

FLNA ROD1 and ROD2 Domains are Implicated in Congenital Lower Urinary Tract Obstruction



Clara Vidic¹, Jil Stegmann^{1,2}, Charlotte Bendixen^{1,3}, Sophia Schneider^{1,4}, Daniel Hahn⁵, Tim Felger⁵, Aybike Hofmann⁶, Wolfgang Rösch⁶, Tabea Schröder⁷, Marcin Zaniew⁸, Marcin Polok⁹, Przemysław Sikora¹⁰, Katarzyna Zachwieja¹¹, Monika Miklaszewska¹¹, Grażyna Krzemien¹², Marcin Tkaczyk¹³, Hannah Hofmann⁵, Katarzyna Kilis-Pstrusinska¹⁴, Wolfgang Krebs¹⁵, Melanie Chan^{16,17}, Joachim Wölflie⁵, Matthias Galiano⁸ and Alina C. Hilger^{5,18}

¹Institute of Human Genetics, University of Bonn, Bonn, Germany; ²Institute of Anatomy and Cell Biology, Medical Faculty, University of Bonn, Bonn, Germany; ³Department of General, Visceral, Thoracic Surgery, Unit of Pediatric Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ⁴Department of Pediatrics, Charité University Hospital Berlin, Berlin, Germany; ⁵Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany; ⁶Department of Pediatric Urology, Clinic St. Hedwig, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany; ⁷Department of Pediatric Surgery, Charité University Hospital Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ⁸Department of Pediatrics, University of Zielona Góra, Zielona Góra, Poland; ⁹Department of Pediatric Surgery and Urology, University of Zielona Góra, Zielona Góra, Poland; ¹⁰Department of Pediatric Nephrology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland; ¹¹Department of Pediatric Nephrology and Hypertension, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland; ¹²Department of Pediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ¹³Department of Pediatrics, Immunology, and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Lodz, Poland; ¹⁴Department and Clinic of Pediatric Nephrology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ¹⁵Core Unit Bioinformatics, Data Integration and Analysis, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany; ¹⁶Centre for Kidney and Bladder Health, University College London, London, UK; ¹⁷Medical Research Council Laboratory of Medical Sciences, Imperial College London, London, UK; and ¹⁸Research Center on Rare Kidney Diseases, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

Forscher der CaRE for LUTO-Genetik Studie identifizieren Varianten in FLNA als mögliche seltene Ursache für LUTO

Forscher der CaRE for LUTO-Genetik Studie konnten kürzlich zeigen, dass bei der angeborener LUTO Varianten im Gen *FLNA* eine Rolle spielen könnten. Konkret wurden seltene Varianten in bestimmten Domänen von *FLNA* identifiziert, die vermutlich die Entwicklung oder Funktion des Harntrakts beeinflussen.

Für Varianten in *FLNA* war bereits vorbeschrieben, dass sie zu Erkrankungen aus dem Oto-Palato-Digital disorder Spektrum führen können (OPD-Spektrum), eine Gruppe sehr seltener genetischer Erkrankungen, die sich u. a. durch Fehlbildungen von Schädel, Gesicht, Gaumen, Fingern und Zehen sowie Skelettanomalien auszeichnen. Häufig können diese auch mit Auffälligkeiten im Harntrakt z.B. LUTO kombiniert sein. In diesem Zusammenhang wird erläutert, dass die in der CaRE for LUTO-Studie gefundenen *FLNA*-Varianten nicht mit ODP-Spektrum Anomalien einhergehen. Es wird vermutet, dass dies an der Lokalisation der Varianten in einem anderen Funktionsbereichs des Gens liegt, als der Bereich in dem Varianten lokalisiert sind die in Patienten mit ODP gefunden werden.

Insgesamt können Varianten in FLNA aber nur in einem sehr kleinen Bruchteil der Patienten mit LUTO identifiziert werden. Viele weitere Untersuchungen zur genetischen Ursachen von LUTO sind somit nötig.

FLNA ROD1 and ROD2 Domains are Implicated in Congenital Lower Urinary Tract Obstruction - ScienceDirect

Vidic, Clara et al. "FLNA ROD1 and ROD2 Domains are Implicated in Congenital Lower Urinary Tract Obstruction." *Kidney international reports* vol. 10,7 2466-2471. 1 May. 2025, doi:10.1016/j.ekir.2025.04.053

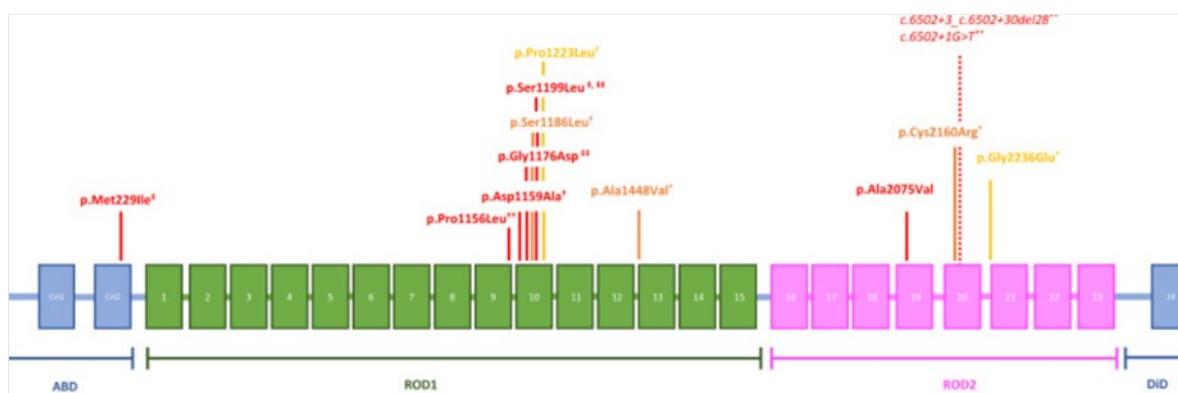


Figure 1. Schematic overview of the unfolded FLNA protein and its domains. Each monomer consists of 1 actin binding domain (ABD) (with 2 calponin homology domains [CH]); 2 ROD domains (ROD1 [green] and ROD2 [pink], with 15 and 8 respectively Ig-like repeats); and 1 dimerization domain (DiD). Variants of individuals with anatomical outflow obstruction are indicated in red, variants of individuals with functional outflow obstruction (i.e., prune belly syndrome) in yellow, and variants in individuals with a mixed situation (anatomical-functional) cLUTO phenotype or variants that have been reported in > 1 individual with various phenotypes in orange. *Iqbal *et al.*⁴; **Wade *et al.*⁵; †Robertson *et al.*³; ††Fennell *et al.*⁴; ‡Naudion *et al.*⁵; and ‡‡Santos *et al.*⁶