

Γενετική διάγνωση στους ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών

Ε. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ¹, Δ. ΠΑΛΑΙΟΛΟΓΟΥ², Μ. ΚΩΝΣΤΑ³, Κ. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ¹, Λ. ΛΑΖΑΡΟΣ², Ν. ΜΑΡΚΟΥ¹, Α. ΠΟΥΛΑ¹, Τ. ΠΟΥΛΗ¹, Ε. ΚΑΝΑΒΑΚΗΣ², Γ. ΤΣΙΡΠΑΝΛΗΣ¹

¹ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, Γ.Ν. ΑΘΗΝΩΝ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», ΑΘΗΝΑ

²GENESIS GENOMA LAB, ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ & ΈΡΕΥΝΑ, ΑΘΗΝΑ

³ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, Γ. Ν. ΑΘΗΝΩΝ ΣΙΣΜΑΝΌΓΛΕΙΟ, ΑΘΗΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πολυκυστική Νόσος των νεφρών (ΠΚΝ) η κληρονομούμενη με επικρατούντα χαρακτήρα

- Κύρια νεφρική γενετική νόσος που οφείλεται σε μετάλλαξη σε ένα μόνο γονίδιο.
- 4η αιτία Τελικού Σταδίου Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΤΣΧΝΝ) διεθνώς.
- Η επιβεβαίωση της νόσου με γενετική ανάλυση βοηθάει στην πρόγνωση και στη θεραπεία.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η διερεύνηση των γενετικών χαρακτηριστικών μιας μεγάλης ομάδας ασθενών που παρακολουθούνται σε ειδικό κέντρο για την ΠΚΝ στην Ελλάδα.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συνολικά **93** ασθενείς προερχόμενοι από 59 διαφορετικές οικογένειες που παρακολουθούνται στο ιατρείο ΠΚΝ του Νεφρολογικού Τμήματος του Γ.Ν. Αθηνών, «Γ. Γεννηματάς».

n=93	
Άνδρες	47 (51%)
Μέση ηλικία	34±15 έτη
Ηλικιακό εύρος	6 μήνες-66 έτη

ΜΕΘΟΔΟΙ

- Μοριακή γενετική ανάλυση με στοχευμένη αλληλούχιση επόμενης γενιάς (targeted next-generation sequencing, tNGS) σε 600 γονίδια σχετιζόμενα με τη νόσο ή αλληλούχιση κατά Sanger και ανίχνευση ελλειμμάτων/διπλασιασμών με την τεχνική Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).
- Σε 3 ασθενείς με αρνητικό γενετικό έλεγχο έγινε επιπλέον ανάλυση των εξονίων του γονιδιώματος (whole exome sequencing, WES) και ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος (whole genome sequencing, WGS).

Συμπεριελήφθησαν ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της ΠΚΝ βάσει των κλινικών οδηγιών KDIGO 2023

- Με Μαγνητική Τομογραφία που έγινε σε 74 από τους 93 ασθενείς διαπιστώθηκε η ύπαρξη περισσότερων των 10 νεφρικών κύστεων σε όλους τους ασθενείς πλην ενός.
- Στα παιδιά με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΠΚΝ επιβεβαιώθηκε υπερηχογραφικά η ύπαρξη τουλάχιστον μιας νεφρικής κύστης ενώ σε αυτά με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό η ύπαρξη περισσότερων της μιας νεφρικών κύστεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γενετική διάγνωση τέθηκε στους 88 από τους 93 ασθενείς (94.5%).

Γονίδιο PKD 1

- Εβδομήντα ασθενείς (**75%**) : σημειακές νουκλεοτιδικές παραλλαγές (single nucleotide variants, SNVs) και μεγάλα ελλείμματα (exon deletions) (4 ασθενείς)
- 43 (61%) ήταν truncating (δηλαδή προκαλούσαν περικοπή του μεγέθους της παραγόμενης πρωτεΐνης, της Πολυκυστίνης 1) ενώ οι υπόλοιπες (39%) ήταν non-truncating

Γονίδιο PKD 2

- Σε 15 ασθενείς (**16%**) : SNVs και μεγάλα ελλείμματα (5 ασθενείς)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Άλλα γονίδια

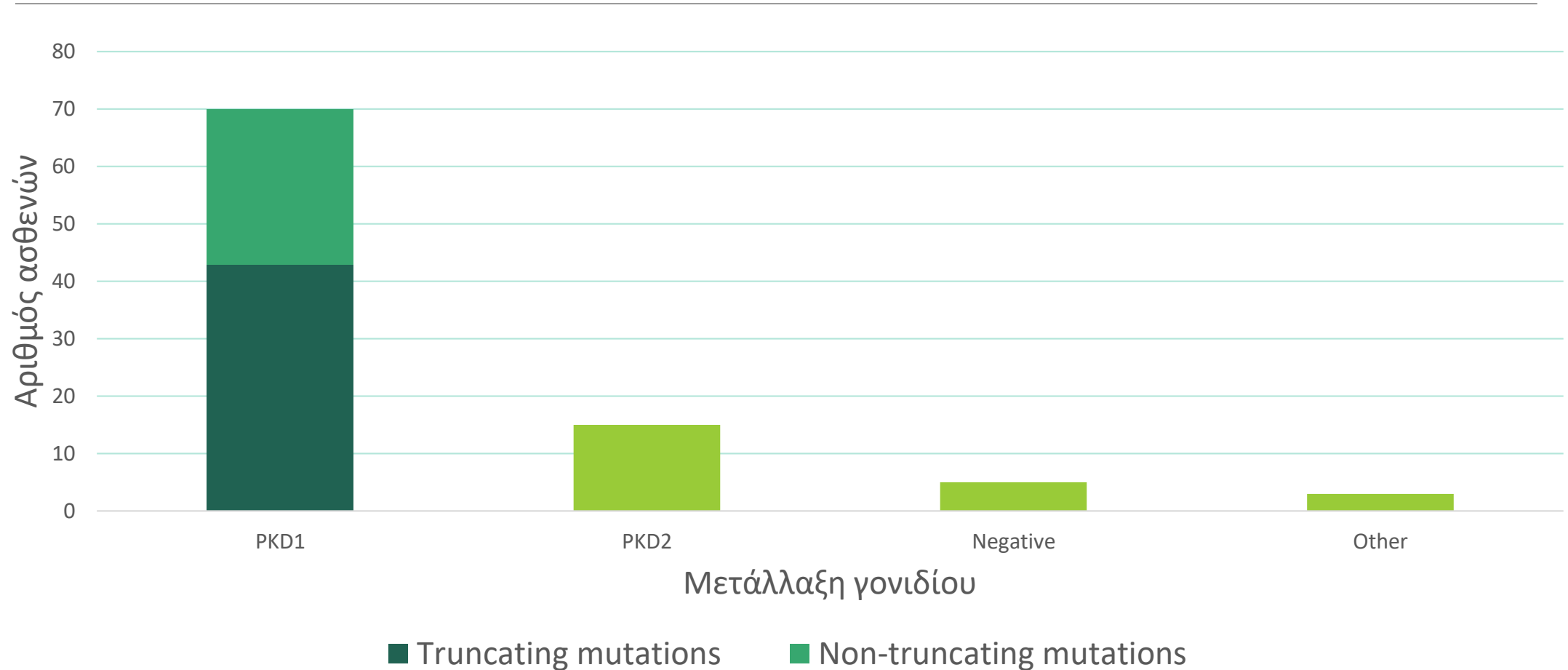
Σε 3 ασθενείς (3,5%)

- Σε 2 από αυτούς (πατέρα και γιο) η ίδια παραλλαγή αφορούσε το γονίδιο **SEC61B**. Ο πατέρας είχε περισσότερες από 10 νεφρικές και πολλές ηπατικές κύστεις ενώ ο γιος, 30 έτη μικρότερος, είχε μόνο ηπατικές κύστεις.
- Στην τρίτη ασθενή, με ιστορικό νεφρολιθίασης και περισσότερες από 10 νεφρικές κύστεις, βρέθηκε μια μετάλλαξη στο γονίδιο **SLC3A1**

Αρνητικός γενετικός έλεγχος

5 ασθενείς (5,5%) με φαινότυπο ΠΚΝ δε βρέθηκε κάποια γενετική παραλλαγή παρόλο που στους 3 από αυτούς έγινε επιπλέον WES και WGS.

Αποτελέσματα Γενετικού ελέγχου



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου Κολεγίου Ιατρικής Γενετικής και Γονιδιώματος

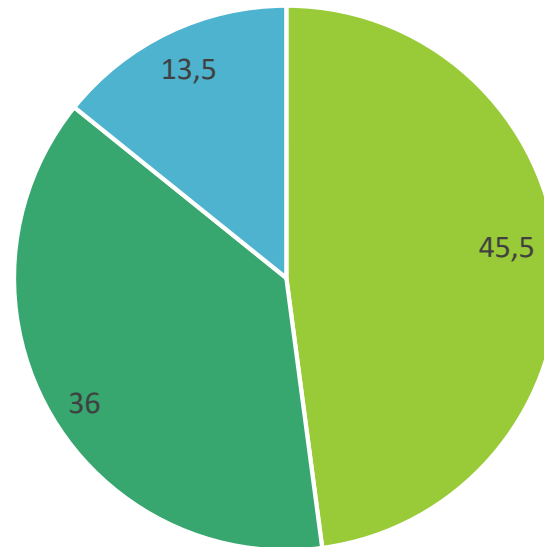
- 45,5% από τις παραλλαγές που ανιχνεύτηκαν ταξινομήθηκαν ως παθολογικές
- 36% ως πιθανά παθολογικές
- οι υπόλοιπες 12 (13,5%) ως παραλλαγές άγνωστης σημασίας (variants of uncertain significance, VUS).

Για 6 από τις 12 τελευταίες παραλλαγές θα προταθεί αλλαγή της ταξινόμησης τους από VUS σε πιθανά παθολογικές γιατί τεκμηριώθηκαν σε πολλαπλά πάσχοντα άτομα με φαινότυπο ΠΚΝ στην ίδια οικογένεια.

Τέλος, 52% και 82% από τις γενετικές παραλλαγές που ανιχνεύτηκαν δεν έχουν προηγουμένως αναφερθεί στις βάσεις δεδομένων ClinVar και gnomAD, αντίστοιχα.

Ταξινόμηση των μεταλλάξεων βάσει του Αμερικάνικου Κολεγίου Ιατρικής Γενετικής και Γονιδιώματος

Στήλη1



■ Παθολογικές ■ Πιθανώς παθολογικές ■ Παραλλαγές άγνωστης σημασίας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με ΠΚΝ που κατοικούν στην Ελλάδα, την κύρια γενετική βλάβη αποτελούν

1. οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν σημαντικά την ακεραιότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης από το γονίδιο PKD1 (PKD1-truncating)
2. μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο που δεν προκαλούν περικοπή του μεγέθους της πρωτεΐνης (PKD1-non-truncating),
3. μεταλλάξεις στο γονίδιο που παράγει την Πολυκυστίνη 2 (PKD2),
4. άλλες σπάνιες βλάβες σε άλλα γονίδια
5. βλάβες που παραμένουν αδιευκρίνιστες.