

# Ο ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ, ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ

Ε.Ευαγγέλου, Μ.Κώνστα, Κ.Βασιλείου, Α.Πουλά, Ν.Μάρκου, Τ.Πουλλή, Δ.Παλαιολόγου, Κ.Κανελλοπούλου, Γ.Τσιρπανλής

Νεφρολογικό τμήμα Γ.Ν.Αθηνών <<Γ.Γεννηματάς>>

Ρευματολογικό τμήμα Γ.Ν.Αθηνων Σισμανογλιο

Genesis Genoma Lab Γενετική διάγνωση , Κλινική Γενετική& Έρευνα

# Εισαγωγή – Σκοπός

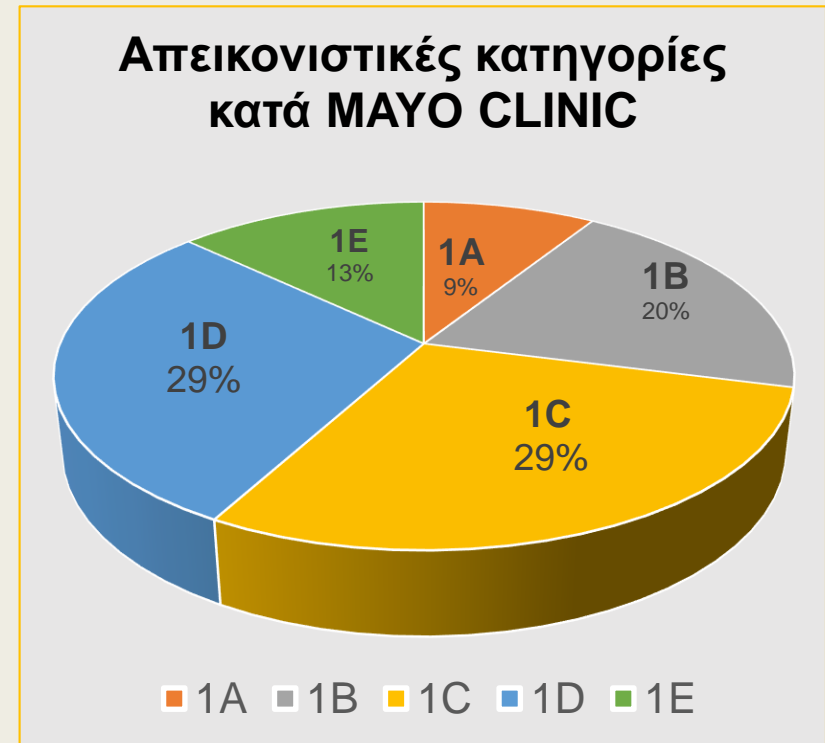
- Η Πολυκυστική Νόσος των νεφρών (ΠΚΝ) η κληρονομούμενη με επικρατούντα χαρακτήρα αποτελεί τη κύρια γενετική νόσο που οδηγεί σε Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ).
- Η γενετική ταυτότητα της νόσου πιθανώς συνδέεται με τον κλινικό της φαινότυπο.
- Στην παρούσα μελέτη διερευνώνται οι συσχετίσεις γονοτύπου – φαινοτύπου στη ΠΚΝ σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών.

# Μεθοδολογία

- Πληθυσμός: 85 ασθενείς που παρακολουθούνται στο ιατρείο ΠΚΝ του Νεφρολογικού Τμήματος του Γ.Ν. Αθηνών, «Γ. Γεννηματάς» με φαινότυπο ΠΚΝ
- Μοριακή γενετική ανάλυση:
  - *Στοχευμένη αλληλούχιση επόμενης γενιάς (targeted next-generation sequencing, tNGS) σε πάνελ γονιδίων με περισσότερα από 600 γονίδια σχετιζόμενα με τον κλινικό φαινότυπο της νόσου*
  - *Αλληλούχιση κατά Sanger*
  - *Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) για ανίχνευση ελλειμμάτων/διπλασιασμών*
- Τα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης συσχετίστηκαν με στοιχεία του ιατρικού ιστορικού, της κλινικής και της εργαστηριακής εικόνας των ασθενών μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονταν και η απεικόνιση με Μαγνητική Τομογραφία (ΜΤ) για τον υπολογισμό του Συνολικού Όγκου των Νεφρών (ΣΟΝ) σε 66 από αυτούς.

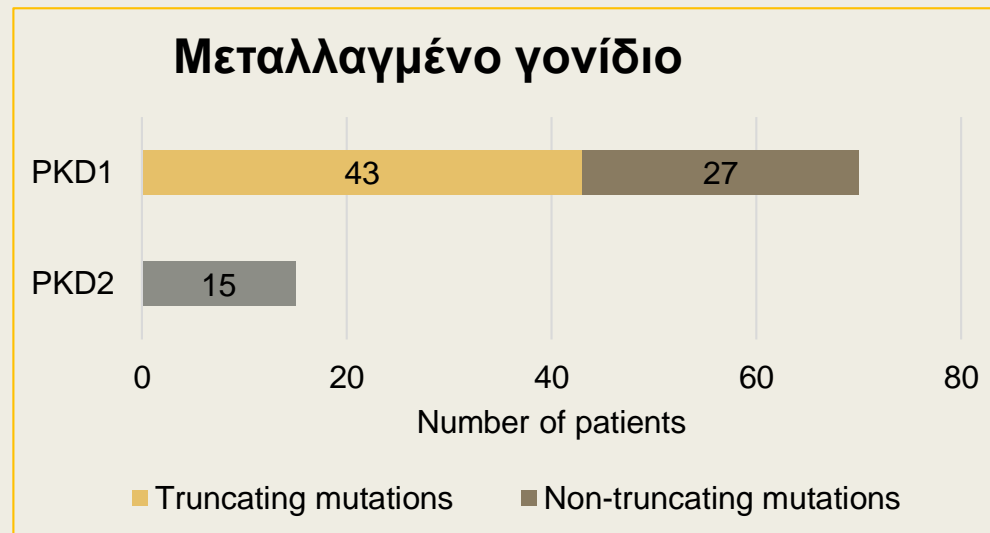
# Αποτελέσματα

- Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 85 ασθενείς (43 γυναίκες, 42 άνδρες, ηλικίας  $33\pm 16$  ετών) με θετική γενετική διάγνωση για ΠΚΝ.
- Οι 58 από αυτούς (68%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΠΚΝ.
- Η μέση ηλικία κατά την οποία ο πάσχων γονέας με ΠΚΝ έφθασε σε ΤΣΧΝΑ ήταν τα  $53.09\pm 9$  έτη.
- Υπέρταση διαγνώστηκε στους 60 από τους 85 ασθενείς (71%).
- Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση της ήταν τα  $31\pm 11$  έτη.
- Βάσει της μέτρησης του ΣΟΝ και της ηλικίας, το 9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΜΤ, ταξινομήθηκαν στη κατηγορία 1Α σύμφωνα με την Απεικονιστική Κατηγοριοποίηση κατά Mayo Clinic, το 20% στη κατηγορία 1Β, το 29% στην 1C, το 29% στην 1D και το 13% στη κατηγορία 1E.



# Αποτελέσματα

- Σε 70 ασθενείς (82%) βρέθηκαν σημειακές νουκλεοτιδικές παραλλαγές ή μεγάλα ελλείμματα στο γονίδιο PKD1
  - 61% από αυτές ήταν *truncating* (προκαλούν περικοπή του μεγέθους της παραγόμενης πρωτεΐνης δηλαδή της Πολυκυστίνης 1)
  - οι υπόλοιπες 39% ήταν *non-truncating*.
- Σε 15 ασθενείς (18%) εντοπίσθηκαν σημειακές νουκλεοτιδικές παραλλαγές ή μεγάλα ελλείμματα στο γονίδιο PKD2.



# Αποτελέσματα

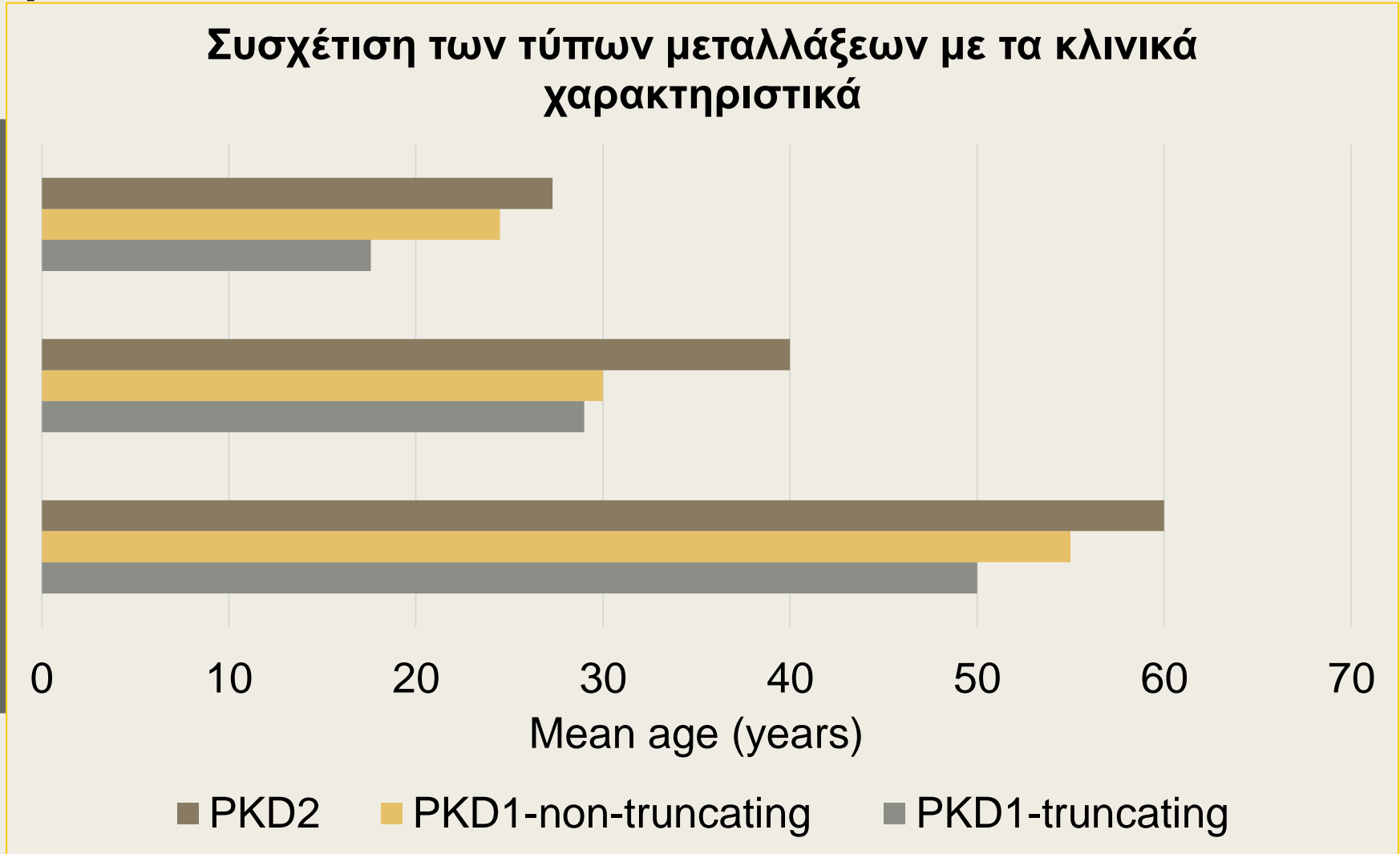
- Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση της ΠΚΝ διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών ανάλογα με το γονότυπο τους.
  - Στους ασθενείς με *PKD1-truncating* βλάβη, η ηλικία διάγνωσης ήταν τα  $17.6 \pm 11$  έτη,
  - σε αυτούς με *PKD1-non-truncating* η διάγνωση έγινε στα  $24.5 \pm 12$  έτη ενώ
  - σε αυτούς με βλάβη στο γονίδιο *PKD2*, στην ηλικία των  $27.3 \pm 16$  ετών ( $p = 0.01$ ).
- Επιπλέον, η μέση ηλικία κατά την οποία ο πάσχων γονέας με ΠΚΝ έφθασε σε ΤΣΧΝΑ ήταν τα  $50 \pm 8$ ,  $55 \pm 10$  και  $60 \pm 7$  έτη αντίστοιχα, στις παραπάνω ομάδες ασθενών, ( $p = 0.04$ ).
- Τέλος, η μέση ηλικία διάγνωσης της υπέρτασης ήταν τα  $29 \pm 12$  έτη για τους ασθενείς με *PKD1-truncating* βλάβη, τα  $30 \pm 10$  έτη για αυτούς με *PKD1-non-truncating* βλάβη και τα  $40 \pm 7$  έτη για αυτούς που παρουσίαζαν νουκλεοτιδικές παραλλαγές ή ελλείμματα στο γονίδιο *PKD2* ( $p = 0.05$ ).

# Αποτελέσματα

ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΠΚΝ

ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ  
ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ  
ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

ΗΛΙΚΙΑ ΤΣΝΑ  
ΕΠΗΡΕΑΖΟΜΕΝΟΥ  
ΓΟΝΕΑ



# Συμπεράσματα

- Ο τύπος της γενετικής βλάβης σχετίζεται με την ηλικία της διάγνωσης της νόσου , την ηλικία εμφάνισης της υπέρτασης καθώς και την πορεία της νεφρικής ανεπαρκείας στην οικογένεια σε ασθενείς με Πολυκυστική νόσο.
- Όταν η βλάβη αφορά το γονίδιο PKD1 και προκαλεί περικοπή του μεγέθους της παραγόμενης πρωτεΐνης, η διάγνωση της νόσου και της συνοδού υπέρτασης γίνονται σε μικρότερη ηλικία και η εξέλιξη προς το ΤΣΧΝΑ είναι ταχύτερη.
- όταν η βλάβη αφορά το γονίδιο PKD1 αλλά επηρεάζει λιγότερο την παραγωγή της πρωτεΐνης ή όταν σχετίζεται με το γονίδιο PKD2, η νόσος και η υπέρταση διαγιγνώσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία και η πορεία προς το ΤΣΧΝΑ είναι πιο αργή.