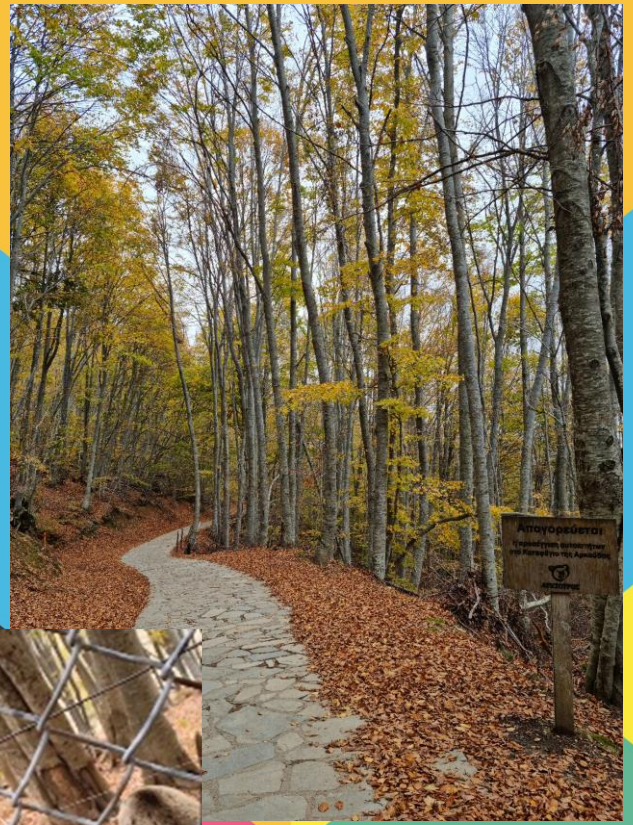
UNIVERSITY OF WOLVERHAMPTON

Συσχέτιση της γενετικής και των ανευρυσμάτων του εγκεφάλου στην πολυκυστική νόσο

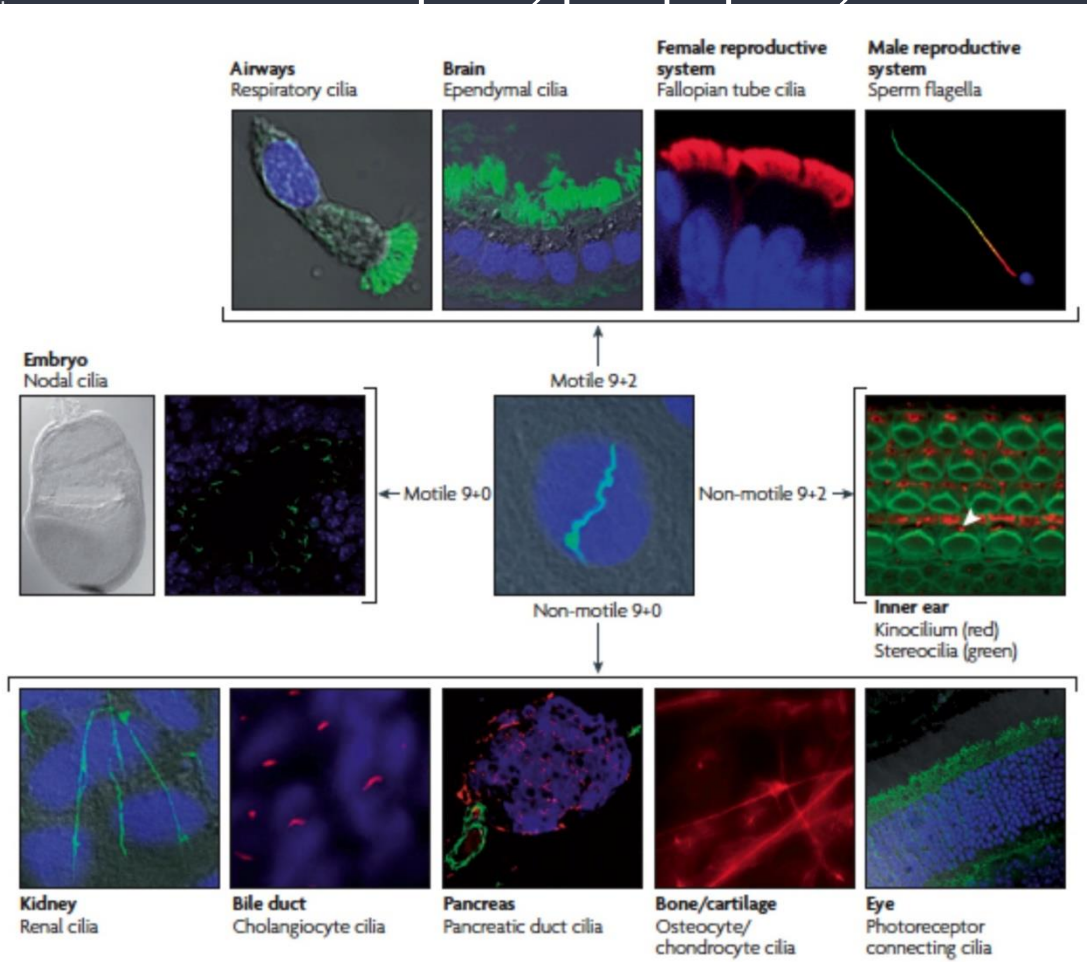


Εύη Γογγολίδου
Αναπληρώτρια καθηγήτρια στη Μοριακή Γενετική
p.goggolidou@wlv.ac.uk

Νόσος Πολυκυστικών Νεφρών

- Δύο γενετικές, κληρονικές μορφές: επικρατής (ADPKD) και υπολειπόμενη (ARPKD).
- Και οι δύο είναι αυτοσωμικές.
- Η επικρατής μορφή κληρονομείται σε κάθε γενιά.
- Η υπολειπόμενη μορφή μπορεί να παραλείψει γενιές.
- ARPKD έχει συνήθως νωρίτερη εμφάνιση (στην κύηση ή στους πρώτους μήνες ζωής).

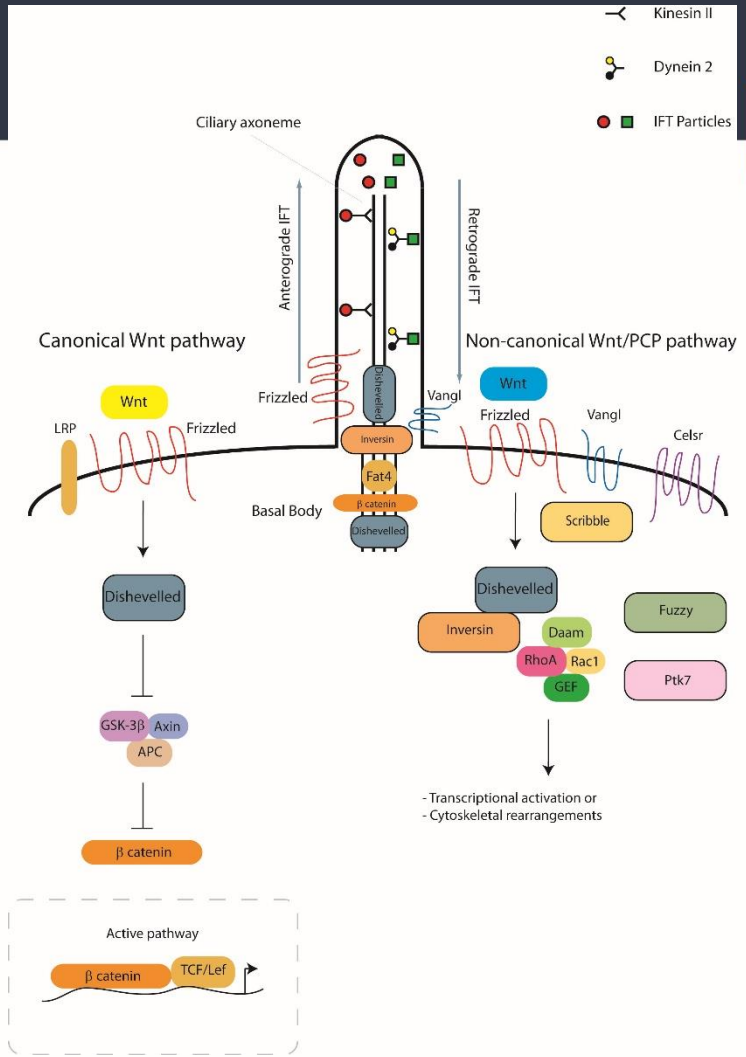
Κυτταρικές βλεφαρίδες



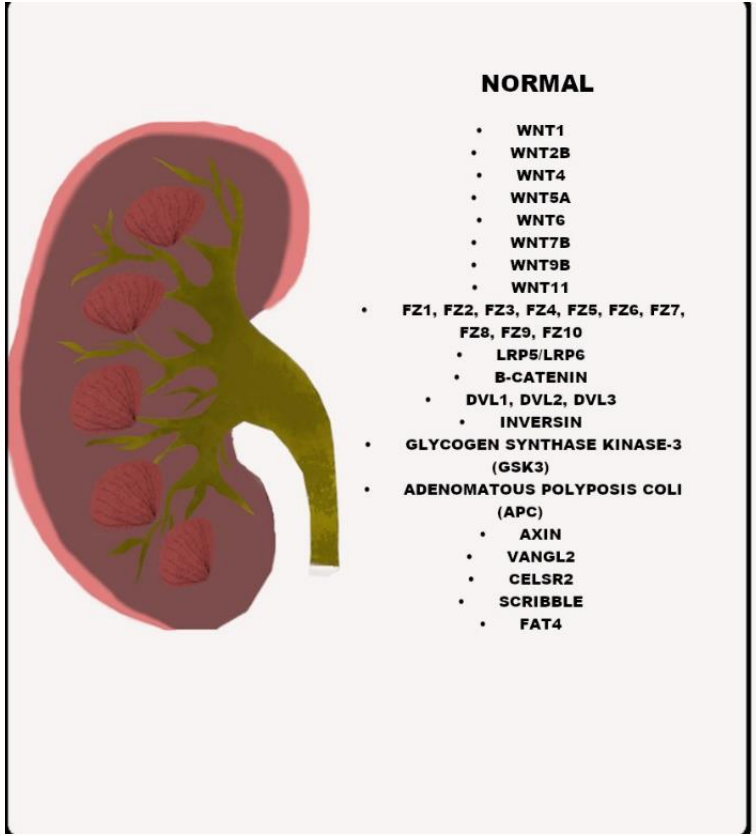
From Fliegauf, Benzing and Omran (2007) Nat Rev Mol Cell Biol, 8: 880-93

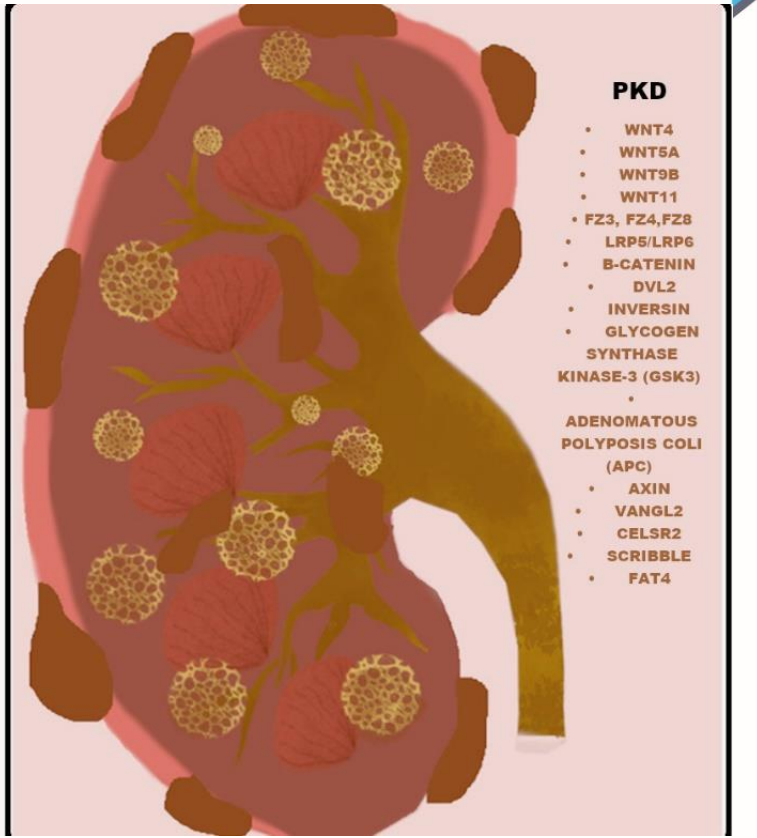
UNIVERSITY OF WOLVERHAMPTON

Κυτταρικές βλεφαρίδες του νεφρού



Τροποποιημένη σηματοδότηση WNT στη PKD





Malik et al., 2020

Επικρατής μορφή (ADPKD)

- Η πιο συνηθισμένη γενετικώς μεταδιδόμενη ΧΝΝ.
- 1 σε 800 και 1 σε 1000 επικράτηση – 12.5 εκατομμύρια παγκοσμίως, **60-75,000 στο UK.**
- Εμφανίζεται εξίσου και στα δύο φύλα, καμία γνωστή φυλετική προδιάθεση.
- 10% του πληθυσμού διάλυσης <65 χρονών.

ADPKD

- Κύστες με υγρό και στα δύο νεφρά.
- Προκαλεί προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια – 30s to 50s – με πρόωρη υπέρταση.
- ERF στο 50% των ασθενών.
- Επηρεάζει και άλλα όργανα - συκώτι, πάγκρεας, σπλήνα, εγκέφαλος, έντερο.

Out of every 100 people with ADPKD…

About 78 have a *PKD1* gene alteration

About 14 have a *PKD2* gene alteration

About 6 don't have a gene alteration found during testing

The rest have alterations in other genes linked to ADPKD (*IFT140*, *GANAB*, *ALG9*, *ALG5*, or *DNAJB11*)

UNIVERSITY OF WOLVERHAMPTON

100,000 Genomes project

The impact of the project

The 100,000 Genomes Project was a British initiative to sequence and study the role our genes play in health and disease. Recruitment was completed in December 2018, although research and analysis is still ongoing.

Our participants have already helped us find actionable results for many patients with rare diseases and cancer.

Key facts

18.5%

of data from the Project turned into actionable findings

85K+

participants' genomes sequenced for the Project

100K+

genomes sequenced by December 2018

UNIVERSITY OF WOLVERHAMPTON

Why focus on rare diseases?

Knowledge of the whole genome sequence may identify the cause of some rare diseases and help point the way to new diagnoses and possible treatments for these conditions – vital progress for these families and others like them given that some rare diseases take two or more years just to identify.

Over 190 rare diseases were included in the Project. People invited to take part were thought to have one of these conditions.

By knowing more about rare conditions, we can often find answers about more common ones, too.

80% of rare diseases are genomic

1/2 of new cases found in children

190 rare disease included in the project

~25% of patients have received actionable findings

ADPKD και ενδοκρανιακά ανευρύσματα

- Στο 4-42%, ανάλογα με τη μελέτη, σε σχέση με 1% στο γενικό πληθυσμό.
- Σε βάθος 18 μηνών-10 χρόνων 2.6-13.3% εμφάνιση χωρίς προηγούμενα ευρήματα και 25% σε ασθενείς με ιστορικό.
- Συνηθισμένες μορφές-μέση εγκεφαλική αρτηρία (45%), εσωτερική καροτίδα (40.5%), πρόσθια αρτηρία επικοινωνίας (35.1%).

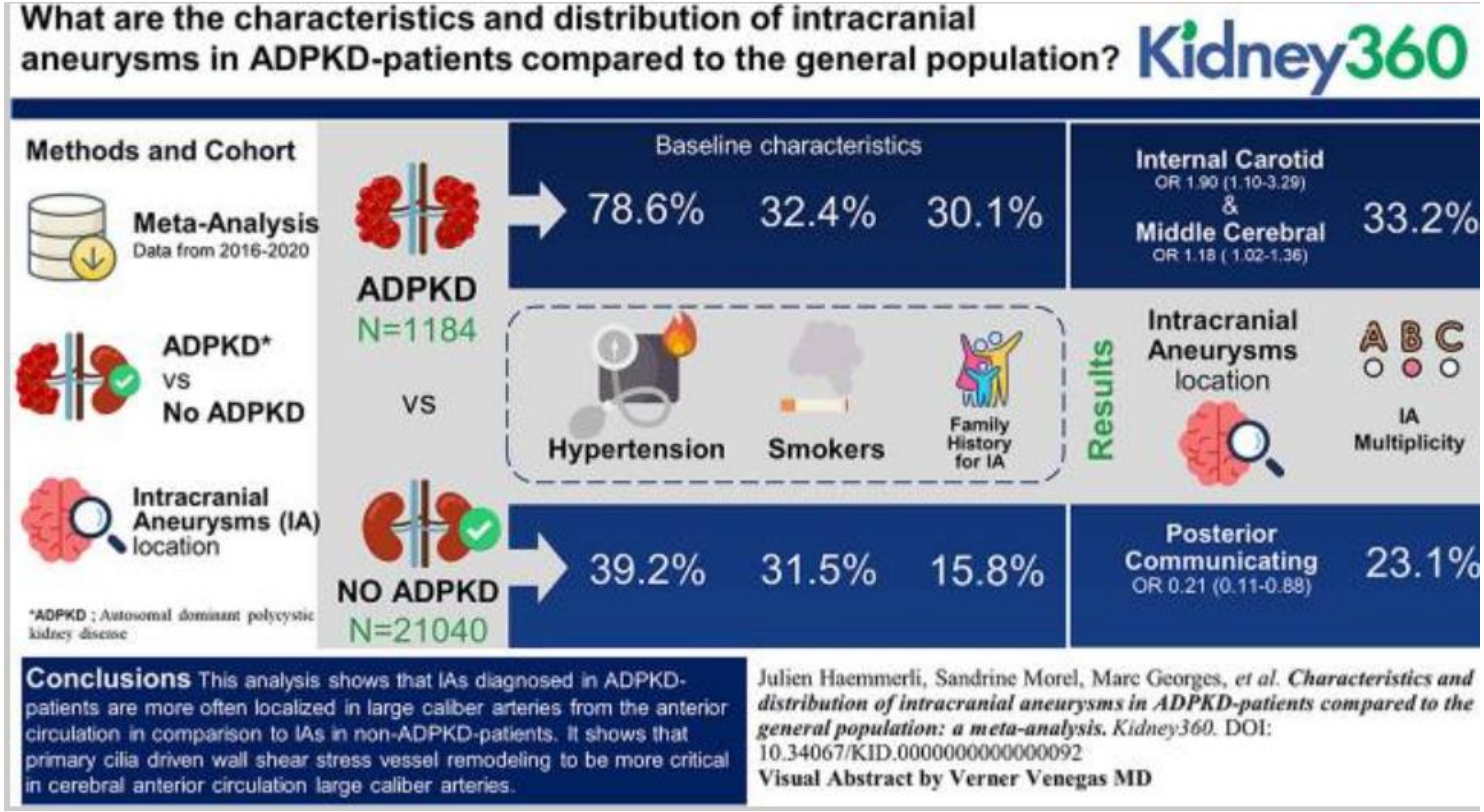
Autosomal dominant polycystic kidney disease patients
With a family history of intracranial hemorrhage or aneurysm in an affected first-degree relative
With a history of sudden onset of severe headache or neurologic symptoms
At risk of adverse outcome if intracranial aneurysm ruptures—eg, undergoing major elective surgery, with uncontrolled blood pressure, on anticoagulation, with history of smoking, and airline pilots

↓

Time-of-flight magnetic resonance angiography without gadolinium (imaging test of choice)
Computed tomographic angiography or magnetic resonance angiography with gadolinium can be considered if renal function is normal

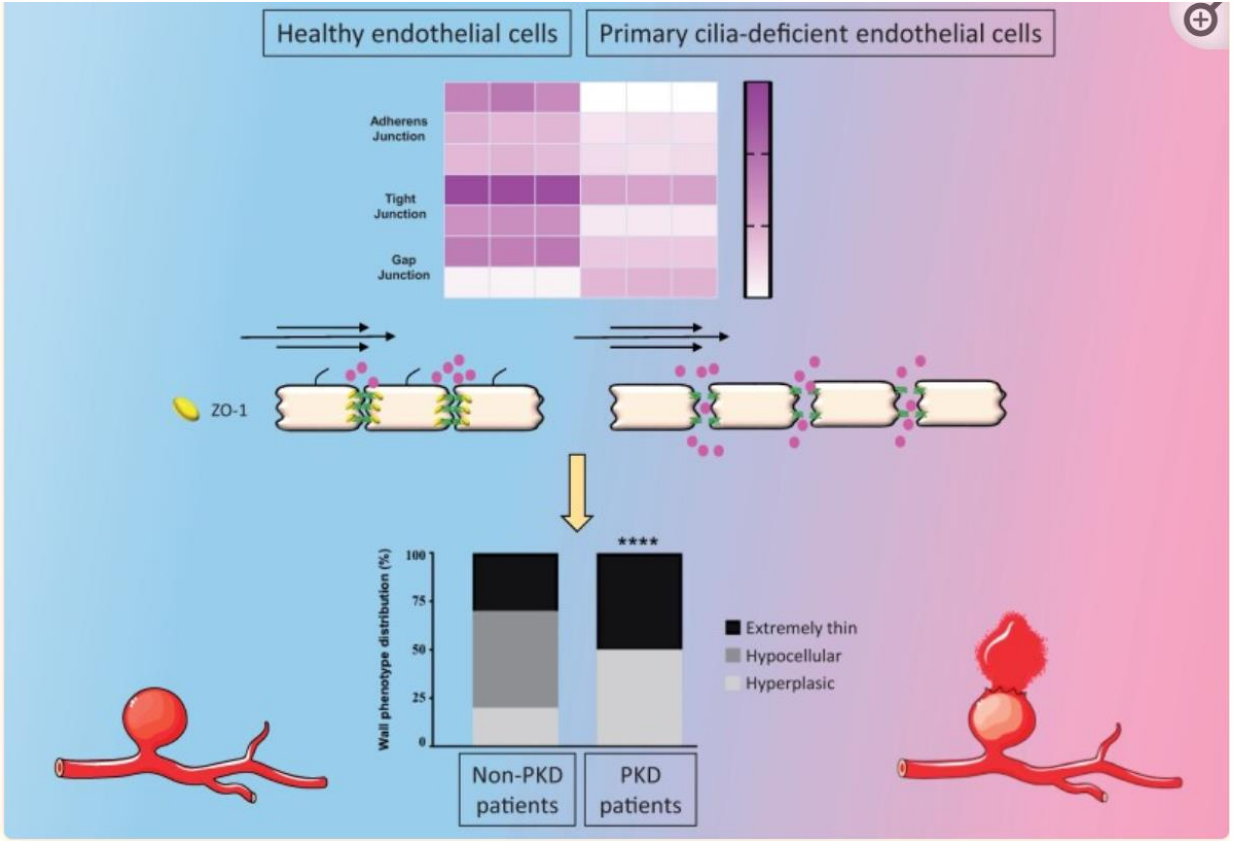
Intracranial aneurysm present	Intracranial aneurysm absent
↓	↓
Neurosurgery referral and repeat imaging every 6–24 months	**Repeat imaging in 5–10 years** unless patient has sudden onset of severe headache or neurologic symptoms

Krishnappa et al., 2017



Ρόλος των κυτταρικών βλεφαρίδων?

Οι κυτταρικές βλεφαρίδες ελέγχουν την ενδοθηλιακή διαπερατότητα ρυθμίζοντας την έκφραση και τη θέση των πρωτεϊνών σύνδεσης



Diagbouga et al., 2022

The GenCyst cohort

- 26 Νεφρολογικά κέντρα στη Δυτική Γαλλία
- 2449 ασθενείς
- 114 με διάγνωση ανευρύσματος και 47% εξ αυτών με οικογενειακό ιστορικό.

The Gencyst cohort

Diagnosis and risk factors for intracranial aneurysms in autosomal polycystic kidney disease

Background

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is associated with an increased risk for developing intracranial aneurysms (IAs)

Evaluate the risk factors associated with the occurrence of IAs in ADPKD patients

Methods

Genkyst Consortium

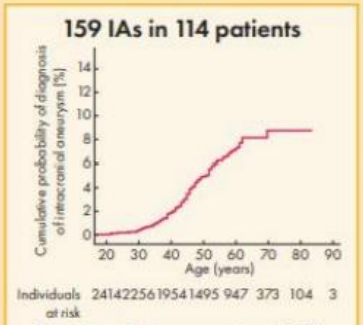
n = 2499

48.4%

PKD1 variants = 67.6%
PKD2 variants = 19%

Results

159 IAs in 114 patients



Ruptured or unruptured IAs

Risk factors for IAs
(HR, 95% CI)

Female vs. male
1.8
(1.2–2.7)
$p = 0.005$

Hypertension, age < 35yrs
2.2
(1.5–3.2)
$p \leq 0.001$

Past/active smoker (> 20 pack-year) vs. non-smoker
2.1
(1.2–3.7)
$p = 0.009$

PKD2 vs. PKD1
0.4
(0.2–0.8)
$p = 0.009$

Conclusion

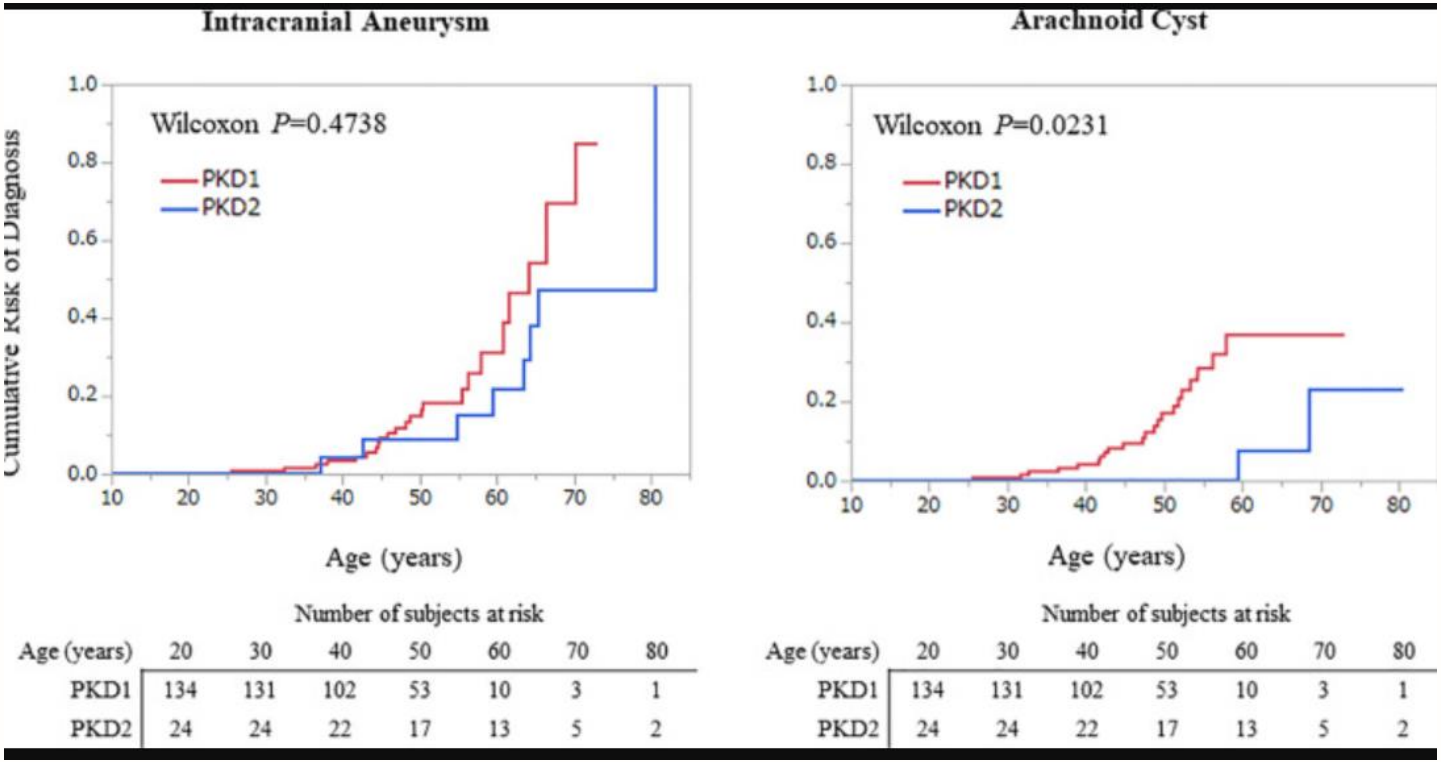
Female sex, PKD1 genotype, early-onset hypertension, smoking exposure and positive familial history for IAs are associated with a higher risk for diagnosis of intracranial aneurysms.

NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION

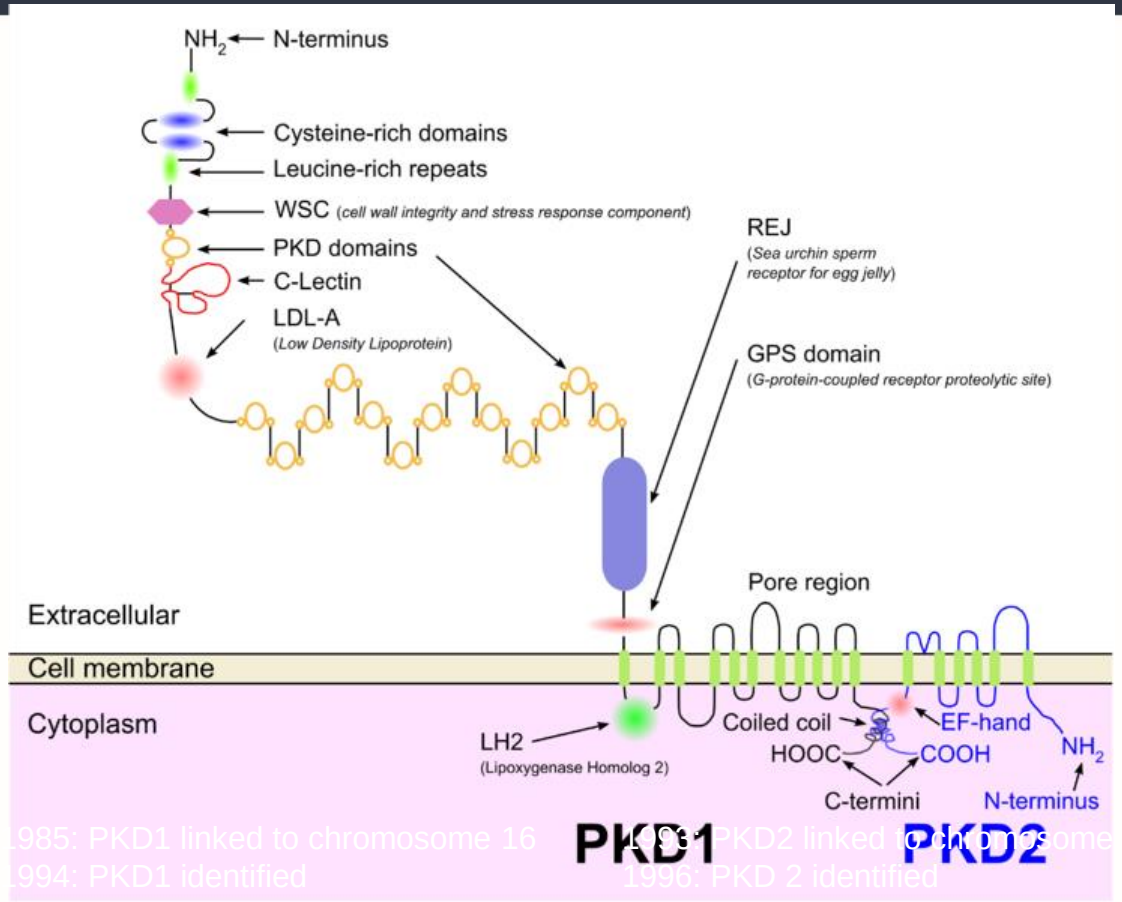
Lefèvre et al. NDT (2022)
@NDTSocial

PKD1 mutation increases risk irrespective of mutation type or location.

Αραχνοειδείς κύστες νωρίτερα στο *PKD1* γκρούπ από το *PKD2* γκρούπ



Shigemori et al., 2021

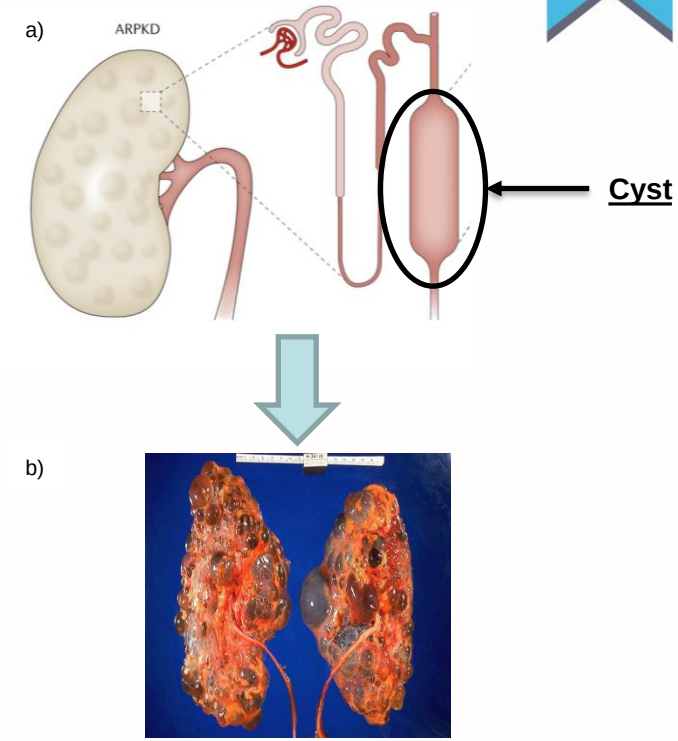

NH2
N-terminus
Cysteine-rich domains
Leucine-rich repeats
WSC (cell wall integrity and stress response component)
PKD domains
C-Lectin
LDL-A
(Low Density Lipoprotein)
REJ
(Sea urchin sperm receptor for egg jelly)
GPS domain
(G-protein-coupled receptor proteolytic site)
Pore region
Extracellular
Cell membrane
Cytoplasm
LH2
(Lipoxygenase Homolog 2)
Coiled coil
EF-hand
HOOC
COOH
NH2
C-termini
N-terminus
PKD1
PKD2
1985: PKD1 linked to chromosome 16
1994: PKD1 identified
1996: PKD2 linked to chromosome
1996: PKD 2 identified

Αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια πολυκυστικών νεφρών (ARPKD)

Τι είναι το ARPKD?

- Σπάνια πάθηση των κυτταρικών βλεφαρίδων.
- Εκδήλωση= Πολυκυστικά, υπερμεγέθη νεφρά, Υπέρταση και Ηπατική ίνωση.

- Πρόσπτωση = 1:20,000.
- Απαντάται εξίσου και στα δύο φύλα.
- 40% θνησιμότητα στα νεογνά.
- Επιβίωση τον 1ο χρόνο: 85%.
- Επιβίωση τα πρώτα 10 χρόνια: 82%.



A diagram showing the location of cyst formation in ARPKD and the outcome of cyst development in PKD. A) Schematic[1]. B) Photo of Polycystic Kidney Disease[2].

Η γενετική της ARPKD

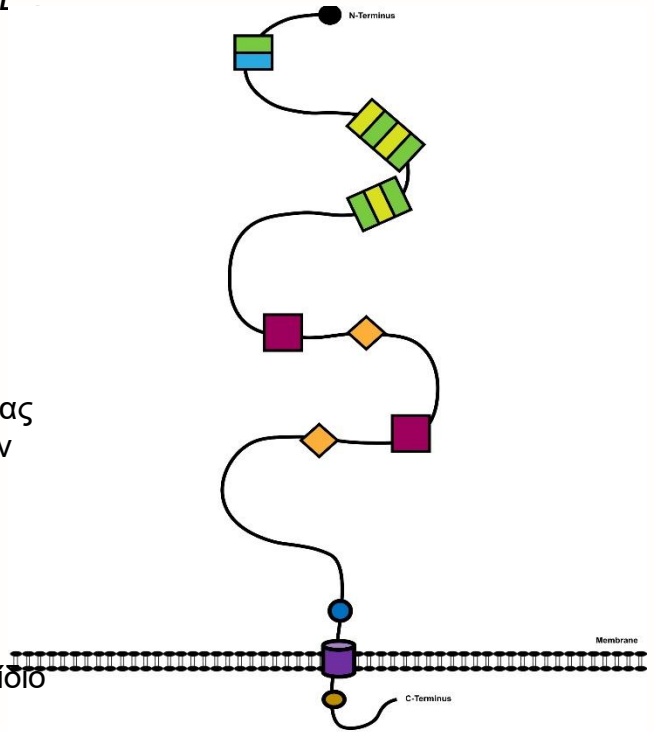
- Μεταλλάξεις σε δύο γονίδια προκαλούν ARPKD; *PKHD1* and *DZIP1L* [1]
- Και οι 2 πρωτείνες εκφράζονται στις κυτταρικές βλεφαρίδες.

PKHD1

- Προς το παρόν, μόνο ένα τύπος μετάλλαξης επηρεάζει την εκδήλωση της ασθένειας.
- Δύο περικοπές (truncations) = σοβαρότερη εκδήλωση ασθένειας.
- Δύο αστοχίες (missense) = ήπια εκδήλωση στις περισσότερες περιπτώσεις
- Παρούσα ενδοοικογενειακή μεταβλητότητα, όπως παρατηρείται σε μέλη της ίδιας οικογένειας που φέρουν τις ίδιες μεταλλάξεις αλλά εκδηλώνουν διαφορετικά την ασθένεια.

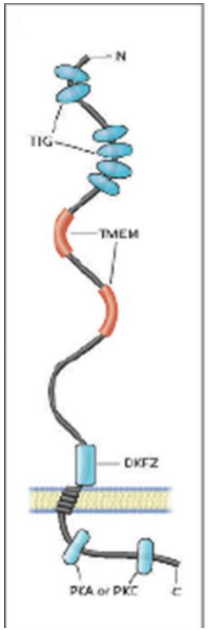
DZIP1L

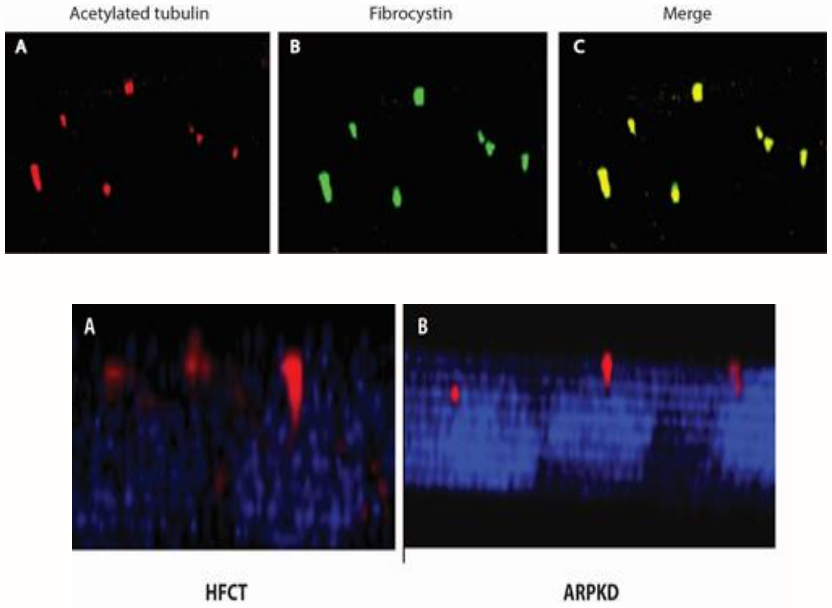
- Εντοπίστηκε σε περιπτώσεις ARPKD που δεν εμφανίζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *PKHD1*.
- Προκαλεί μέτριας σοβαρότητας ασθένεια.



Schematic of Fibrocystin, the protein encoded by *PKHD1*.

Το ARPKD είναι πάθηση των κυτταρικών βλεφαρίδων





PKHD1 6p21-23 16.2kb Fibrocystin 447kDa

Wilson P.D.

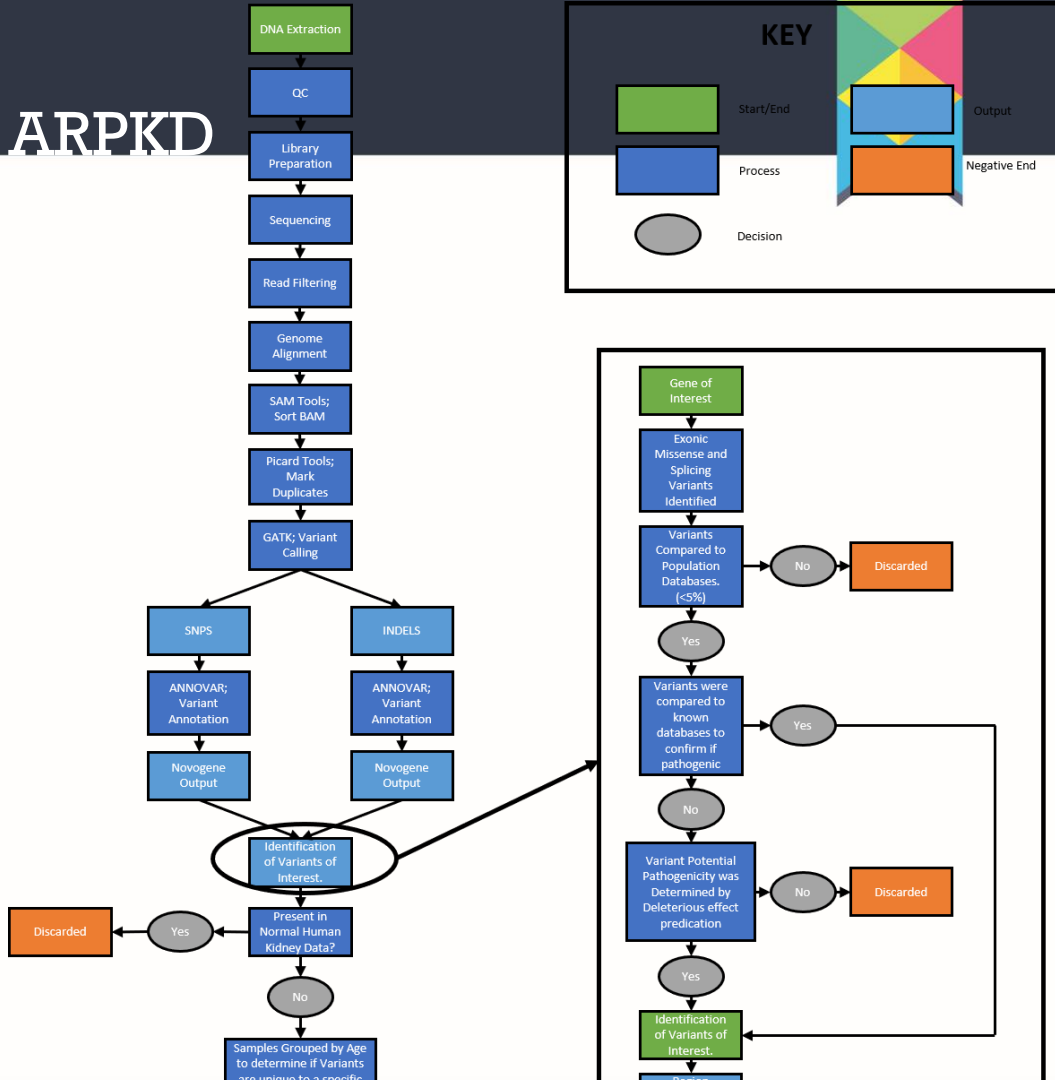
UNIVERSITY OF WOLVERHAMPTON

Η γονιδιωματική της ARPKD

- WES conducted on 10 Normal and 10 ARPKD kidneys (newborn-18 years)
- Variant Identification and Annotation was carried out by Novogene.

Variants of interest were determined by;

1. A population score of less <5% (Rare variants).
2. Whether the variant had previously been identified as pathogenic (Appearance in ClinVar and HGMD databases).
3. Failing Step 2; whether 20% of the programs used predicted a deleterious effect caused by mutation.
4. Change not present within the control set.



WES allows for *PKHD1* mutation determination

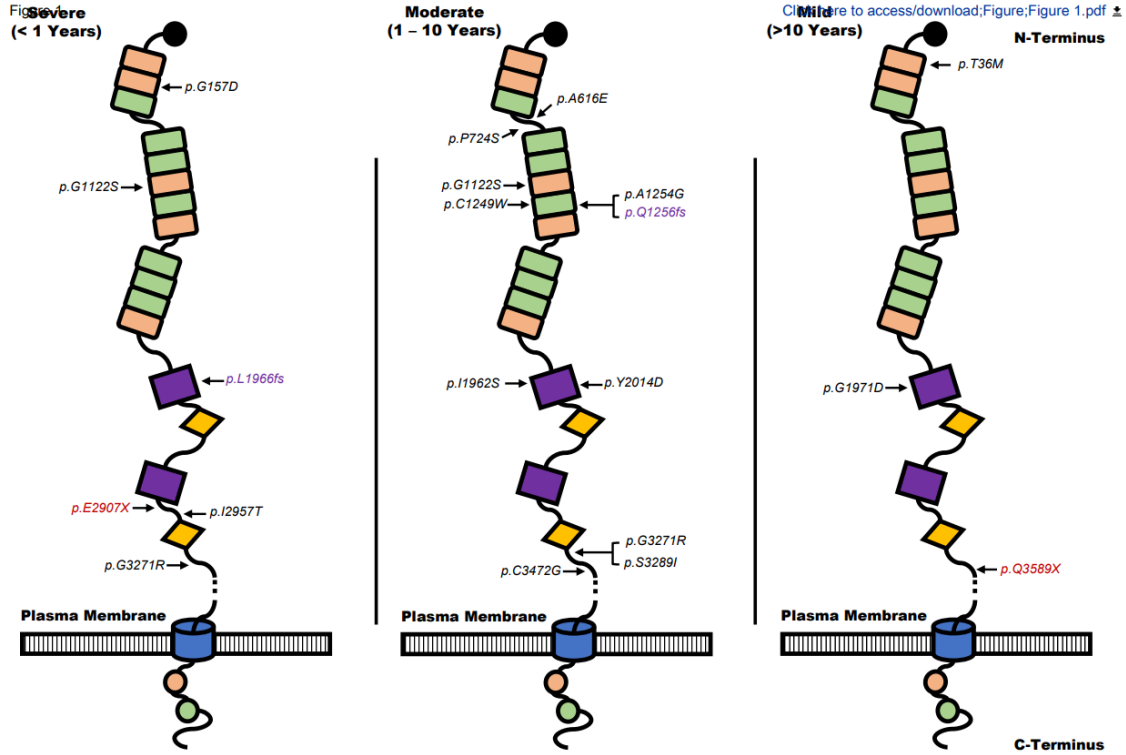
- WES allowed for characterisation of all ARPKD samples.
- All ARPKD samples showed at least two mutations in *PKHD1*.
- No mutations present in *DZIP1L.*
- No sample shows the presence of two truncating mutations in *PKHD1*.
- Two samples have the same genotype but differing Phenotype (~2 year difference in End Stage Renal disease (ESRD)).

Table detailing information obtained from ANNOVAR on the mutations for *PKHD1*.

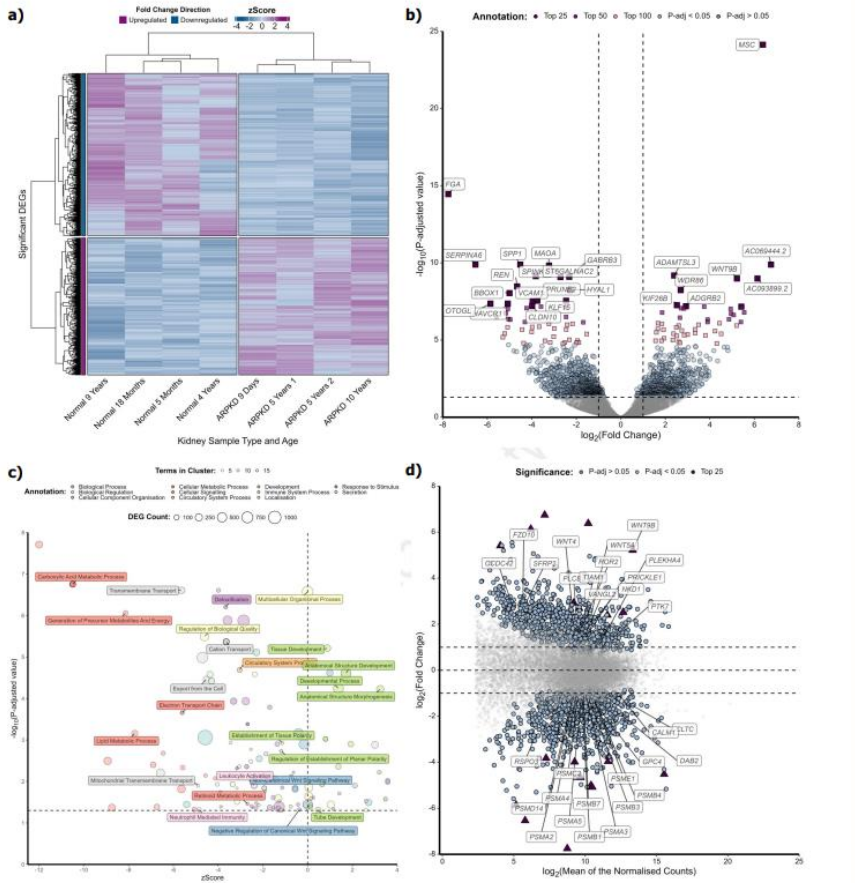
Mutation Type	Exon	DNA	Protein	Population Frequency	Pathogenic	Conserved	Inheritance	Reported in HGMD	Reported in ARPKD/PKHD1 mutation database
missense SNV	3	C107T	T36M	0.000333227	100.00%	66.67%	HET	Y	Y
missense SNV	7	G470A	G157D	x	100.00%	66.67%	HET	N	N
splicing	9	528-1G>A	NA	x	100.00%	66.67%	HET	Y	N
missense SNV	20	C1847A	A616E	x	100.00%	66.67%	HET	N	N
missense SNV	22	C2170T	P724S	x	100.00%	66.67%	HET	N	Y
missense SNV	29	G3364A	G1122S	x	100.00%	66.67%	HET	Y	Y
missense SNV	32	T3747G	C1249W	0.00002487	100.00%	0.00%	HET	Y	Y
missense SNV	32	C3761G	A1254G	0.0004	33.33%	66.67%	HET	N	Y
frameshift deletion	32	3766delC	Q1256fs	0.0004	NA	NA	HET	N	Y
missense SNV	36	T5885G	I1962S	x	33.33%	33.33%	HET	N	N
frameshift insertion	36	5895dupA	L1966fs	0.00004123	NA	NA	HET	Y	Y
missense SNV	37	T6040G	Y2014D	x	83.33%	0.00%	HET	N	N
missense SNV	37	G5912A	G1971D	0.000106	100.00%	66.67%	HET	Y	Y
stopgain	56	G8719T	E2907X	x	100.00%	66.67%	HET	N	N
splicing	56	8642+1G>A	NA	x	100.00%	66.67%	HET	N	Y
missense SNV	57	T8870C	I2957T	0.00008244	83.33%	66.67%	HET	Y	Y
missense SNV	58	G9811A	G3271R	x	100.00%	66.67%	HET	N	N
missense SNV	61	T10414G	C3472G	x	83.33%	66.67%	HET	N	Y
stopgain	61	C10765T	Q3589X	x	50.00%	66.67%	HET	Y	Y

No hotspot of *PKHD1* mutations in our cohort

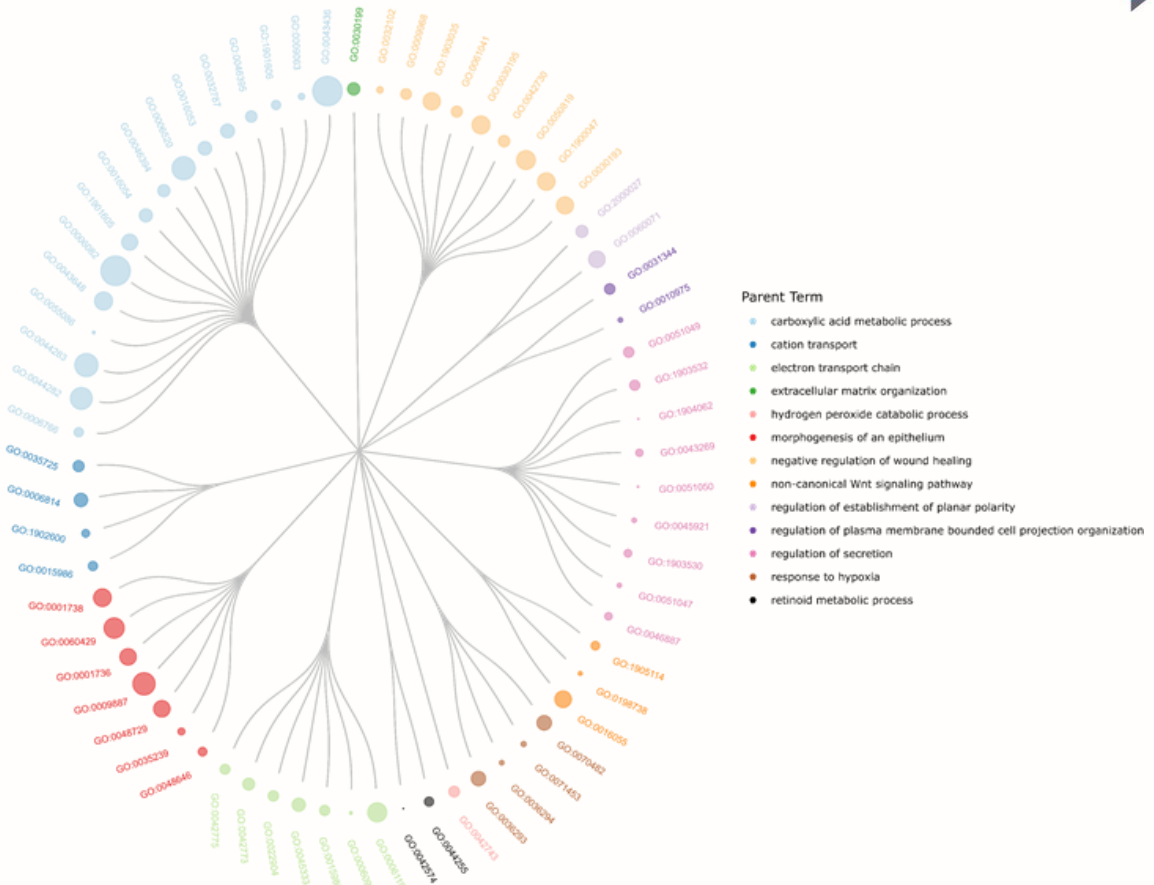
- All of the mutations within this study span the extracellular domain with no mutations present within the transmembrane or C-terminal doma
- In this small cohort exon 32 contains at 17% o mutations.
- Cumulatively majority of mutations located in t middle of the protein within this cohort (Exons 37; 42.86%,). However, these are also some c largest exons.
- Looking at the distribution of mutations, as the relate to their exon position, does not favour a particular group.
- No clear genotype-phenotype relationship for ESRD.



Διαφοροποιημένη γονιδιακή έκφραση ανάμεσα σε φυσιολογικά και **ARPKD** νεφρά



Η ορολογία γονιδιακής οντολογίας βοηθάει στον εντοπισμό κοινών παρονομαστών



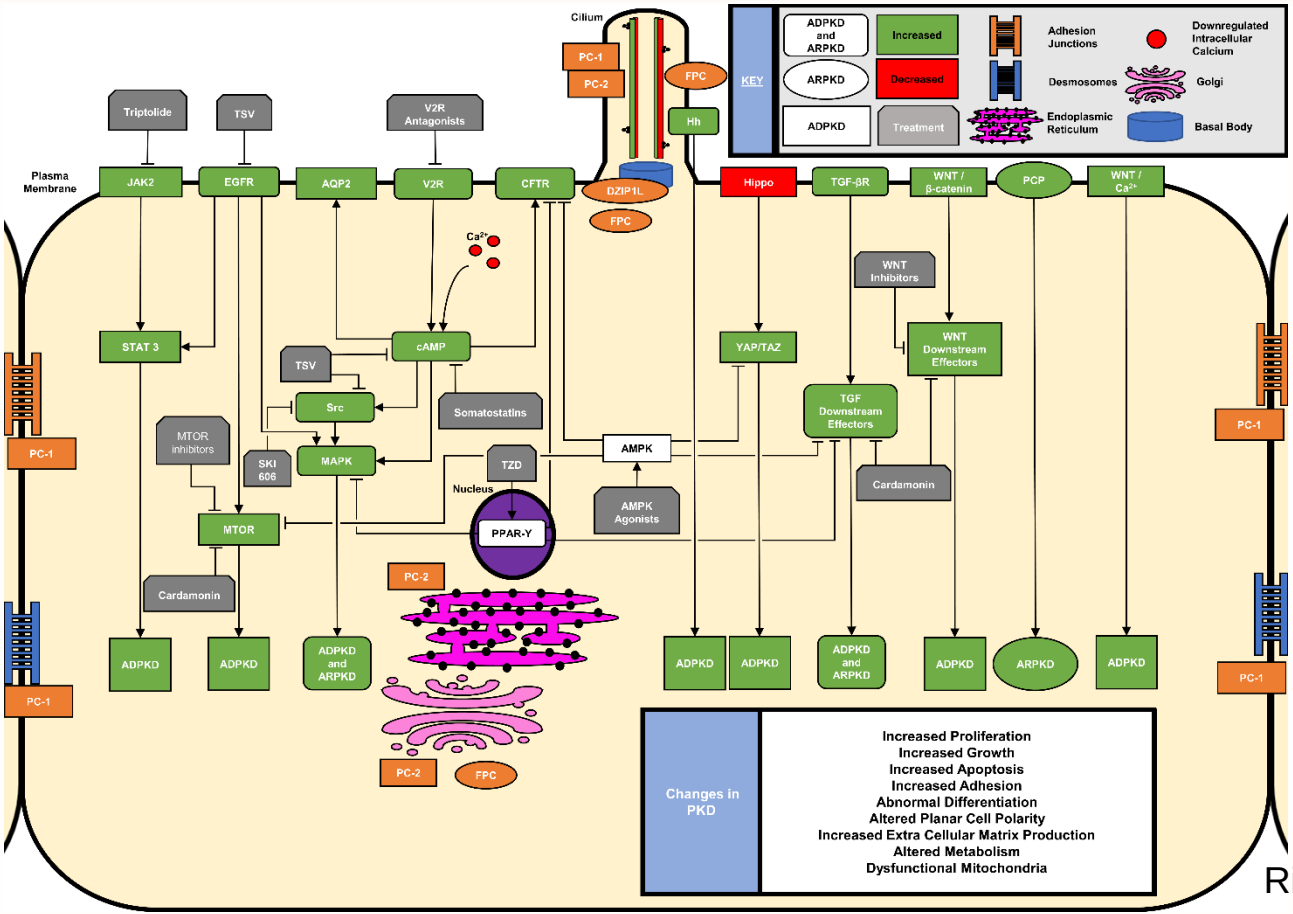
Acknowledgements

- Taylor Richards
- Kavindiya Sonali Modarage
- Soniya Malik
- Raaghavi Aravindan
- Patricia Wilson
- Jill Norman
- Charlotte Dean
- Mary Lyon Centre

Η γενετική του ADPKD

- Κυστική εκφύλιση των νεφρών το 1841.
- Πρώτη κλινική διάγνωση νόσου πολυκυστικών νεφρών το1888.
- Επικρατής μετάδοση το 1899.
- **1985 μεγάλη γενετική ανακάλυψη**– σύνδεση με το *PKD1*.

Πιθανές θεραπευτικές παραμβάσεις στη PKD



Richards et al., 2021