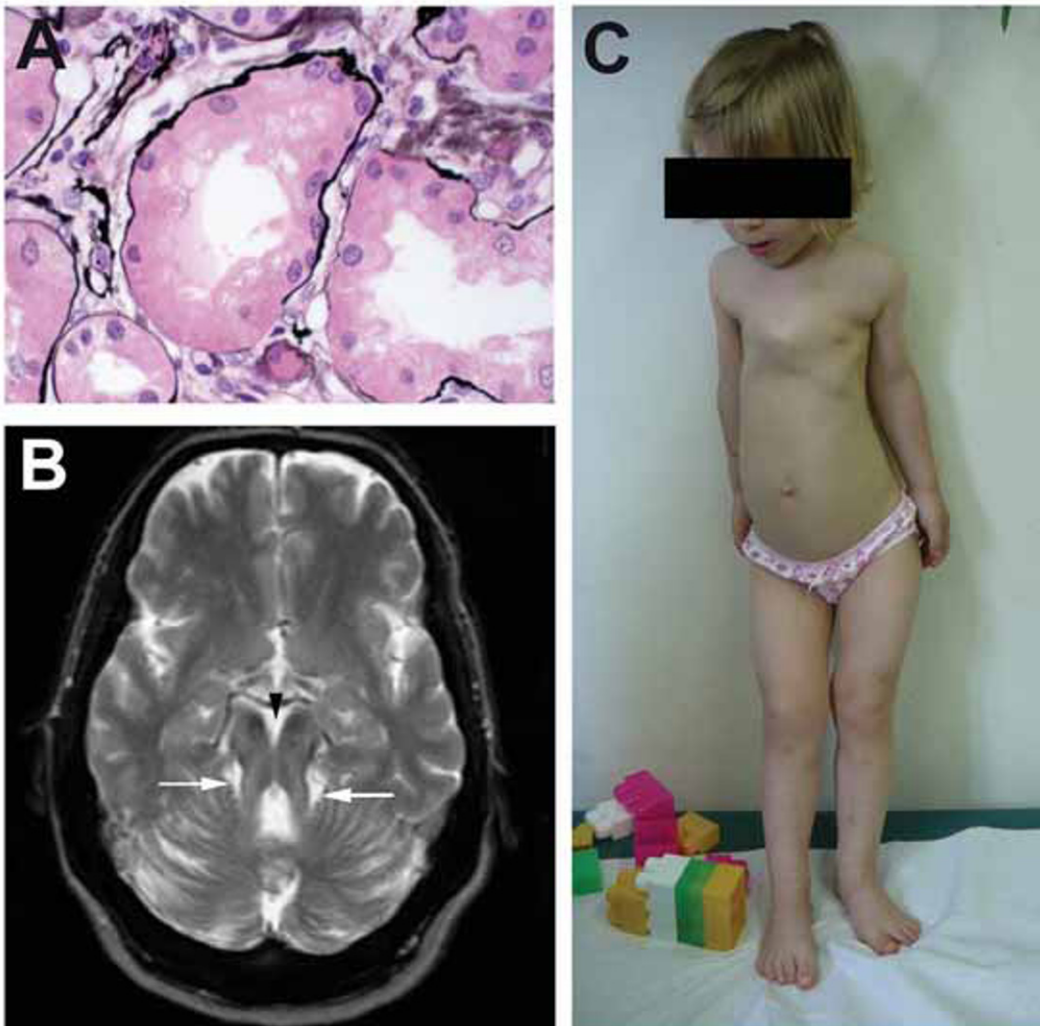
Het Joubert-syndroom werd in 1969 voor het eerst beschreven door Marie Joubert, en is een

Figuur 2:

A. Nierbuisjes met een verdikt en irregulair basaalmembraan, kenmerkend voor nefronoftose, in een zilverkleuring gecombineerd met hematoxyline-eosine.

B. Een hersenscan van een patiënt met Joubert-syndroom. De pijlen wijzen op de karakteristieke ‘molar tooth sign’.

C. Meisje met Jeune-syndroom. Kenmerkend zijn de nauwe thorax, afwijkende borst en verkorte ledematen.



neurologische aandoening die wordt gekarakteriseerd door afwijkingen van het cerebellum en hersenstam.⁶ Deze afwijkingen kunnen met een CT- of MRI-scan van de hersenen als het zogenoemde 'molar tooth sign' gediagnosticeerd worden (figuur 2B). De kinderarts kan een kind al bij de geboorte van Joubert-syndroom verdenken vanwege hypotonie in combinatie met een verstoord ademhalingspatroon (apnoe en tachypnoe) en schokkerige oogbewegingen (oculomotorische apraxie, nystagmus en strabismus). De psychomotorische ontwikkeling van een kind met Joubert-syndroom is vertraagd en er is op latere leeftijd vaak een verstandelijke beperking. Ataxie is ook zeer kenmerkend. In Nederland komt het Joubert-syndroom voor bij 1 op 100.000 individuen. Het erft meestal autosomaal recessief over, maar kan ook X-gebonden zijn.

Op dit moment zijn er mutaties in 22 verschillende genen geassocieerd met het Joubert-syndroom: *INPP5E*, *TMEM216*, *AHI1*, *NPHP1*, *CEP290*, *TMEM67*, *RPGRIP1L*, *ARL13B*, *CC2D2A*, *OFD1*, *KIF7*, *TCTN1*, *TMEM237*, *CEP41*, *TMEM138*, *C5ORF42*, *TCTN3*, *ZNF423*, *TMEM231*, *TCTN2*, *PDE6D* en *EXOC8*, waarvan *OFD1* het enige gen is dat op het X-chromosoom ligt. De gecodeerde eiwitten vormen net als en samen met de nefrocystinen eiwitcomplexen die gelokaliseerd zijn in het basaallichaam en/of de transitiezone van het cilium. Met moderne sequencing-technologieën worden in de helft van de Joubert-patiënten mutaties gedetecteerd in bekende genen. Dit wijst erop dat, net zoals bij de geïsoleerde nefronof-tise, de genetische heterogeniteit in het Joubert-syndroom waarschijnlijk groter is dan tot dusver bekend, dat wil zeggen dat de verwachting is dat nog niet alle Joubert-geassocieerde genen geïdentificeerd zijn. Naast neurologische afwijkingen ontwikkelen patiënten met Joubert-syndroom ook vaak nefronof-tise, blindheid en/of leverfibrose. Van patiënten met leverafwijkingen heeft 80% mutaties in *TMEM67* en 50% van patiënten met oog- en nierafwijkingen heeft *CEP290*-mutaties, terwijl Joubert-patiënten met geïsoleerd nierfalen meestal mutaties hebben in *NPHP1*, *RPGRIP1L* of *TMEM237*. Mutaties in *AHI1* komen veel voor in patiënten met blindheid.

Sensenbrenner-syndroom

Het Sensenbrenner-syndroom, ook wel cranioectodermale dysplasie genoemd, werd in 1975 voor het eerst beschreven en heeft vele karakteristieken. De meest prominente zijn dolichocefalie, pectus excavatum, rizomele ledemaatver-

kortingen en brachydactylie. Typisch zijn ook ectodermale afwijkingen zoals oligodontie (van melk- en/of permanent gebit), misvormingen van tanden (kleine tanden die ver van elkaar af staan en soms gefuseerd zijn), fijn en weinig haar, en cutis laxa en hypermobiele gewrichten.³ Andere kenmerken die vaak voorkomen zijn nefronof-tise, leverfibrose en/of -cirrose, herhaalde luchtweginfecties, congenitale hartafwijkingen (onder andere septumdefecten) en groei- en ontwikkelingsachterstand. De overerving van dit syndroom is autosomaal recessief. Tot op heden zijn er mutaties geïdentificeerd in vier verschillende genen (*IFT122*, *WDR35*, *IFT43* en *WDR19*), die gemeen hebben dat ze alle coderen voor componenten van het IFT-A-complex dat retrograad transport in het cilium reguleert. Er zijn nog veel onduidelijkheden over de levensverwachting voor patiënten met CED, maar feit is dat de morbiditeit hoog is. Van de CED-patiënten met mutaties in genen die voor IFT-A-complexeiwitten coderen, ontwikkelt bijna 90% nefronof-tise, waarbij kinderen al op jonge leeftijd (meestal tussen 2-6 jaar) nierinsufficiëntie ontwikkelen, die nierdialyse of -transplantatie noodzakelijk maakt. Daarnaast kunnen leverfalen, hartafwijkingen en respiratoire infecties (met name in de eerste levensjaren) levensbedreigend zijn.

Jeune-syndroom

De skeletdysplasieën die het Jeune-syndroom kenmerken lijken veel op die van het Sensenbrenner-syndroom.³ Het betreft rizomele ledemaatverkortingen, brachydactylie en een zeer smalle thorax (figuur 2C). Patiënten met Sensenbrenner-syndroom hebben ook vaak een smalle borstkas, maar bij Jeune-syndroom is dit prominenter en leidt het in 60% van de patiënten tot letale respiratoire insufficiëntie en/of moeilijk te behandelen luchtweginfecties. Het eerste levensjaar is kritiek voor patiënten met Jeune-syndroom. Daarna wordt de prognose beter.

In 2007 werd gevonden dat mutaties in *IFT80* kunnen resulteren in het Jeune-syndroom. Dit gen codeert voor een eiwit dat onderdeel is van het IFT-B-complex dat anterograad transport in het cilium accommodeert. Inmiddels is bekend dat mutaties in andere genen die anterograad (*IFT172*) en retrograad transport (*TTC21B*, *IFT140*, *WDR19*, *DYNC2H1* en *WDR34*) reguleren ook gemuteerd kunnen zijn in het Jeune-syndroom. De meest voorkomende oorzaak van Jeune-syndroom is een verstoring van *DYNC2H1*;

mutaties in dit gen worden gevonden in meer dan 30% van de patiënten.^{7,8} *DYNC2H1* codeert voor een van de onderdelen van het dyneïne-motoreiwit dat over de ciliaire microtubuli kan bewegen. Dit motorcomplex is de drijvende kracht voor retrograad transport in het cilium.

Diagnostiek van een ciliaire stoornis

Door genetische inzichten weten we inmiddels dat ciliaire stoornissen vaker voorkomen dan eerder gedacht werd. Waar in de jaren negentig ADPKD voor het eerst geassocieerd werd met ciliaire disfunctie, weten we nu dat er naast ernstig nierlijden ook andere organen aangedaan kunnen zijn en dat ectodermale afwijkingen en skeletdysplasieën ook binnen het spectrum van ciliaire stoornissen vallen. Om de juiste diagnose en prognose te stellen is het van belang om bij verdenking op een ciliaire stoornis een klinisch geneticus te benaderen en genetische screening in gang te zetten. Met name bij een specifieke combinatie van klassieke kenmerken moet gedacht worden aan een ciliopathie: onder andere bij cystenieren, cerebellaire (vermis-)hypoplasie, polydactylie en/of brachydactylie, situs inversus/isomerisme, retinitis pigmentosa, leverfibrose en/of -cysten, encephalocèle, smalle thorax, korte gestalte met disproportioneel verkorte ledematen. Soms kan in de genetische diagnostiek een specifieke gentest gedaan worden. Bij een sterke verdenking op ADPKD kan bijvoorbeeld gekozen worden om *PKD1* en *PKD2* te screenen.

Veel vaker gaat het echter om een meer heterogene aandoening, waarbij mutaties in een aantal verschillende genen onafhankelijk van elkaar kunnen leiden tot eenzelfde fenotype. Dat compliceert de keuze voor een specifieke test aanzienlijk. De ontwikkeling van nieuwe generatie sequencing-technologieën is een oplossing voor dit probleem. In plaats van het screenen van een enkel gen, kan met deze technologie op een snelle en betaalbare manier een (groot) aantal genen tegelijkertijd worden getest. Door een genetische diagnose kan vervolgens worden vastgesteld wat het fenotypische spectrum van afwijkingen zou kunnen zijn. Dit is belangrijk om te bepalen naar welke afwijkingen eventueel nog specifiek moet worden gezocht, welke specialisten bij de behandeling moeten worden betrokken en voor het multidisciplinair opstellen van een gericht behandelplan.

Management van ziekte en symptomen

Het management van een ciliaire stoornis is sterk afhankelijk van het type aandoening. Waar een patiënt met PKD of nefronoftise vooral behandeld wordt door een (kinder)nefroloog, vergt de behandeling van een kind met een complexere aandoening, zoals het Sensenbrennersyndroom, een bredere aanpak, waarbij ook tal van andere specialismen betrokken moeten zijn, zoals chirurgie (correctie craniosynostose, polydactylie, liesbreuk), endocrinologie (groei retardatie), oogheekunde (retinitis pigmentosa), tandheekunde (oligodontie), cardiologie (monitoring en behandeling hartafwijkingen) en kinderneurologie (ontwikkelingsachterstand). Omdat het klinische beeld van een ciliaire stoornis bij de geboorte niet altijd duidelijk is, is het verstandig om een genetische diagnose te verkrijgen en die aan te wenden voor het formuleren van een passende behandeling.

Toekomstperspectieven voor genetische advisering en therapieontwikkeling

De afgelopen jaren zijn sequencing-technologieën van de nieuwe generatie veelvuldig gebruikt in allerlei onderzoeksprojecten voor de identificatie van nieuwe ziektegenen.⁹ Deze technologie wordt op dit moment ook geïmplementeerd in de diagnostiek om de genetische oorzaken van erfelijke ziekten, waaronder ciliaire stoornissen, op een efficiënte wijze vast te stellen. Noemenswaardig is dat wij met een subsidie van de Nierstichting voor het zogenoemde KOUNCIL-project (www.nierstichting.nl/werk/onderzoek/consortia-programma/consortia-2012) een panel ontwikkelen, waarmee in één experiment alle bekende renale ciliopathiegenen nagekeken kunnen worden. Met deze methode wordt mutatie-identificatie voor ciliaire stoornissen vele malen efficiënter en minder duur dan voorheen. Dit betekent voor patiënten en hun familie dat diagnoses en prognoses sneller en beter gesteld kunnen worden en dat ook de mogelijkheden omtrent erfelijkheidsadvies vergroot worden. Bovendien dragen genidentificatie en verbeterde functionele inzichten in de moleculaire mechanismen van renale ciliaire stoornissen bij aan de ontwikkeling van gerichte en gepersonaliseerde therapieën voor deze groep van aandoeningen. In het KOUNCIL-project zullen wij een begin maken met het genereren van behandelingen door een groot aantal medicijnen te screenen in een nefronoftise zebravismodel en gecilieerde patiëntencellen (bij-

voorbeeld fibroblasten gekweekt uit een huid-biopt of melktanden). Op deze manier kunnen medicijnen geïdentificeerd worden die cystevorming remmen en de ciliumfunctie verbeteren. Deze medicijnen zullen vervolgens getest worden in nefronofitische muismodellen om zo te bepalen welke medicijnen het meest kansrijk zijn om de degeneratieve effecten in de nieren van patiënten met renale ciliopathieën te vertragen.

Dankbetuiging en verklaring

Wij danken de betrokken families en H. Kroes, R.A.J. Nijelstein, A. Kutkowska-Kazmierczak en E. Steenbergen voor hun bijdragen aan figuur 2, en de Nierstichting en ZonMW voor ondersteuning van ons onderzoek naar ciliopathieën (Kouncil-consortium project, CPH.18 en Veni-91613008). Wij hebben schriftelijke toestemming verkregen voor het gebruik van de foto's in figuur 2.

Summary

Ciliopathies are a group of disorders that are caused by cilium dysfunction. Until recent years the cilium was considered to be a nonfunctional, evolutionary remnant. This view drastically changed; we now know that this organelle of the cell is critical for proper development and functioning of numerous organs and tissues. Initially it became clear that ciliary disturbance can lead to polycystic kidneys, however, the ciliopathy spectrum appears to be much broader and involves many other features including intellectual disability, skeletal dysplasia, liver fibrosis, blindness and ectodermal dysplasia. This review gives insights into the genetic causes that have been identified for a number of ciliopathies. We thereby focus on those disorders wherein renal failure is at least one of the features. We also discuss how the possibilities for genome diagnostics are changing and why it is important to provide patients with a genetic diagnosis with respect to disease management, genetic counseling and the development of personalized therapies.

Auteurs

Mw. dr. Heleen H. Arts, afdeling Genetica, divisie Genome Research, Radboudumc, Nijmegen. Mw. prof.dr. Nijelstein V.A.M. Knoers, afdeling Medische Genetica, divisie Biomedische Genetica, UMC Utrecht. Correspondentieadres: Prof.dr. Nijelstein V.A.M. Knoers, afdeling Medische Genetica, divisie Biomedische Genetica, UMC Utrecht, v.v.a.knoers@umcutrecht.nl.

Literatuur

- 1 Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011;364:1533-43.
- 2 Arts HH, Knoers NV. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? *Pediatr Nephrol*. 2013;28:863-74.
- 3 Huber C, Cormier-Daire V. Ciliary disorder of the skeleton. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:165-74.
- 4 Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18:339-47.
- 5 Halbritter J, Porath JD, Diaz KA, et al.; GPN Study Group. Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Hum Genet*. 2013;132:865-84.
- 6 Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol*. 2013;12:894-905.
- 7 Schmidts M, Arts HH, Bongers EM, et al. Exome sequencing identifies DYNC2H1 mutations as a common cause of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome) without major polydactyly, renal or retinal involvement. *J Med Genet*. 2013;50:309-23.
- 8 Baujat G, Huber C, El Hokayem J, et al. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families. *J Med Genet*. 2013;50:91-8.
- 9 Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:490-7.