

Genetic approach in the diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract

Katja Jarc Georgiev, Matjaž Kopač,
Sara Bertok

Izvleček

Prirojene nepravilnosti sečil vključujejo širok spekter malformacij, ki so posledica neustreznega embrionalnega razvoja sečil in se pogosto pojavljajo v sklopu sindromov. Čeprav je etiologija prirojenih napak sečil v večini primerov verjetno multifaktorska, je v redkih primerih razvoj nepravilnosti sečil povezan z monogenetskimi ali kromosomskimi vzroki, in sicer s patogenimi različicami v posameznem genu ali kromosomu. Verjetnost genetske etiologije je večja pri kompleksnih kliničnih slikah, kot je obojestranska parenhimska prizadetost ledvic, in ob pozitivni družinski anamnezi prirojenih nepravilnosti sečil in/ali sindromskega stanja. Pri diagnosticiranju prirojenih nepravilnosti sečil vse pogosteje uporabljamo genetske preiskave, ki temeljijo na metodi sekvenciranja naslednje generacije, pri pridruženih razvojnih nepravilnostih več organskih sistemov ter razvojnem zaostanku in/ali dizomorfnih znakih pa tudi molekularno kariotipizacijo.

Ključne besede: prirojene napake sečil, genetsko testiranje, sekvenciranje naslednje generacije.

Abstract

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract represent a wide range of malformations that result from inadequate embryonic development and can often present as part of a syndrome. Although the aetiology of anomalies appears to be multifactorial in the majority of cases, a small proportion can be associated with monogenic or chromosomal variation, such as mutations in a specific gene or chromosome. A higher diagnostic yield of genetic testing is associated with severe anomalies affecting both renal parenchymas, a family history of kidney disease, and the presence of extrarenal features. Next-generation sequencing is increasingly being recognized as an important method in diagnosing congenital anomalies of the kidney and urinary tract. When there are concomitant multiple congenital malformations, development delay and/or dysmorphic features, microarray based genetic testing is advised.

Keywords: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, genetic testing, next-generation sequencing.

Uvod

Prirojene nepravilnosti sečil (*angl.* congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) vključujejo širok spekter malformacij, ki so posledica neustreznega embrionalnega razvoja ledvic in sečil. Klinično se lahko izražajo z različno stopnjo okvare ledvičnega parenhima (npr. agenezija, hipoplazija ledvic ali multicistična displazija ledvic). Lahko gre za nepravilnost v področju zgornjih ali spodnjih sečil, npr. ureteropelvično obstrukcijo, megaureter, vezikoureterni refluks, posteriorno valvulo sečnice (1–3).

CAKUT glede na dostopno literaturo predstavljajo 20–30 % vseh prirojenih malformacij z ocenjeno razširjenostjo 3–6 na 1.000 rojstev (3–5). So vzrok kronične ledvične bolezni pri približno 30 % pediatrične populacije (3, 6, 7). Najpogostejše se pojavljajo izolirano, v približno 25 % pa so povezane z razvojnimi nepravilnostmi drugih organskih sistemov. Nepravilnosti sečil se pojavljajo v sklopu približno 300 sindromov in 35 % vseh kromosomskih nepravilnosti (3, 8).

Genetika prirojenih nepravilnosti sečil

Etiologija razvoja CAKUT je kompleksna in še ni povsem pojasnjena. V večini primerov CAKUT je etiologija multifaktorska z zapleteno interakcijo genov ter okoljskih in epigenetskih dejavnikov (3, 9). V redkih primerih je vzrok razvoja CAKUT prisotnost patogene različice v enem genu, točkovne različice, tj. različice na ravni posameznega nukleotida (*angl.* single nucleotide variants, SNV), manjše insercije in delecije (*angl.* indels) ali patogene različice v številu kopij (*angl.* copy number variation, CNV). SNV so zamenjave enega nukleotida, ki lahko vodijo v nastanek sinonimnih oz. tihih sprememb (spremenjeni kodon kodira isto aminokislino (*angl.* silent variant), nesinonimnih sprememb (spremenjen kodon kodira drugo aminokislino (*angl.* missense variant) ali nesmiselnih sprememb (nastanek prezgodnjega stop

kodona (*angl.* nonsense variant). Če se SNV nahaja v nekodirajočem področju DNK (npr. intronskem zaporedju), lahko vodi v nepravilno izrezovanje intronov (*angl.* splicing variant). Predvsem nesinonimne in nesmiselne spremembe lahko vplivajo na končni proteinski produkt in njegovo funkcijo (10, 15). Pri *indels* gre za vrivanje (insercija) ali izgubo (delecija) manjšega števila nukleotidov (1–49 bp), kar lahko vodi v premik bralnega okvirja (*angl.* frame shift) s spremembo translacije zaporedja DNK med začetnim in končnim kodonom v primerjavi z referenčnim zaporedjem. CNV so skupina strukturnih sprememb, pri katerih se večji odseki DNK (več kot 50 bp) pojavijo v različnem številu kopij kot izgube genetskega materiala (delecije) ali pomnožitve (duplikacije/triplikacije) in lahko vsebujejo več genov oz. alelov (3, 10, 16).

CAKUT kot posledica patogene različice v posameznem genu (SNV, *indels*) se pojavljajo v 10–15 % primerov. Do sedaj je opisanih več kot 50 genov, ki lahko vodijo v nastanek izolirane ali sindromske CAKUT, med njimi so patogene različice največkrat v genih *PAX2*, *HNF1B* in *EYA1* (1, 3). Najpogostejše opisan način dedovanja je avtosomno dominanten, redkeje avtosomno recesiven ali vezan na X-kromosom. Večina patogenih različic nastane *de novo*, tj. ni podedovana od staršev (3, 11). CAKUT kot posledica CNV naj bi se pojavljale v približno 5–10 % primerov CAKUT. Verbitsky s kolegi je v raziskavi, ki je vključevala 2824 bolnikov s CAKUT, ugotavljal, da le 6 lokusov, tj. določenih odsekov ali mest na kromosomu oziroma molekuli DNK, predstavlja večino, kar 65 % primerov CAKUT kot posledice CNV. Najpogostejše so bile opisane CNV – tako delecije kot duplikacije – lokusa 22q11.2 in lokusa 17q12. Dodatno so v raziskavi prikazali, da je tip CNV na šestih lokusih povezan z večjo verjetnostjo razvoja določenega podtipa CAKUT; delecije so bile pogostejše povezane z nepravilnostmi v razvoju ledvic, duplikacije pa z nepravilnostmi v razvoju iztočnega trakta in spodnjih sečil (3, 11, 12, 17, 18).

Fenotipsko izražanje je v obeh skupinah tako znotraj iste družine kot med posa-

mezniki z enako patogeno različico ali CNV različno. Tako se lahko enake patogene različice izražajo kot različni podtipi CAKUT, na primer enaka patogena različica v genu *PAX2*, ki je povezana z razvojem ledvičnega – kolobom sindroma (OMIM:120330), lahko povzroči hipoplazijo/agenezijo ledvic pri enem bolniku, pri drugem pa se izraža kot vezikoureterni refluks. Po drugi strani pa se patogene različice v različnih genih lahko izrazijo kot enak fenotip; na primer, patogene različice v genih *PAX2* in *EYA1* lahko vodijo v razvoj hipoplastične ledvice. Prav tako je med posamezniki z enako različico zunajledvična prizadetost izražena variabilno (t. i. penetranca), kar je stopnja izražanja genotipa, ki je pri CAKUT znižana (3, 5, 13, 14).

Klinično-genetski pristop pri otroku s prirojeno nepravilnostjo sečil

Večino CAKUT (60–85 %) bi lahko diagnosticirali že prenatalno, zlasti če bi ultrazvočni pregled (UZ) sečil opravljen v tretjem trimesečju nosečnosti (19). Preostale primere CAKUT klinično opredelimo ob obravnavi otroka ob obremenilni družinski anamnezi, akutni okužbi sečil, odsotnosti odvajanja urina v prvih 24 urah po rojstvu, zunajledvičnih simptomov ali kasneje v adolescenci oziroma zgodnji odrasli dobi, ob razvoju kronične bolezni ledvic in/ali zgodnjega razvoja arterijske hipertenzije (5, 9, 19). Genetsko obravnava CAKUT se glede na dostopno literaturo svetuje v primeru hujše klinične slike (obojestranska parenhimska prizadetost ledvic s pridruženo anomalijo sečil ali brez nje) ob pozitivni družinski anamnezi in/ali sindromskih simptomih (11), ko so patogene različice (SNV, *indels*, CNV) tudi najpogostejše opredeljene.

Genetsko svetovanje (*angl.* genetic counselling) je proces podpore posamezniku pri razumevanju in prilagajanju na medicinske, psihološke in reproduktivne posledice genetskega vidika bolezni. Proces zajema tolmače-

Primarna bolezen	Okvarjen gen	Fenotip ledvic
renalni kolobom sindrom	PAX2	hipoplazija, VUR
branhio-oto-renalni sndrom (BOR)	EYA1, SIX1, SIX5	enostranska/obojestranska agenezija/displazija, anomalije votlega sistema
Sindrom ledvične ciste in diabetes	HNF1b, TCF2	displazija, hipoplazija
Alagillov sindrom	JAGGED1, NOTCH2	cistična displazija
Bardet-Biedlov sindrom	BBS1	cistična displazija
Beckwith-Wiedemannov sindrom	disregulacija v »imprintingu« v kromosomu 11p15.5	medularna displazija
Fraserjev sindrom	FRAS1, FREM2, GRIP1	agenezija, displazija
Rubinstein-Taybijev sindrom	CREBBP	agenezija, hipoplazija
Townes-Brockov sindrom	SALL1	hipoplazija, displazija, VUR
Zellweggerjev sindrom	PEX1	cistična displazija
Smith-Lemli-Opitzov sindrom	DHCR7	ledvična hipoplazija, ciste, aplazija
Okihiro sindrom	SALL4	enostranska agenezija, VUR, malrotacija, navzkrižna ektopija

TABELA 1. NEKATERE GENETSKE MUTACIJE, POVEZANE Z RAZVOJEM CAKUT (27).

TABLE 1. SOME GENETIC MUTATIONS RELATED TO CAKUT (27).

Legenda: VUR – vezikoureterni refluks.

nje družinske in osebne anamneze za oceno tveganja pojava bolezni ali nje-ne ponovitve, razlago o načinu dedovanja, možnosti testiranja, preventive in zdravljenja ter potekajoče raziskave in svetovanje za sprejemanje informiranih odločitev in prilagajanje na tveganje oziroma bolezen (20). Tako v sklopu genetskega svetovanja glede otroka s CAKUT izrišemo rodovnik, ki obsega vsaj tri generacije, z vprašanji in kliničnim pregledom usmerjenimi v:

- **družinsko anamnezo** (CAKUT ali druge bolezni urogenitalnega trakta pri drugih družinskih članih, prirojene anomalije drugih organskih sistemov, mrtvorojenost, nevropsihiatrične bolezni, konsangvinost);
- **bolezni matere** (npr. sladkorna bolezen in podhranjenost matere, ki sta povezani z manjšim številom nefronov);
- **antenatalno anamnezo** (oploditev z biomedicinsko pomočjo – višja pojavnost CAKUT; pomanjkanje folata/vitamina A; izpostavljenost teratogenom – alkohol, inhibitorji ACE,

alkohol, kokain; prenatalni ultrazvočni pregledi – parenhimske spremembe ledvic, cistične/»svetle« ledvice, oligohidramniji, razširitev votlega sistema (hidronefroza));

- **perinatalno anamnezo** (nizka porodna teža – zmanjšano število nefronov; velik novorojenček za nosečnostno starost/hipoglikemija/makroglosija – Beckwith- Wiedemannov sindrom (OMIM:130650); odvajanje urina v prvih 24 urah);
- **osebno anamnezo** (klinična prezentacija CAKUT, starost ob diagnozi CAKUT, podtip CAKUT – verjetnost genetske etiologije je višja pri parenhimskih okvarah ledvic, enostranska/obojestranska prizadetost – pri genetski etiologiji je pogostejša obojestranska prizadetost);
- **klinični pregled in prizadetost drugih organskih sistemov** – najpogostejše razvojne nepravilnosti srca, oči, kože, senzorinevralna naglušnost, nepravilnosti zunanjšega ušesa, nevrorazvojni simptomi in anomalije udov. V nadaljevanju so oprede-

ljeni pogostejši sindromi, povezani s CAKUT:

- prirojene nepravilnosti srca (konot-runkalne), aplazija timusa, razcep neba/
- in dizmorfni znaki – 22q11.2 mikrolecijski sindrom (OMIM: 611287);
- kolobom mrežnice – renalni kolobom sindrom (OMIM:120330);
- kriptoftalmus in sindaktilija – Fraserjev sindrom (OMIM:219000, 617666, 617667);
- gluhost in nepravilnosti zunanjšega ušesa – branhiootorenalni sindrom (OMIM:113650, 610896);
- **izvidi opravljenih preiskav** (laboratorijske preiskave, radiološke preiskave, funkcijske raziskave, predhodne genetske preiskave, morebitni UZ sečil pri družinskih članih) (5, 8, 11, 19).

Pogosto sledi svetovanje glede možnosti **genetskega testiranja** otroka, pri čemer nas o smiselnosti in izbiri

ustreznega genetskega testa vodi bolnikova klinična slika. Pomembna je razlaga prednosti, omejitev in potencialnih izidov genetskega testiranja, da lahko starši/skrbniki sprejmejo informirano odločitev o testiranju otroka. Predvsem pri uporabi testov, ki temeljijo na metodi sekvenciranja naslednje generacije, je ključno, da poudarimo možnost opredelitve različice z nejasnim pomenom (*angl.* variant of uncertain significance, VUS), tj. različica, katere kliničnega pomena trenutno še ne moremo opredeliti, ali naključne najdbe (*angl.* incidental findings), tj. patogene različice v genu, ki ni povezana s klinično sliko/sindromom, zaradi katere je bil preiskovanec napoten na genetsko testiranje (11). Čeprav vzročnega zdravljenja še ne poznamo, je opredelitev patogene različice za posameznika s CAKUT in njegovo družino pomembna, saj postavimo konkretno diagnozo in opredelimo vzrok posameznikovih težav ter opustimo izvajanje dodatnih diagnostičnih preiskav. Poleg tega opredelitev patogene različice omogoča bolj ustrezno in ciljano medicinsko obravnavo (iskanje zunajledvičnih simptomov, aktivno ciljno spremljanje (npr. patogene različice v genu *HNF1B* je povezana z večjim tveganjem razvoja sladkorne bolezni, različice v genu *EYA1* pa z motnjo sluha). Specifična diagnoza omogoči genetsko svetovanje in oceno tveganja za ponovitev težav pri sorojcih ali v širši družini ter v primeru presaditve ledvice sorodnika, potencialnega dajalca. S ciljno genetsko preiskavo izključimo prisotnost iste patogene različice kot pri bolniku (11, 21).

Pri diagnosticiranju CAKUT najpogosteje omenjamo dve skupini testov: i) tese, ki temeljijo na metodi sekvenciranja naslednje generacije, in ii) teste za odkrivanje CNV.

Sekvenciranje naslednje generacije (*angl.* next generation sequencing, NGS) je visoko zmogljiva tehnologija, ki omogoča hkratno določanje nukleotidnega zaporedja (sekvenciranja) več segmentov DNK v vzorcu, ki jih primerjamo z referenčnim genomom. NGS lahko uporabljamo za določitev

nukleotidnega zaporedja celotne DNA – genoma (*angl.* whole genome sequencing, WGS) ali soza sekvenciranje izolirani le posamezni segmenti DNK, to je lahko nukleotidno zaporedje vseh kodirajočih regij DNK – eksoma (*angl.* whole exome sequencing, WES) ali le določenih regij DNK (genov), ki so zbrani v naborih, t. i. panelih genov (10, 22). Panele genov običajno uporabljamo, ko lahko različice v več genih povzročijo podobno klinično sliko preiskovanca ali ko se vzročni geni nahajajo na različnih lokusih in so lahko del skupnih poti za razvoj bolezni (11, 22). Do nedavnega je bilo možno sekvencirati le predhodno določen panel genov za določen fenotip (*angl.* phenotype associated gene panels), z napredkom tehnologije pa danes pogosto opravimo WES, nato pa z bioinformacijskimi orodji analiziramo in tolmačimo le gene, povezane s kliničnim fenotipom preiskovanca (*angl.* targeted exome sequencing – virtual gene panels). Pristop, ki temelji na predhodnem WES, omogoča laboratoriju večjo dinamičnost, saj je za morebitno opredelitev vzročnosti ob novem, potencialno vzročnem genu, potrebna le ponovna bioinformacijska analiza obstoječih podatkov. Prednosti panelov pred WES in WGS so odsotnost naključnih najdb, nižja cena in hitrejši rezultati. Poleg tega se v primeru na WES temelječih panelih v odsotnosti patogene različice na panelu lahko za analizo »odpre« sekvencirane podatke celotnega WES (22). WES priporočamo pri diagnosticiranju bolezni kot metodo prve izbire, ko je klinični fenotip preiskovanca nespecifičen, oziroma kot metoda druge izbire, če s panelnim testiranjem vzroka klinične slike preiskovanca ne opredelimo. Z WES se poveča tveganje naključnih najdb in VUS; pokritost posameznih regij pa je slabša (11). S paneli in WES lahko opredelimo predvsem SNV in *indels*; možno je tudi odkritje mozaicizma in nekaterih CNV (11, 22). WGS, najboljšejši genetski test, ki je trenutno na voljo, omogoča sekvenciranje kodirajočih in nekodirajočih področij genoma ter tako poleg SNV in *indels* opredeli tudi patogene različice v intronskih

in regulatornih področjih ali prepozna nove vzročne gene. V primerjavi z WES lahko opredeli tudi strukturne kromosomske nepravilnosti. Glavna pomanjkljivost WGS je velika količina pridobljenih podatkov, velika verjetnost naključnih najdb in VUS, tehnična zahtevnost preiskave, visoka cena in trajanje preiskave. Za potrditev CNV moramo opraviti dodatne genetske preiskave (molekularno kariotipizacijo), določene regije pa težko sekvenciramo (repetitivne regije) (10, 11, 22–24).

Za diagnosticiranje CNV najpogosteje uporabljamo molekularno kariotipizacijo (kromosomske mikromreže; *angl.* chromosomal microarray). Molekularna kariotipizacija, ki jo uporabljamo v klinični praksi, temelji na metodi primerjalne genomske hibridizacije z uporabo mikromrež (*angl.* array-based comparative genomic hybridization, aCGH). S preiskavo je možna hkratna analiza CNV v celotnem genomu posameznika. Metoda temelji na kratkih oligonukleotidnih zaporedjih DNK, ki predstavljajo točno določene segmente genoma. Oligonukleotidi so imobilizirani na objektu stekelcu, kamor hkrati hibridiziramo preiskovančevo in referenčno DNK, vsako označeno s svojim barvilom; CNV zaznamo kot razliko v intenzivnosti signala obeh DNK (21, 22, 25). V splošnem aCGH v pediatrični populaciji svetujejo kot prvo metodo izbire pri posamezniku z idiopatskim razvojnim zaostankom, intelektualno manjzmožnostjo, dizmorfnimi znaki ali prirojenimi nepravilnostmi večjih organskih sistemov in pri fenotipih, pogostih v sklopu sindromov, katerih del je tudi CAKUT (11, 21, 26). Z omenjeno metodo lahko opredelimo trisomije/monosomije, večje delecije/duplikacije, mikrodelecije/mikroduplikacije (izguba/podvojitve dednega materila, ki jih s klasičnimi citogenetskimi preiskavami ne zaznamo, običajno < 5 Mb), ter neuravnotežene strukturne spremembe (translokacije) (22). Glavne pomanjkljivosti metode so nezmožnost zaznavanja uravnoteženih kromosomskih sprememb (inverzije, uravnotežene translokacije), možnost odkrivanja genomske različice nejasnega pome-

na in omejeno odkrivanje mozaicizma (slabše zaznavanje nizkostopenjskih mozaikov, meja 10–20 %) (21).

Vloga sekvenciranja po Sangerju v diagnosticiranju CAKUT je predvsem v ugotavljanju prisotnosti znane družinske različice pri preiskovancu s klinično sliko CAKUT. Sekvenciranje po Sangerju omogoča sekvenciranje kratkih fragmentov izbranega gena. Metoda temelji na uporabi kemijsko modificiranih fluorescenčno označenih nukleotidov, ki ob vezavi zaustavijo sintezo DNK in tako generirajo različno dolge fragmente tarčne regije (gena). Fragmenti, označeni s fluorescentnim barvilom, so analizirani z laserjem, ki zazna intenzivnost fluorescence in jo vizualno prikaže. S to metodo lahko zaznamo *SNV*, *indels* in t. i. *splicing* različice. Možno je tudi zaznavanje mozaicizma za patogeno različico do 20 % celic, a so za natančnejšo kvantifikacijo mozaicizma potrebne druge preiskave. Glavna omejitev preiskave je možnost analize le posameznega gena naenkrat (21). V Tabeli 1 prikazujemo nekatere genetske mutacije, povezane z razvojem CAKUT (27).

Zaključek

CAKUT so pomemben vzrok kronične ledvične bolezni in končne ledvične odpovedi v pediatrični populaciji. Čeprav je pri večini CAKUT etiologija multifaktorska, smo v prispevku poudarili možnost genetske etiologije prirojenih nepravilnosti sečil, ki je bolj verjetna v primeru družinske anamneze CAKUT, konsangvinosti, prisotnosti sindromskih simptomov in obojestranske parenhimske prizadetosti ledvic.

V sklopu genetskega diagnosticiranja imajo vse večje vlogo preiskave, ki temeljijo na sekvenciranju naslednje generacije (paneli, WES, WGS), med katerimi bo predvidoma predvsem WGS ob večji dostopnosti, nižji ceni in izboljšani tehniki pripomogel k opredelitvi dodatnih patoloških različic, udeleženi v razvoju CAKUT, predvsem tistih, ki so v področju neokdirajočega dela genoma.

Literatura

1. Kolvenbach CM, Shril S, Hildebrandt F. The genetics and pathogenesis of CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(11):709–720.
2. Kopač M. Prirojene napake sečil. *Slov Pediatr* 2015; 22: 183–91.
3. Knoers NVAM. The term CAKUT has outlived its usefulness: the case for the defense. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(11):2793–2798.
4. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlefer K, Spranger K. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990–1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 163–7.
5. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal/agenesis/ hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1675–84.
6. Bassanese G, Wlodkowski T, Servais A, Heidet L, Roccatello D, Emma Francesca et al. The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 251.
7. Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E, et al. Lessons learned from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2055–64.
8. Firth HV, Hurst JA. Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2017: 796–9.
9. Chevalier RL. CAKUT: A Pediatric and Evolutionary Perspective on the Leading Cause of CKD in Childhood. *Pediatr Rep*. 2023;15(1):143–153
10. Slavec L, Geršak K, Karas Kuželiški N, Trebušak Podkrajšek K. Humane genetske spremembe in njihovo določanje: trenutno stanje in obeti za prihodnost. *Slov Pediatr* 2020; 27(4): 163–71.
11. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 239–54.
12. Siomou E, Mitsioni AG, Giapros V, Bouba I, Noutsopoulos D, Georgiou I. Copy-number variation analysis in familial nonsyndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract: evidence for the causative role of a transposable element-associated genomic rearrangement. *Mol Med Rep* 2017; 15: 3631–36.
13. Vivante A, Mann N, Yonath H, Weiss AC, Getwan M, Kaminski MM, et al. A dominant mutation in nuclear receptor interacting protein 1 causes urinary tract malformations via dysregulation of retinoic acid signaling. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2364–76.
14. Rasmussen M, Nielsen ML, Manak JR, Manak JR, Mogensen H, Lildballe DL. PAX2 variant associated with bilateral kidney agenesis and broad intrafamilial disease variability. *Clin Kidney J* 2020; 14: 704–6.
15. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem* 2018; 62(5): 643–723.
16. Stankiewicz P, Lupski JR. Structural Variation in the Human Genome and its Role in Disease. *Annu Rev Med. Annual Reviews*; 2010; 61(1): 437–55.
17. Kohl S, Habbig S, Weber LT, Liebau MC. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr*. 2021;8(1)
18. Verbitsky M, Westland R, Perez A, Kiryluk K, Liu Q, Krithivasan P, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet* 2019; 51(1):117–27.
19. Murugapopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(5):723–731.
20. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, et al. A new

definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006;15(2):77–83

21. Lovrecic L, Peterlin B. Uporaba molekularne kariotipizacije v klinični genetiki. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 669–76.

22. Gomes, Alicia & Korf, Bruce. *Pediatric Cancer Genetics*. 1st ed. Missouri: Elsevier, 2018: 47–64

23. Prior-de Castro C, Gómez-González C, Rodríguez-López R, Macher HC; Prenatal Diagnosis Commission and the Genetics Commission of the Spanish Society of Laboratory Medicine. Prenatal genetic diagnosis of monogenic diseases. *Adv Lab Med*. 2023;4(1):28–51.

24. Snoek R, van Jaarsveld RH, Nguyen TQ, Peters EDJ, Elferink MG, Ernst RF, et al. Genetics-first approach improves diagnostics of ESKD patients <50 years old. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(2):349–357.

25. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020;22(2):245–257.

26. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brotham AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749–764.

27. Rosenblum ND. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). UpToDate. 2023. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut?c-si=db3cea39-2ef2-471d-8379-4a7744e4bc9c&source=contentShare>.

Katja Jarc Georgiev, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Matjaž Kopač, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

asist. dr. Sara Bertok, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
sara.bertok@kclj.si

prispelo / *received*: 29. 9. 2023

sprejeto / *accepted*: 16. 10. 2023

Jarc Georgiev K, Kopač M, Bertok B. Genetsko diagnosticiranje prirojenih nepravilnosti sečil. *Slov Pediatr* 2023; 30(4): 204–208. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2023-4-08>.