



Η επίδραση του αυξημένου μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας σε επίμυες με πολυκυστική νόσο των νεφρών και μετάλλαξη στο γονίδιο της ανκυρινης anks6.

Ι. Κοφοτόλιος<sup>1,2</sup>, Μ. Μπόνιος<sup>3</sup>, Ε. Μουχτούρη<sup>2</sup>, Κ. Ξενάκης<sup>2</sup>, Μ. Αδαμόπουλος<sup>2</sup>, Ι. Μουρούζης<sup>4</sup>, Ε. Παντέρης<sup>5</sup>, Ι.Ν. Μπολέτης<sup>1</sup>, Ε. Μαυροειδής<sup>2</sup>, Σ. Μαρινάκη<sup>1</sup>

*Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»<sup>1</sup>*

*Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημίας Αθηνών<sup>2</sup>*

*Μονάδα Μεταμόσχευσης και Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο<sup>3</sup>*

*Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα<sup>4</sup>*

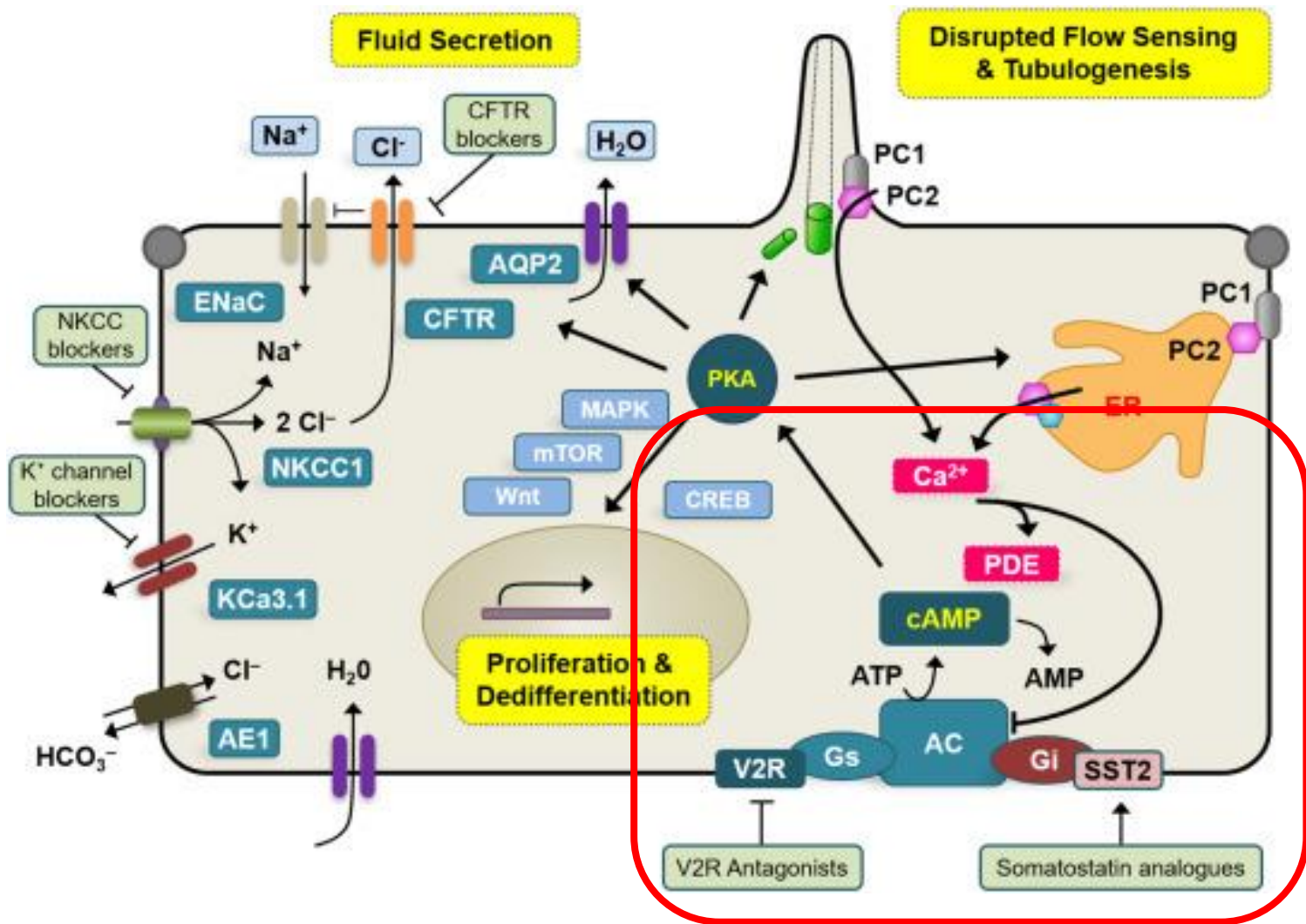
*Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης<sup>5</sup>*

# Αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών

## ADPKD

- Συχνότερη κληρονομική πάθηση των νεφρών
- Επιπολασμός της νόσου 1:1000 ζώντα νεογνά
- 10% των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού
- 85% μετάλλαξη στο γονίδιο PKD1
- Χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία κύστεων σε όλο το μήκος του νεφρώνα κυρίως όμως στο άπω και στο αθροιστικό σωληνάριο

# Παθогένεια ADPKD



Μετάλλαξη PC1 ή PC2  
↓  
Ανωμαλία δομής και λειτουργίας της cilia  
↓  
Μείωση ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca  
↓  
Αύξηση ενδοκυττάριας cAMP  
↓  
Αύξηση κυτταρικού πολλαπλασιασμού και έκκρισης  
↓  
Ανάπτυξη κυστικής νεφρικής νόσου

## ADPKD-Αρτηριακή Υπέρταση

- Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ADPKD

*Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα:*

1. Αρτηριακή υπέρταση



60% των ασθενών  
Εμφάνιση 10 έτη νωρίτερα από το γενικό πληθυσμό  
Διέγερση του RAAS  
Στόχος BP:110/70mmHg

2. Εγκεφαλικά ανευρύσματα

3. Καρδιολογικές παθήσεις

## ADPKD-Εγκεφαλικά ανευρύσματα

- Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ADPKD

*Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα:*

1. Αρτηριακή υπέρταση

2. Εγκεφαλικά ανευρύσματα



4 φορές συχνότερα από το γενικό πληθυσμό  
Συσχέτιση με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ανεύρυσμα  
50% έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία  
30% εμφανίζουν πολλαπλά ανευρύσματα

3. Καρδιολογικές παθήσεις

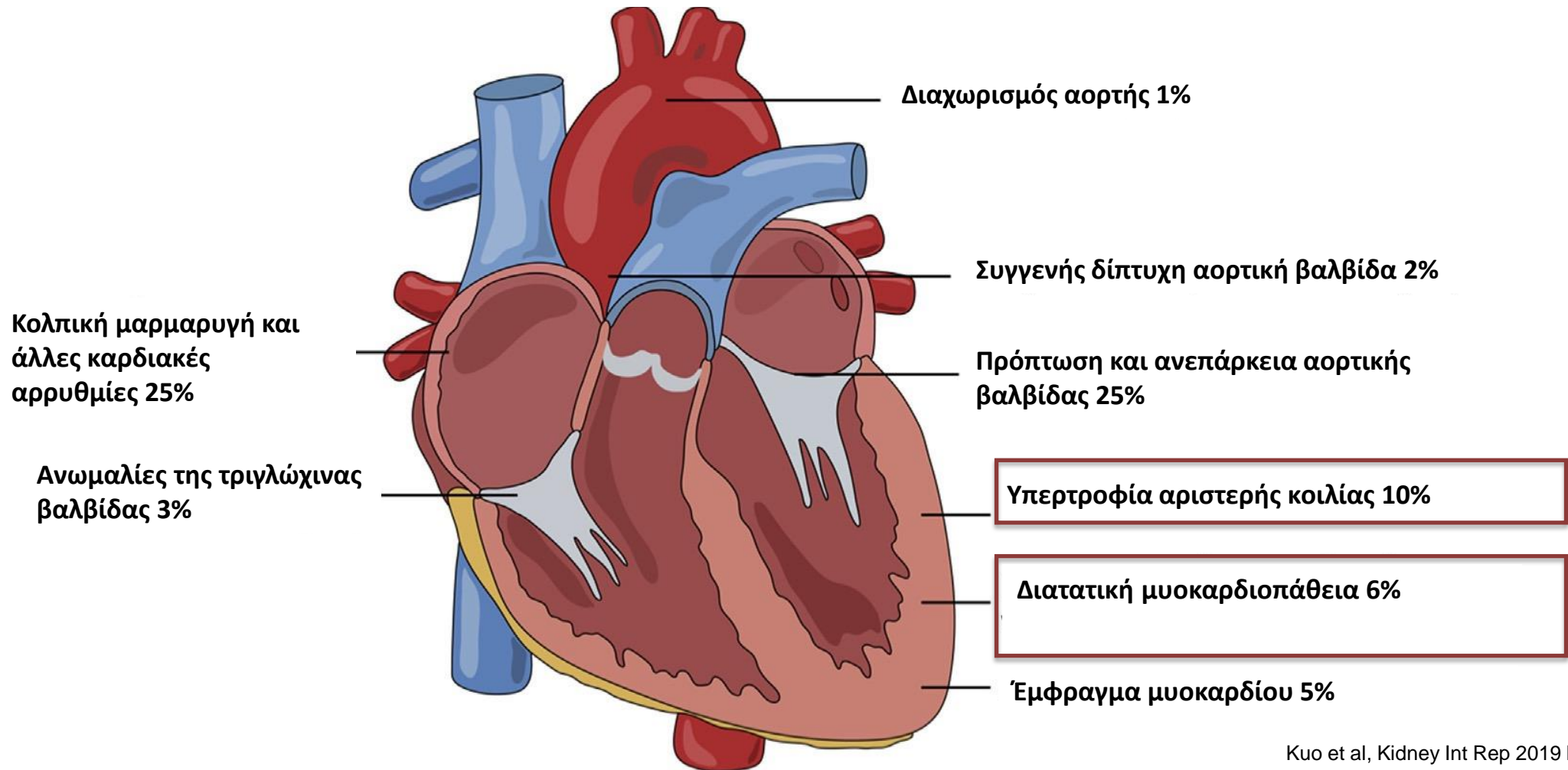
## ADPKD-Καρδιολογικές παθήσεις

- Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με ADPKD

*Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα:*

1. Αρτηριακή υπέρταση
2. Εγκεφαλικά ανευρύσματα
3. Καρδιολογικές παθήσεις

# ADPKD-Καρδιολογικές παθήσεις



## Πειραματικό μοντέλο PKD/Mhm rat

□ PKD/Mhm rat → Μετάλλαξη στο γονίδιο της ανκυρίνης anks6

1. Φαινότυπο πολυκυστικής νόσου νεφρών
2. Αυτοσωμικός επικρατούν χαρακτήρας
3. ΧNN τελικού σταδίου σε 18 μήνες ζωής
4. Βαρύτερη νόσος σε αρσενικούς αρουραίους
5. Ομοζυγωτία οδηγεί σε θάνατο σε 3 εβδομάδες

# Σκοπός

Η διερεύνηση της επίδρασης του αυξημένου μεταφορτίου σε επίμυες με πολυκυστική νόσο που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της ανκυρίνης anks6.

# Υλικό και μέθοδοι

## Κριτήρια ένταξης

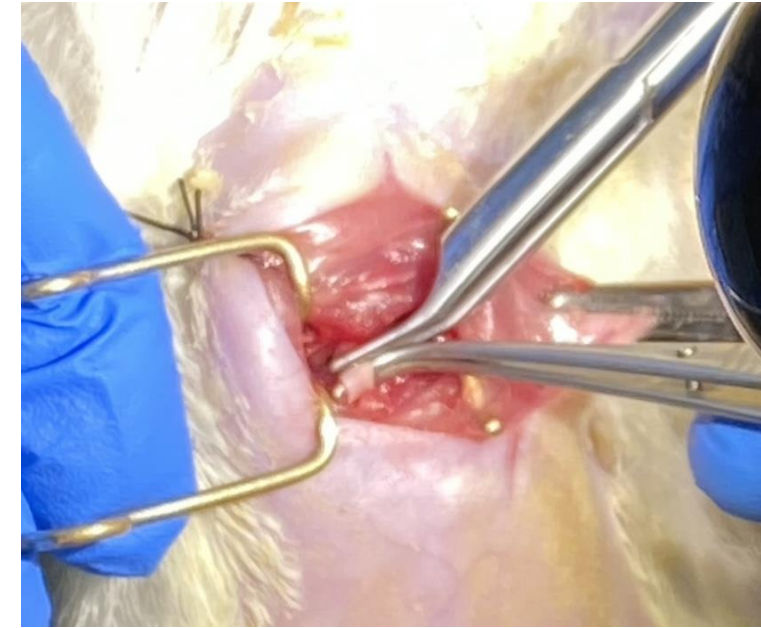
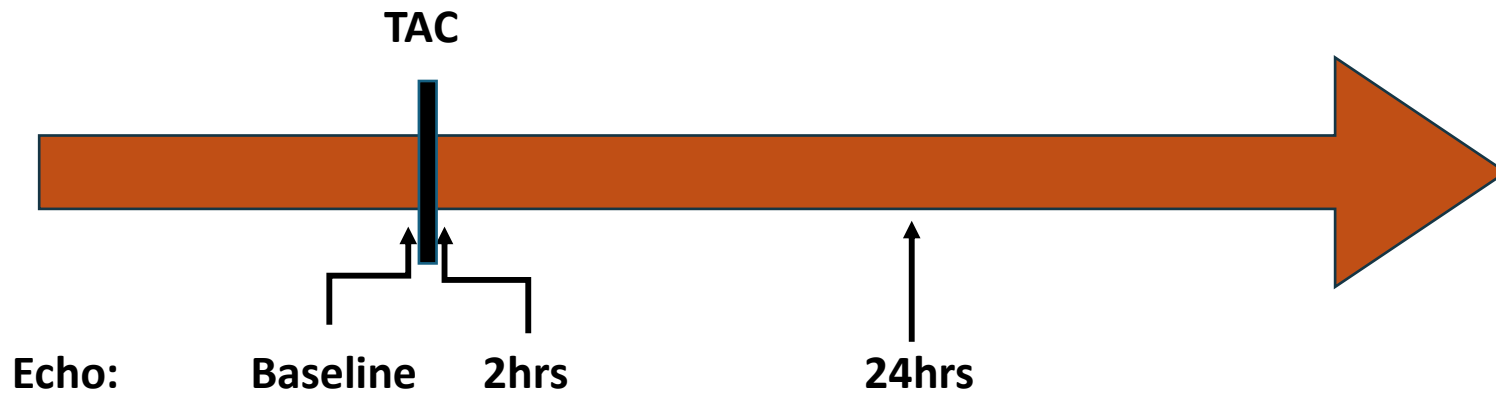
- Άρρεν φύλο
- Ετερόζυγωτία ή Wild type
- Ηλικία 12 εβδομάδων
- Echo καρδιάς προ και μετά το TAC
- Κλίση πίεσης  $>55\text{mmHg}$

## Κριτήρια αποκλεισμού

- Θήλυ φύλο
- Ομοζυγωτία

# Transverse Aortic Constriction (TAC) (Pressure-Overload)

- Group A: WT, Sprague Dawley rats + TAC
- Group B: WT, Sprague Dawley rats + No TAC
- Group C: ANKS6 +/- Sprague Dawley rats +TAC
- Group D: ANKS6 +/- Sprague Dawley rats +No TAC



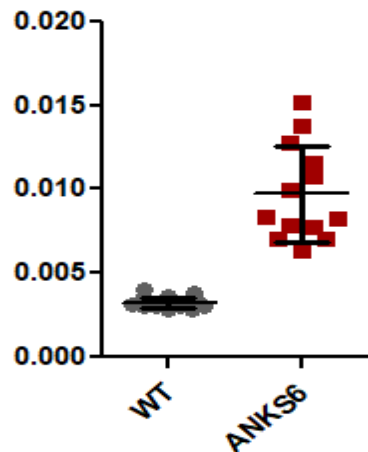
## Transverse Aortic Constriction (TAC) (PRESSURE-OVERLOAD)

- Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) εκδηλώνεται σε **3 μέρες**.
- Συγκεντρική υπερτεοφία της αριστερής κοιλίας και διπλασιασμός της μάζας της σε **2-11 εβδομάδες**
- Αύξηση μεγέθους και βάρους της καρδιάς σε **2 εβδομάδες**.
- Μυοκαρδιακή ίνωση σε **4 εβδομάδες**.
- Διαστολική και συστολική δυσλειτουργία σε **4 εβδομάδες**.

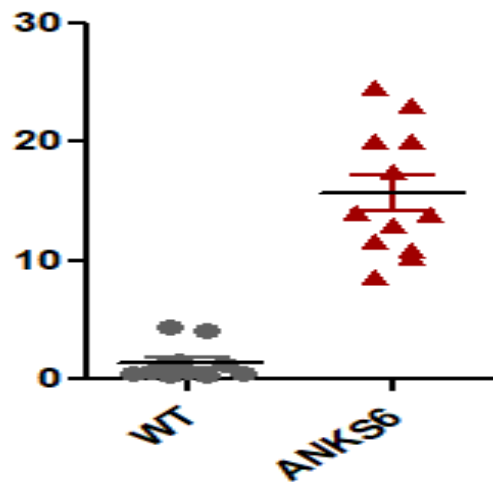
# Αποτελέσματα

# Αυξημένο βάρος νεφρών και κυστική εκφύλιση του νεφρικού παρεγχύματος

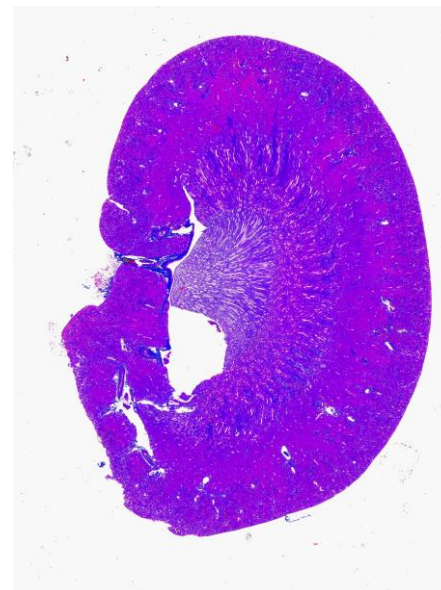
Kidney/body weight ratio



Kidney Cysts



$P=0<0.001$

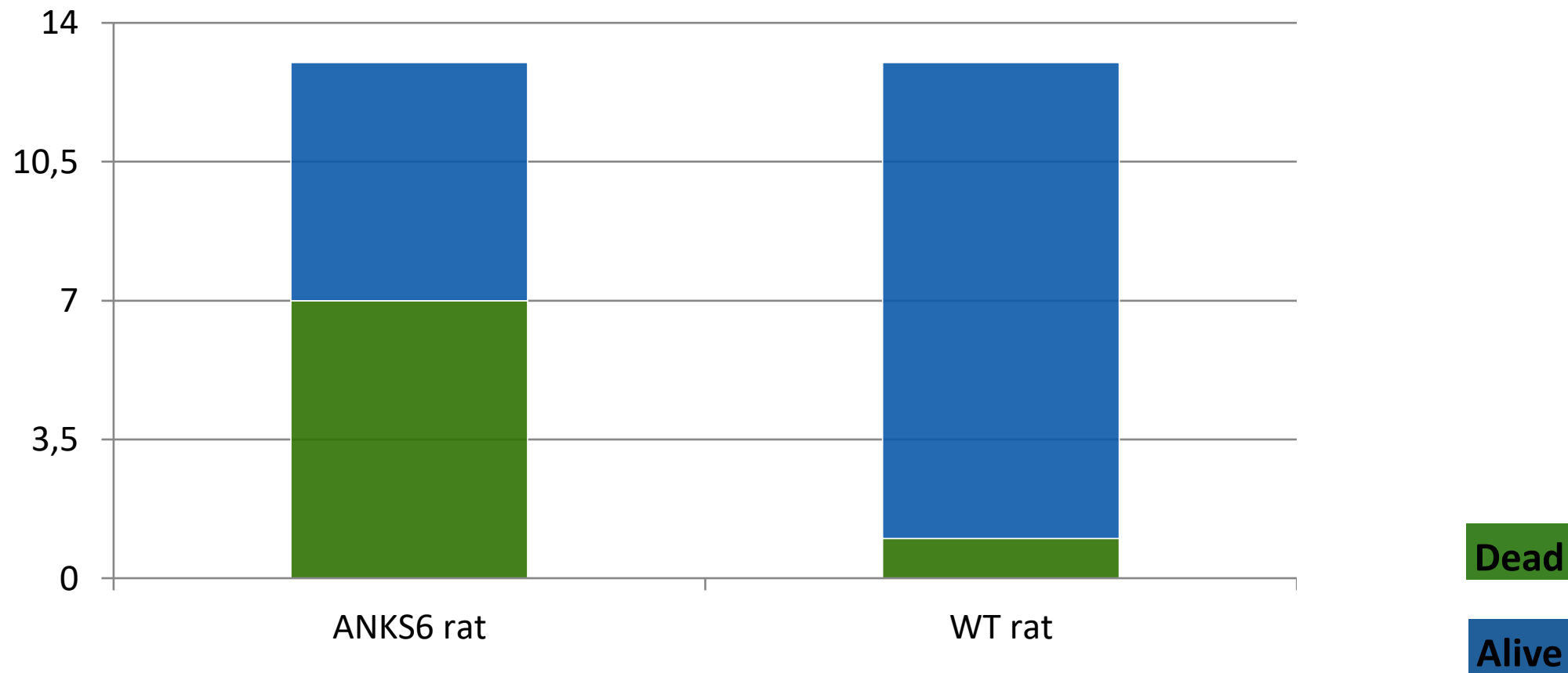


WT rat



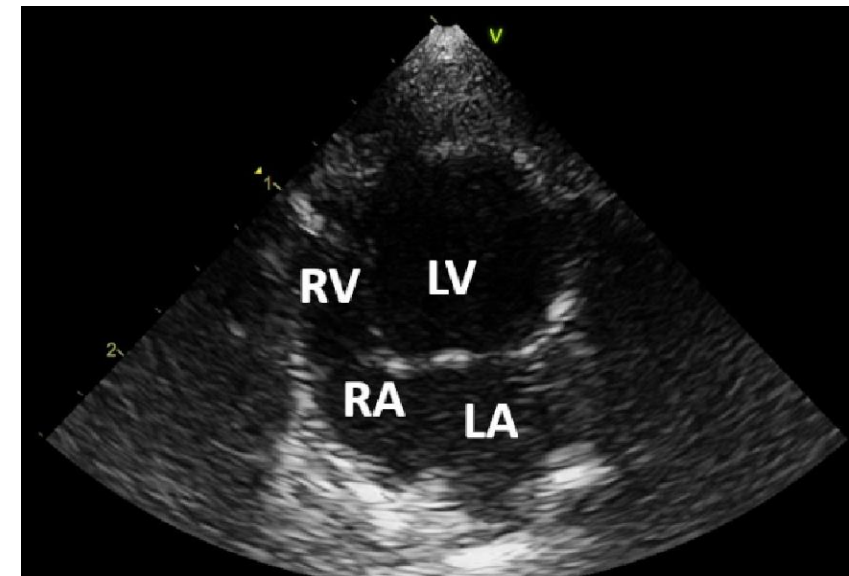
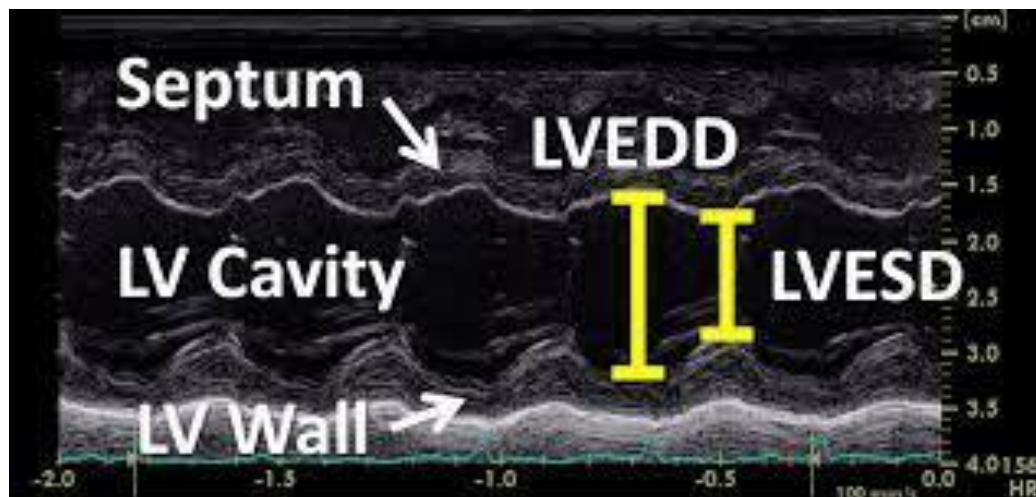
Anks6 rat

## Θνησιμότητα 24h μετά TAC



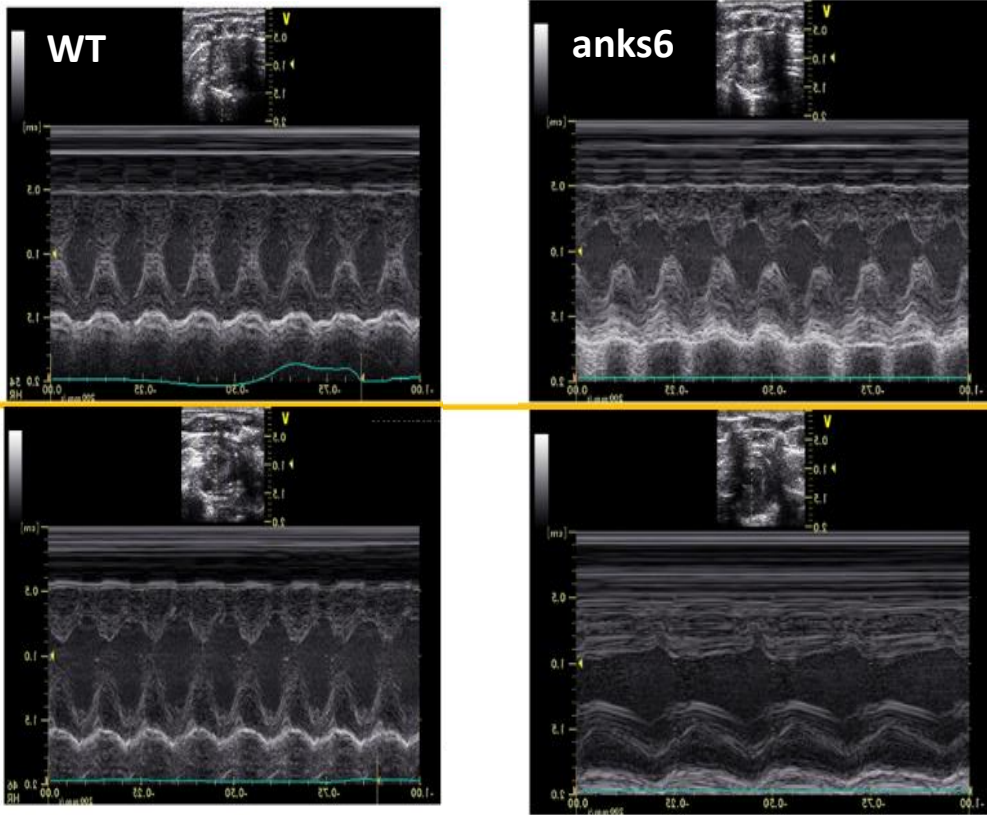
## Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος

1. Κλάσμα εξώθησης (EF) προ TAC, TAC 2h, TAC 24h
2. Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVEDD) προ TAC, TAC 2h, TAC 24h
3. Τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVESD) προ TAC, TAC 2h, TAC 24h
4. Διάμετρος αριστερού κόλπου (LA) προ TAC, TAC 2h, TAC 24h

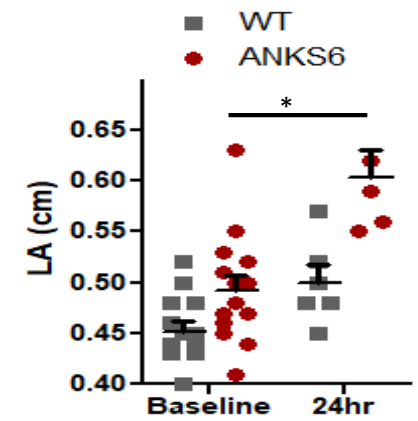
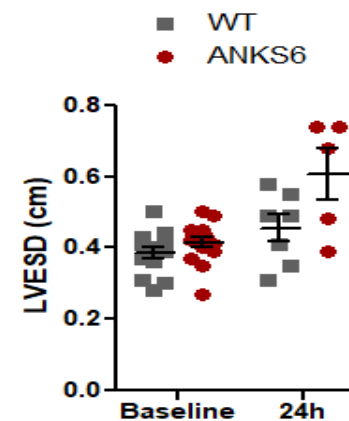
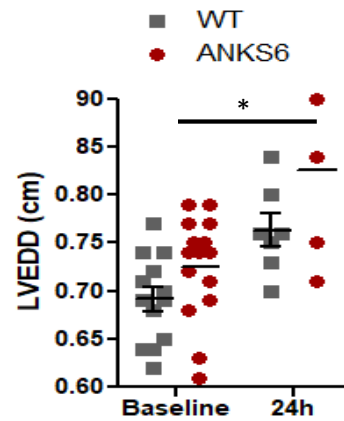
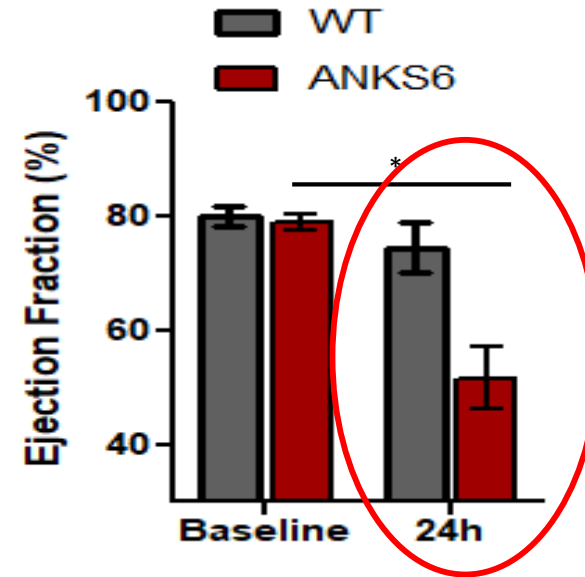


# Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια σε Anks6 24h μετά TAC

Baseline

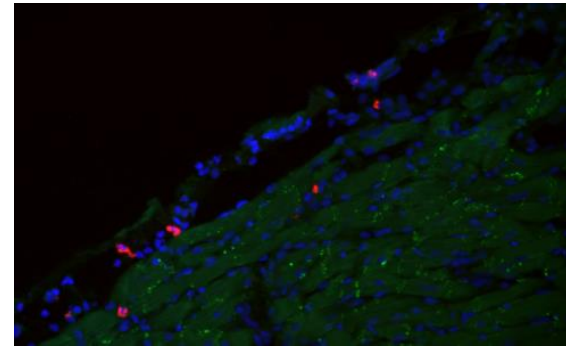
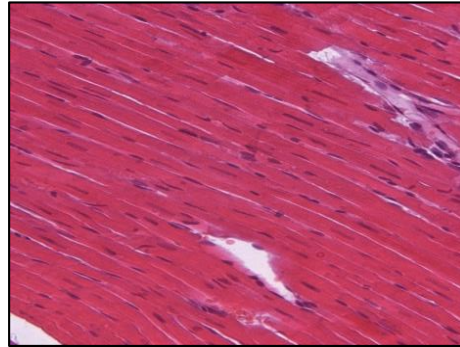


24h μετά από  
στένωση αορτής

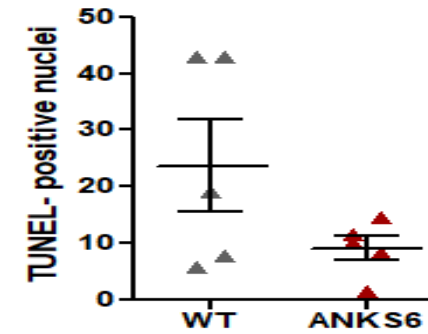
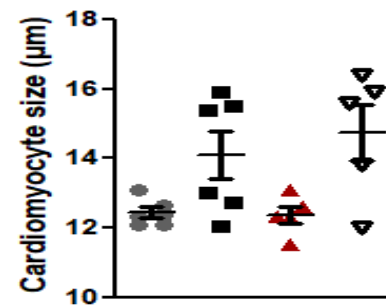
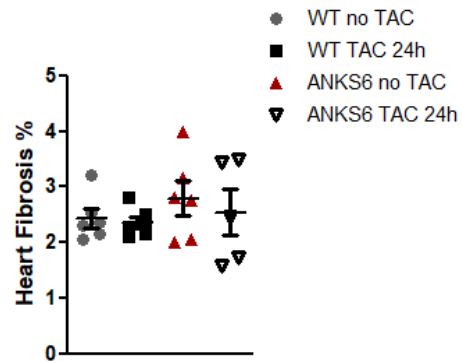
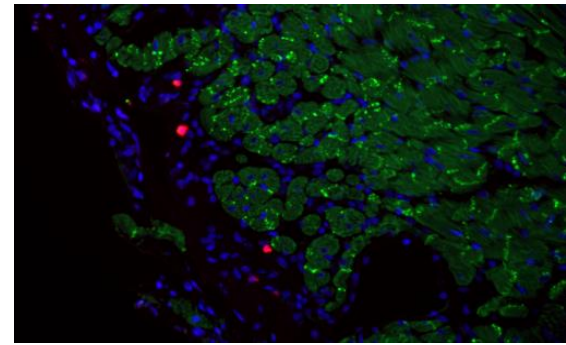
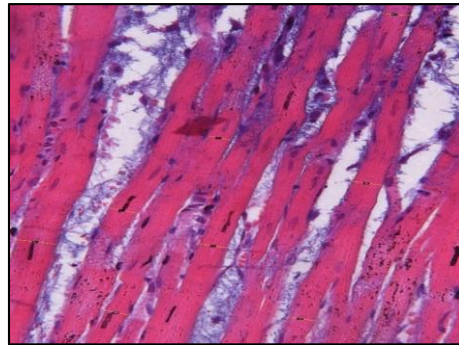


# Ιστολογική ανάλυση μυοκαρδίου

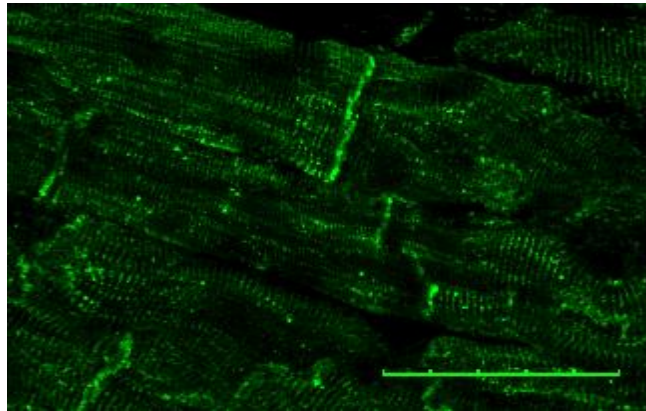
WT



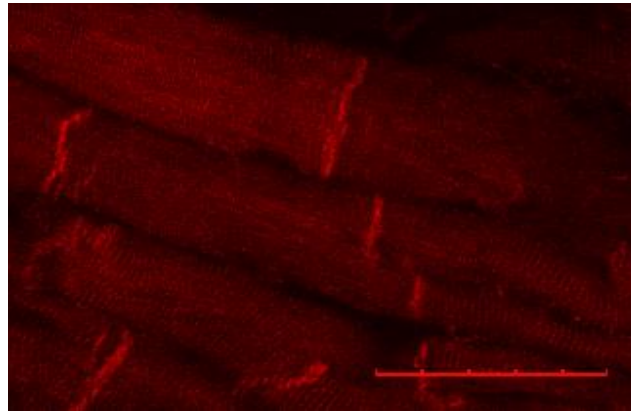
Anks6



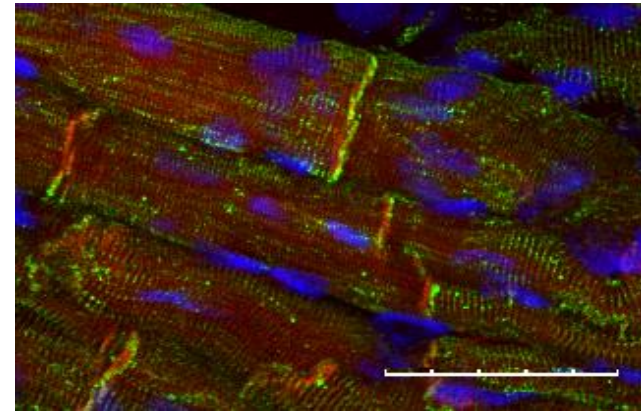
# Εντοπισμός Anks6 στα Z-lines και στους εμβόλιμους δίσκους



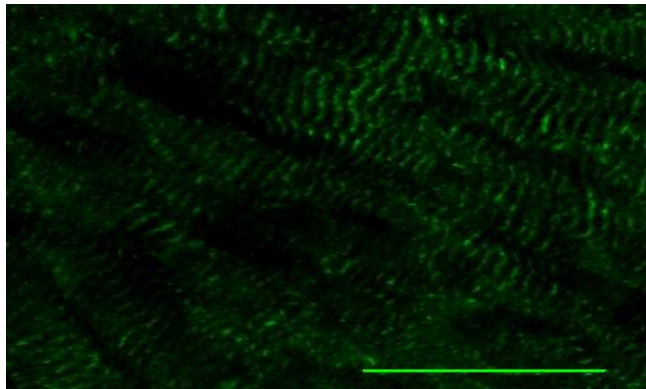
desmin



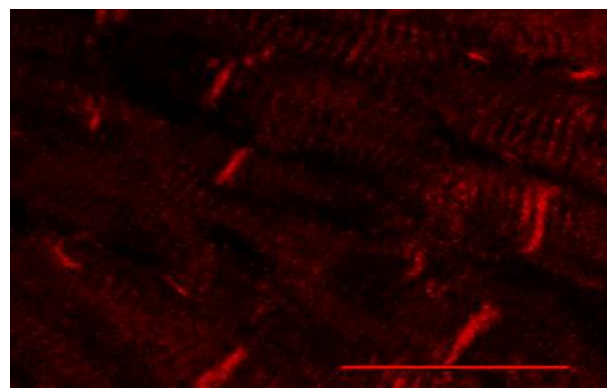
anks6



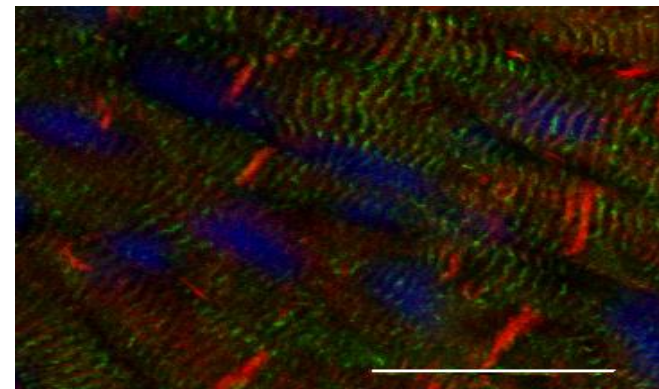
desmin\_anks6



$\alpha$ -actinin

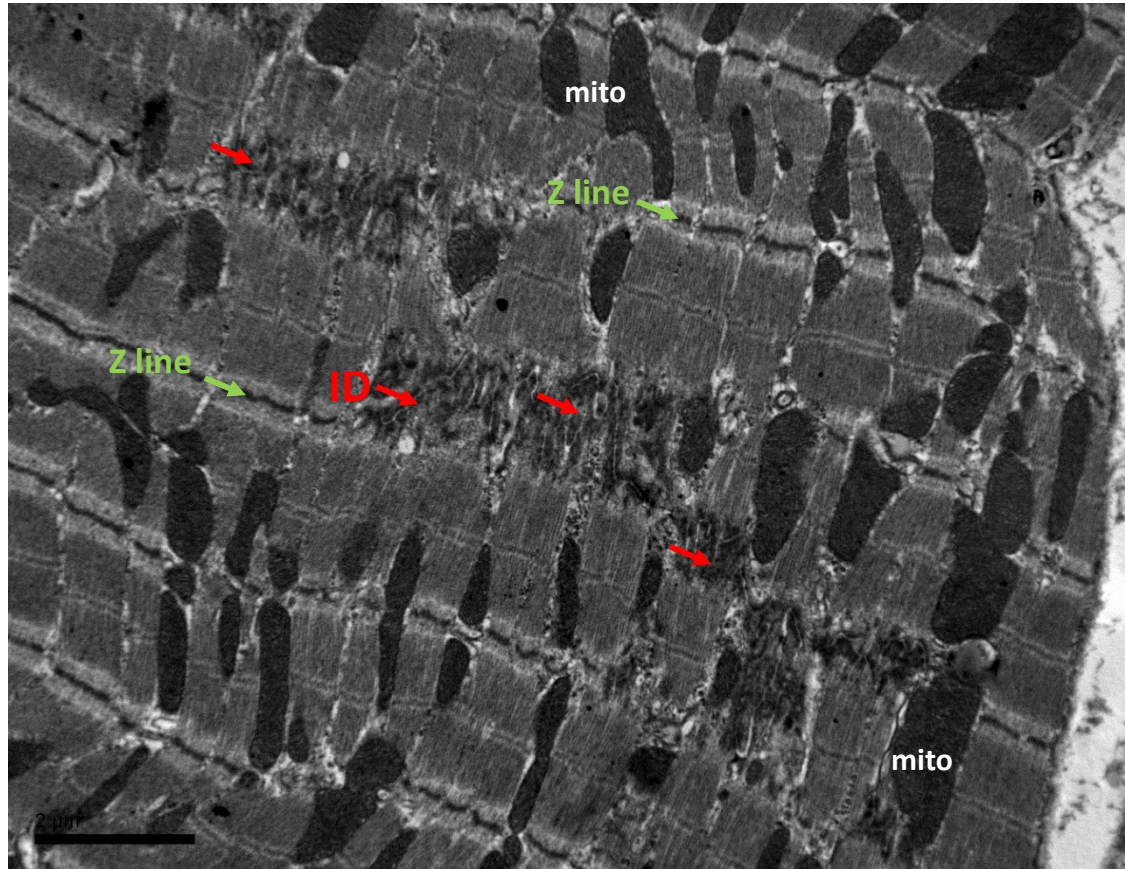


anks6

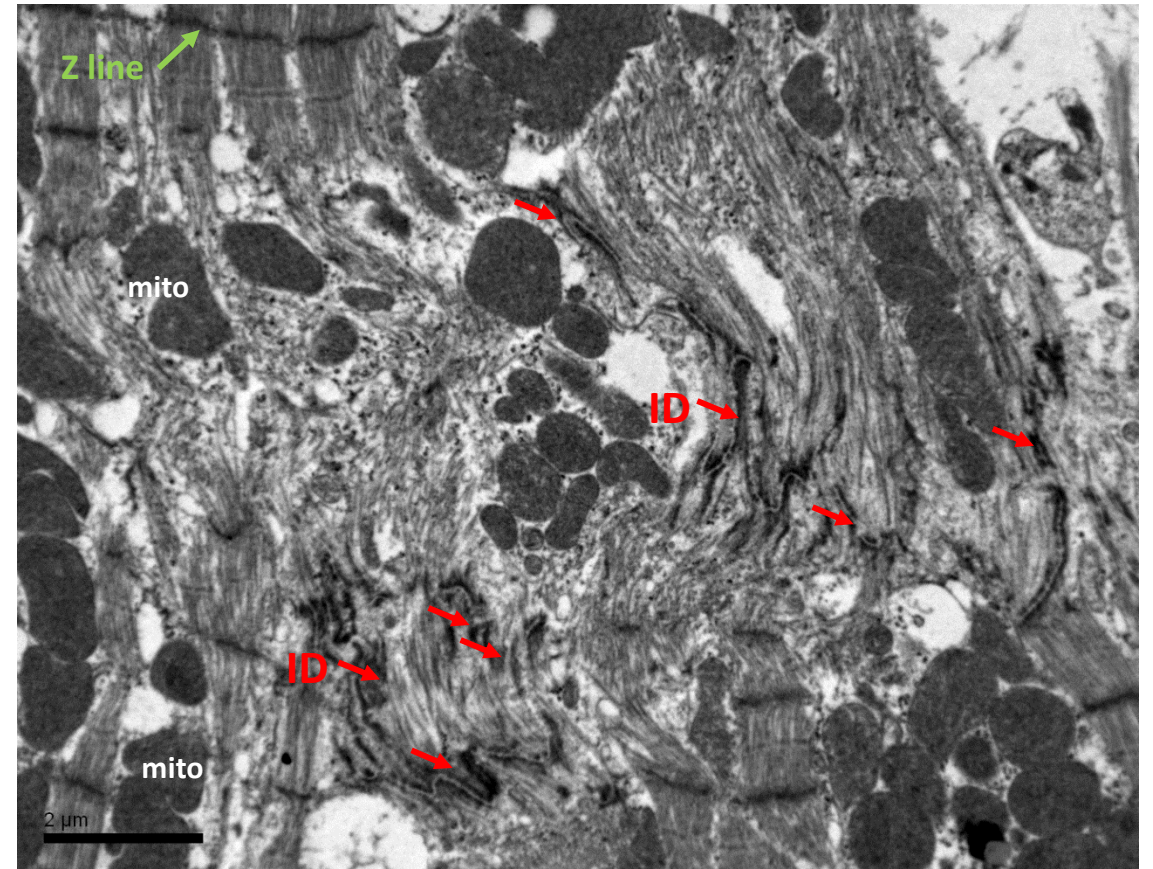


$\alpha$ -actinin\_anks6

Αποκόλληση μυοϊνιδίων από τους εμβόλιμους δίσκους σε  
Anks6 μετά TAC



WT 24h

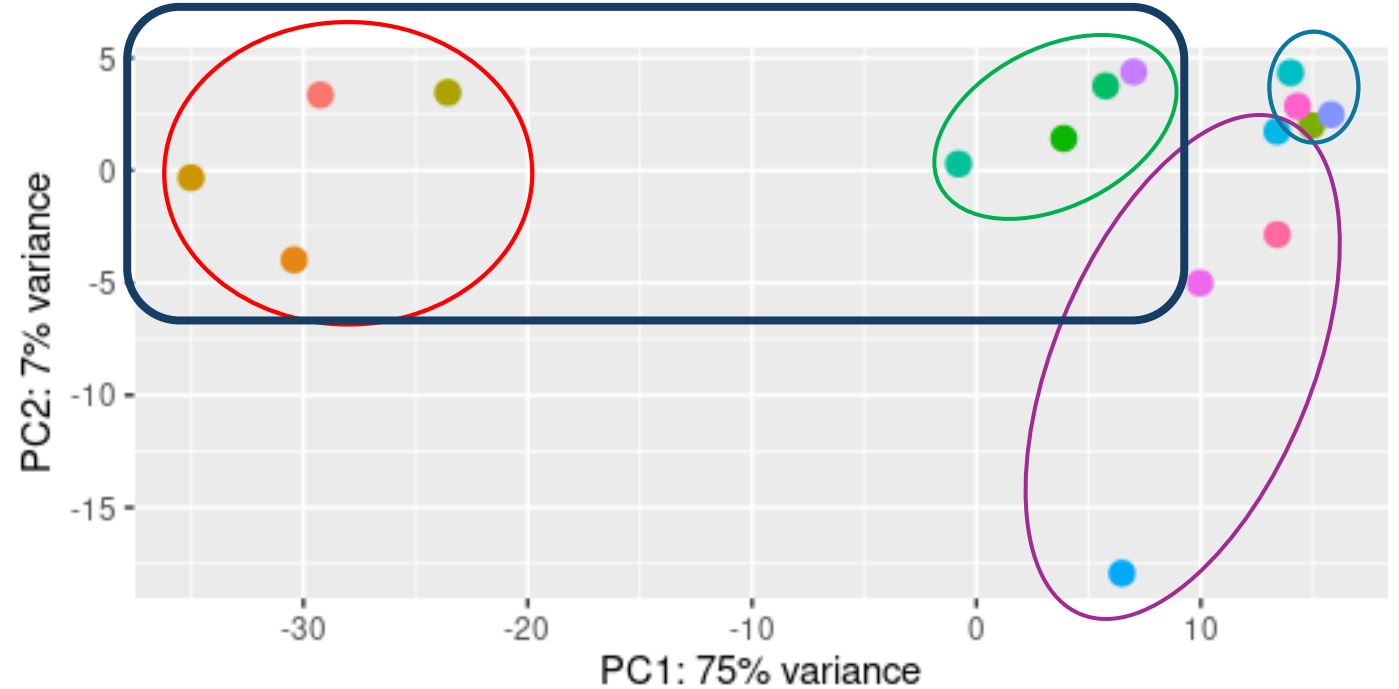


Anks6 24h

## RNA sequencing από καρδιακό ιστό

- WT no TAC
- WT TAC 24h
- Anks6+/- no TAC
- Anks6+/- TAC 24h

- WT no TAC Vs WT TAC 24h
- WT no TAC Vs Anks6+/- no TAC
- Anks6+/- no TAC Vs Anks6+/- TAC 24h
- WT TAC 24h Vs Anks6+/- TAC 24h

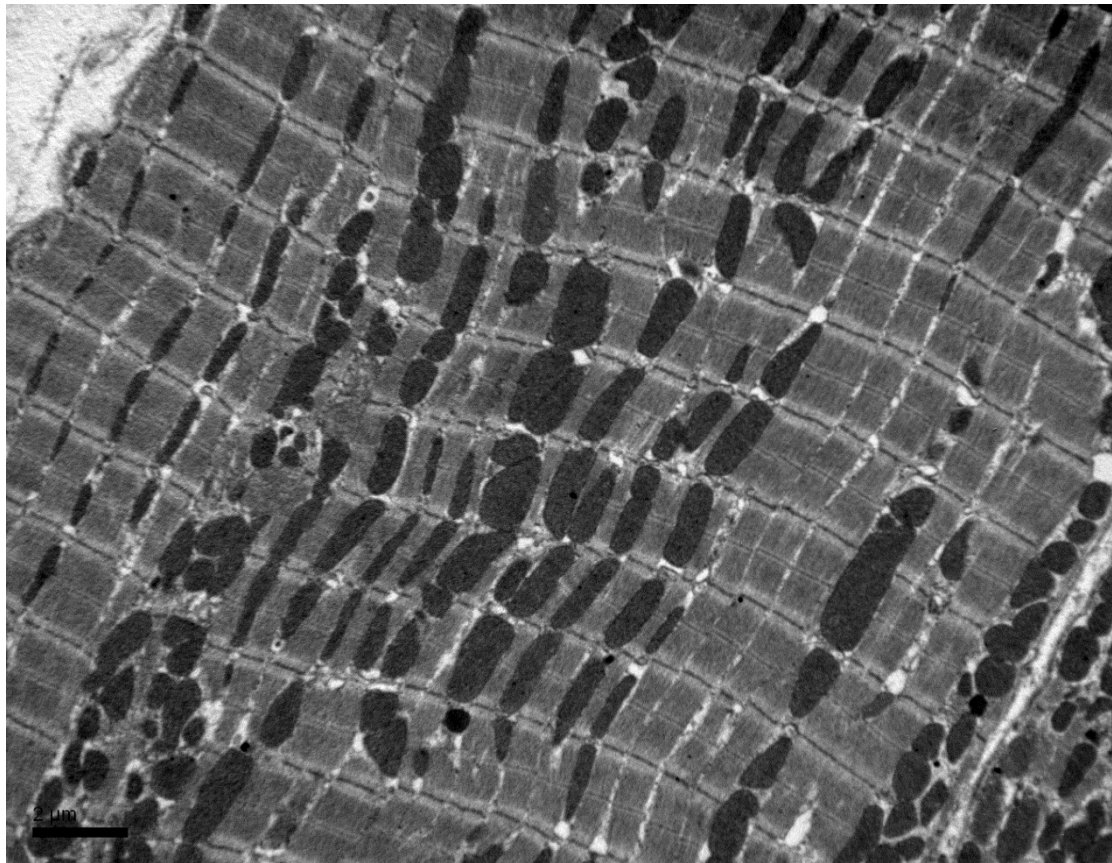


## RNA sequencing απο μυοκαρδιακό ιστό Βιοπληροφορική ανάλυση

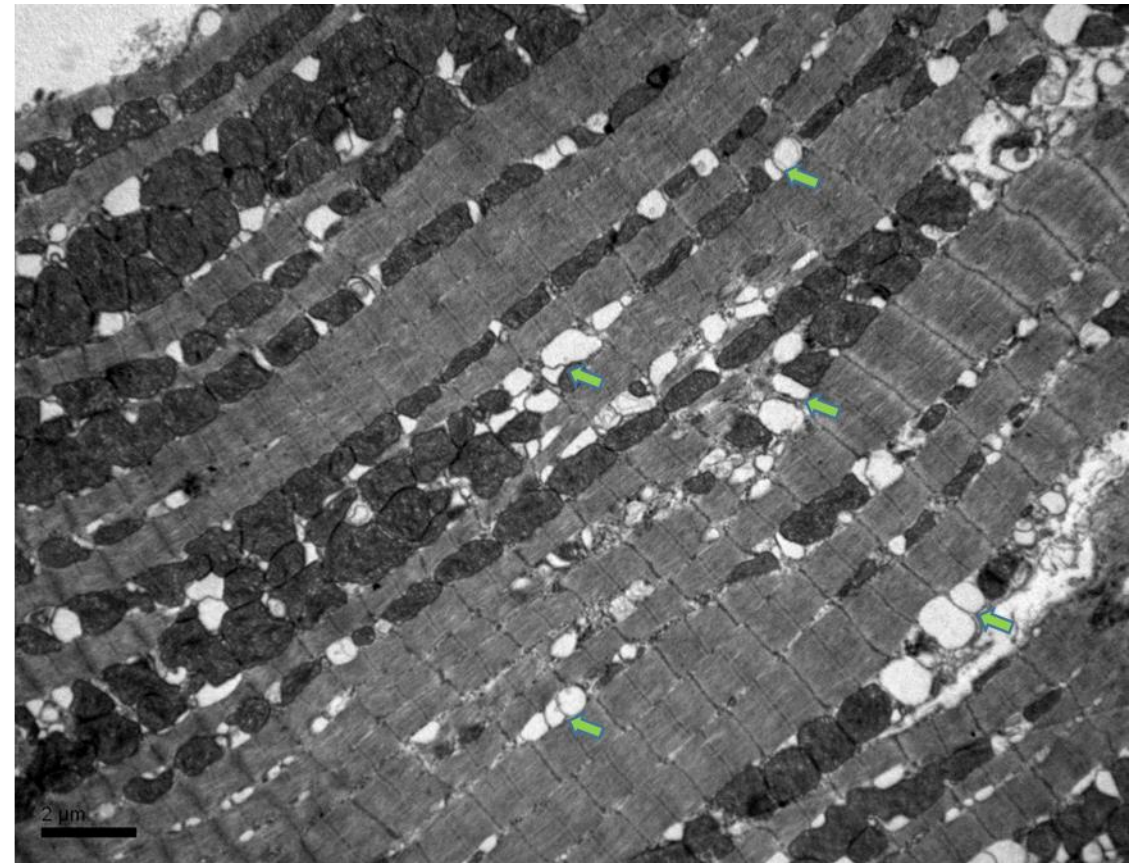
Εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε υπερφόρτωση πίεσης:

- ✓ **Ca<sup>2+</sup> signaling**
- ✓ **Adrenergic signaling**
- ✓ **Dilated cardiomyopathy**
- ✓ **Cardiac muscle contraction**

Τα αυξημένα κενοτόπια αντιστοιχούν σε διαστολές των T-σωληνίσκων  
και ανώμαλο σαρκοπλασματικό δίκτυο

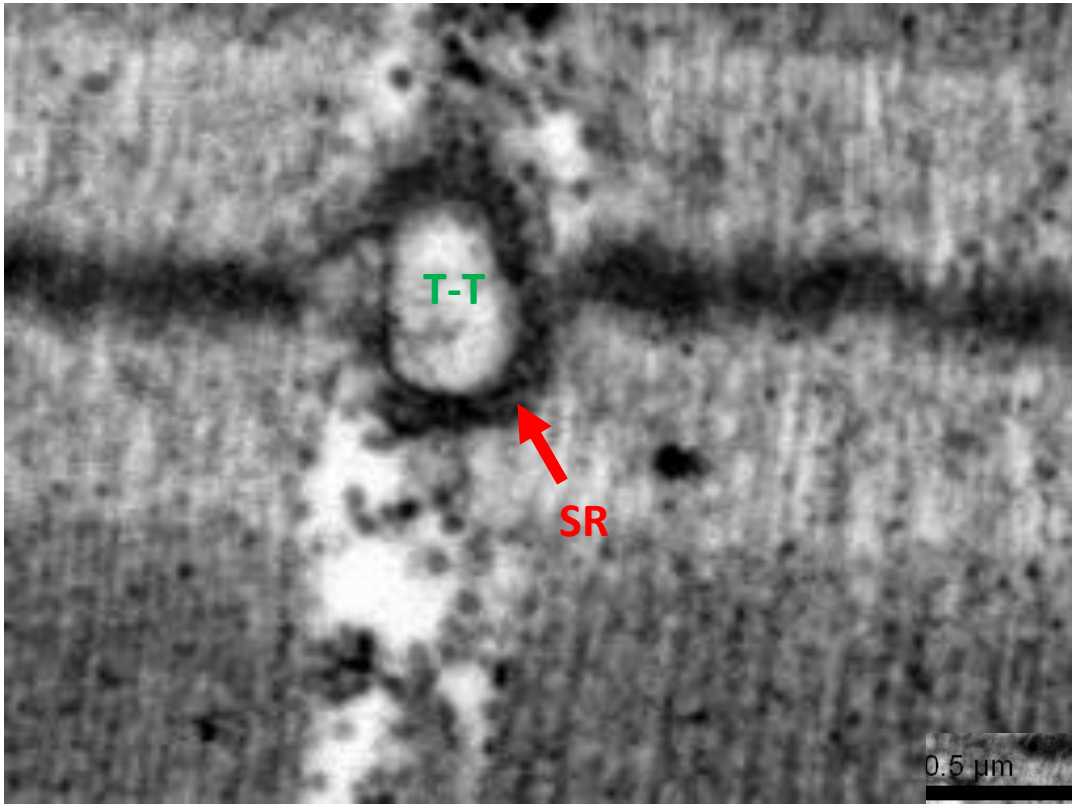


WT TAC 24hrs

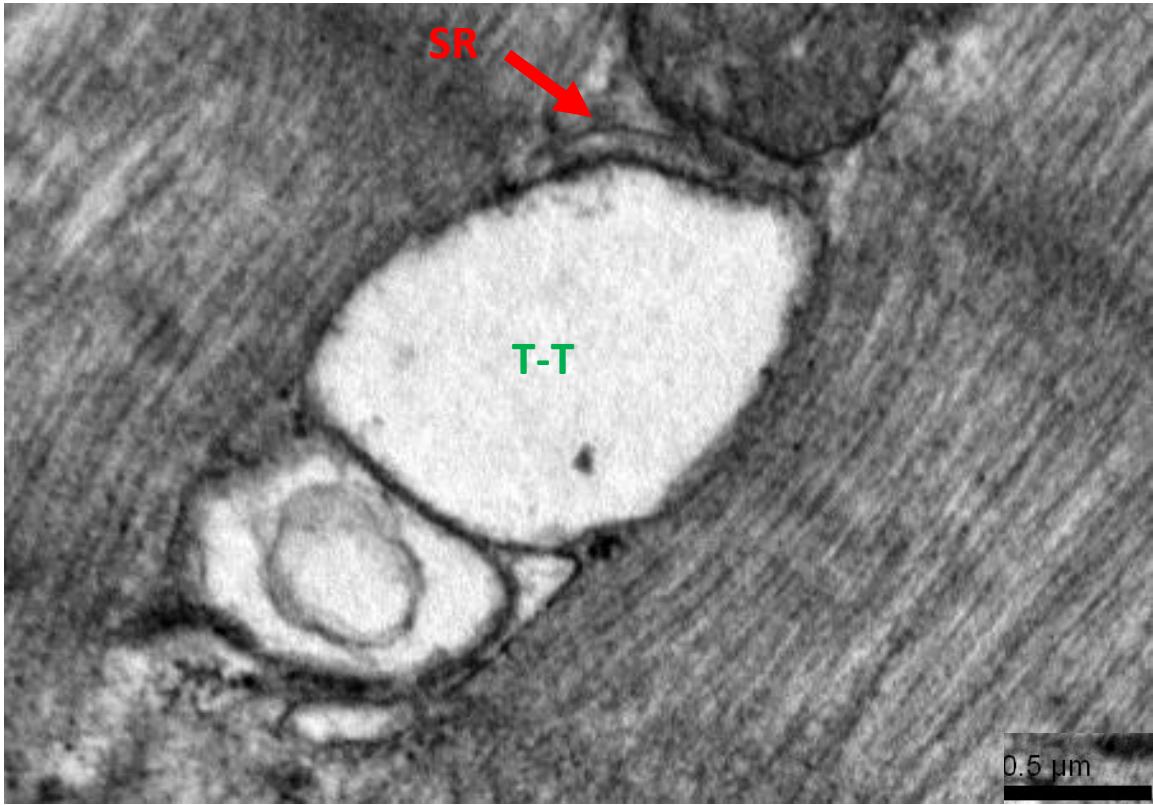


Anks6 TAC 24hrs

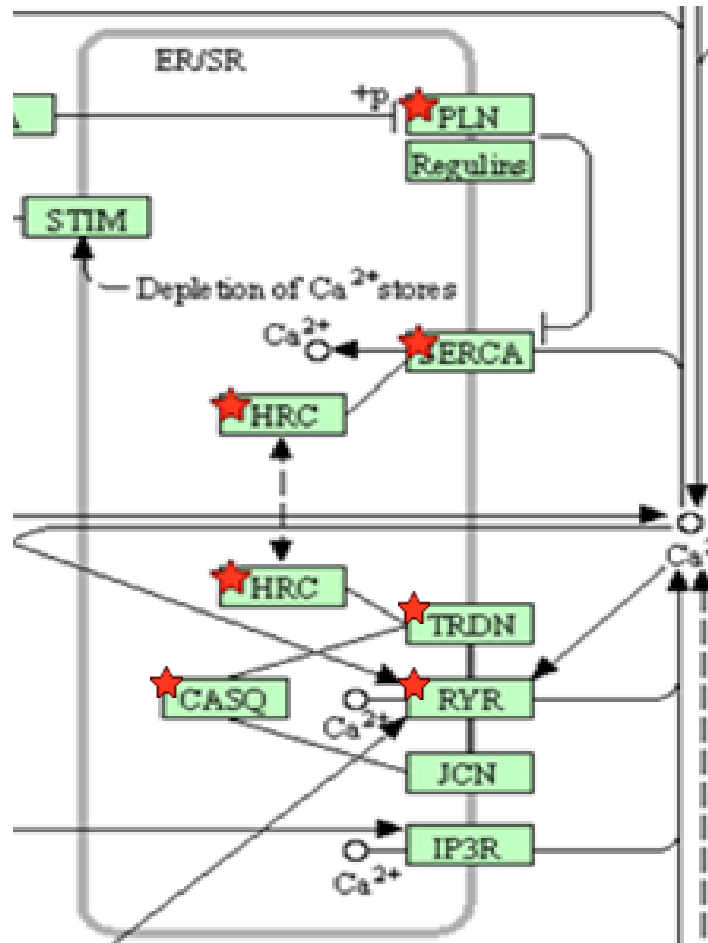
Διαστολή των T-σωληνίσκων



WT TAC 24hrs



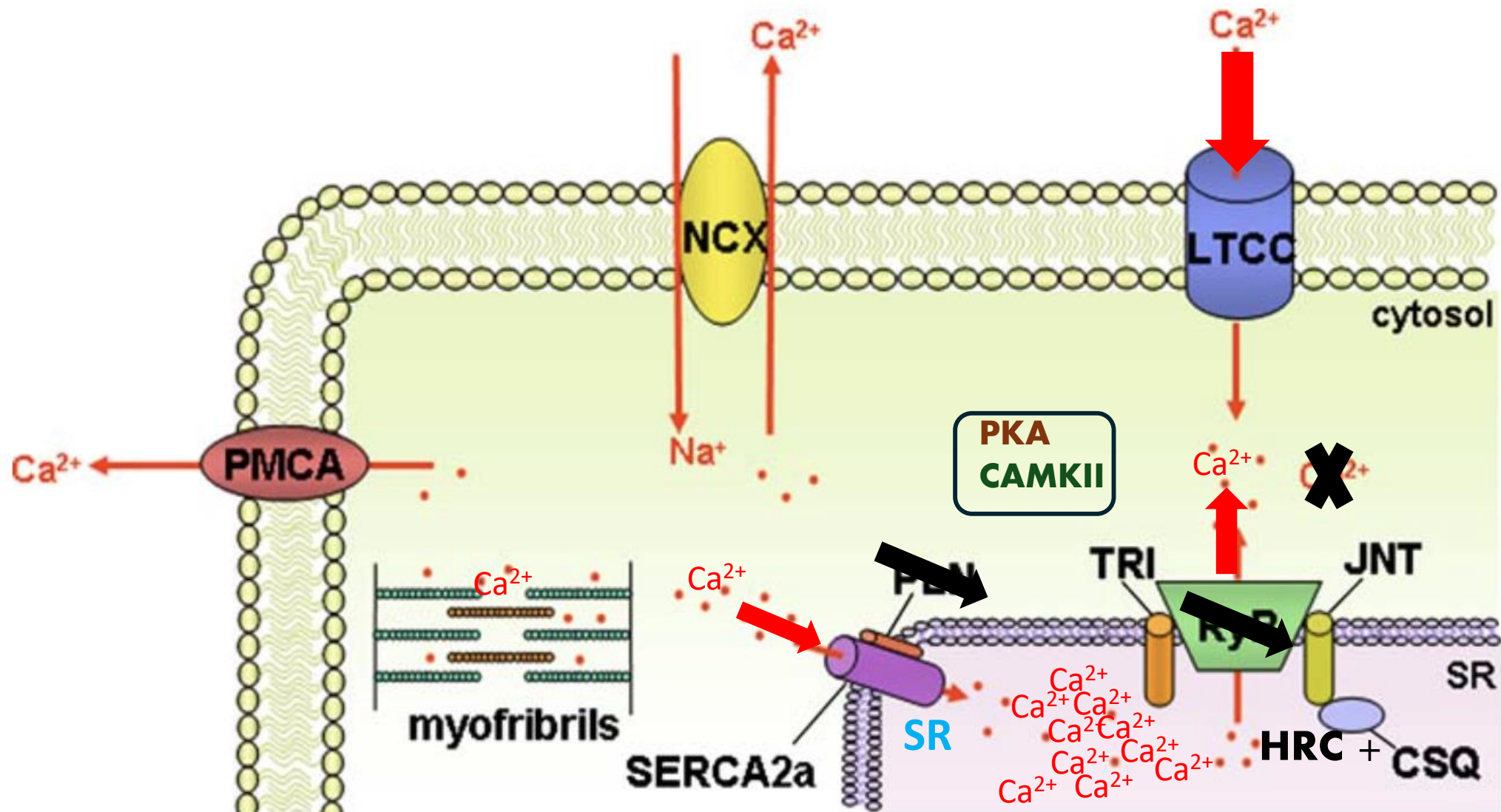
Anks6 TAC 24hrs



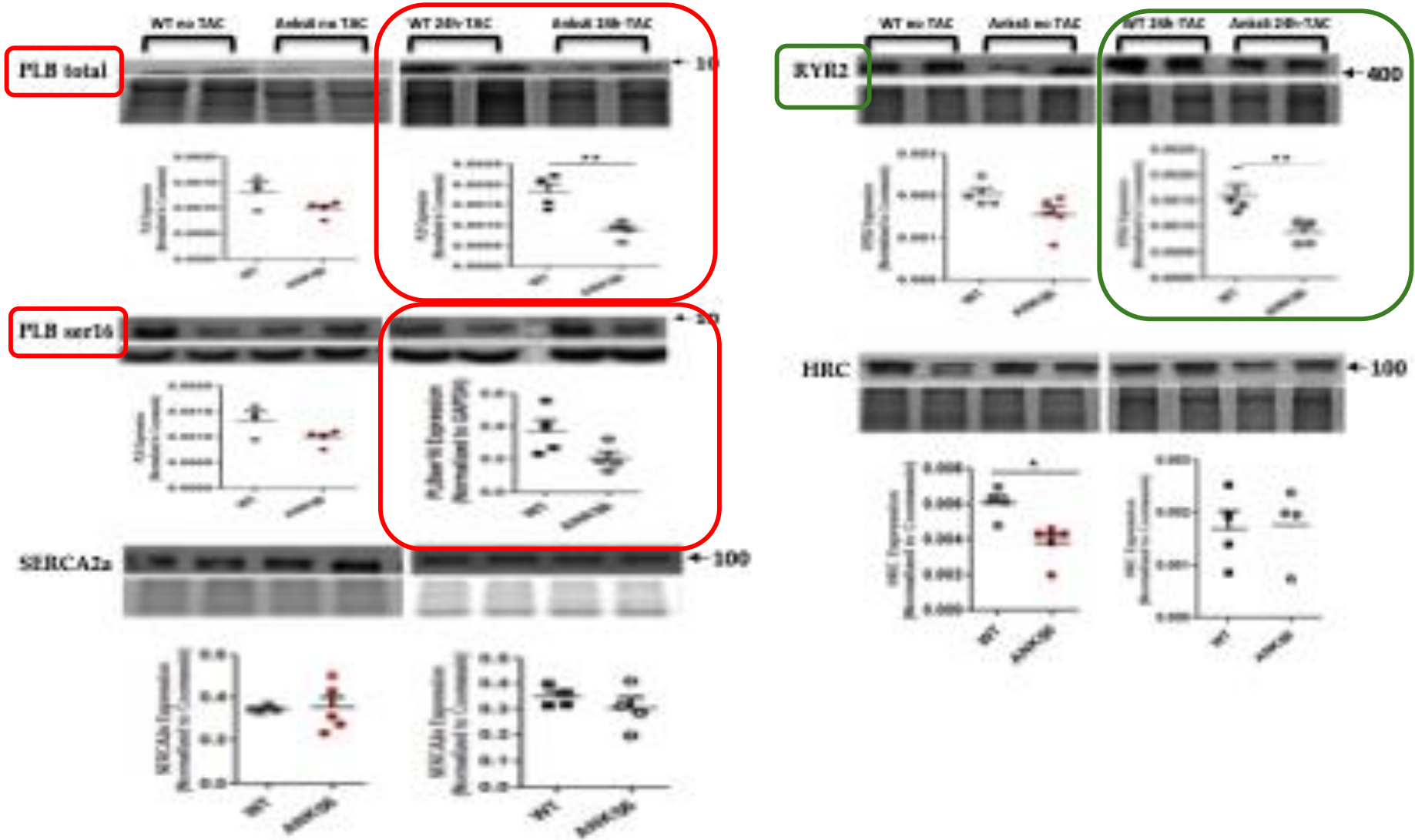
## Mean mRNA expression

Gene	WT no TAC	WT TAC 24h	ANKS6 No TAC	ANKS6 TAC 24h
Phospholamban (PLN)	73.119	80.573	121.625	22.038
ATPA2a2 (SERCA)	204.335	166.784	167.528	58.906
Histidine-rich Ca <sup>2+</sup> binding protein (HRC)	13.611	10.748	12.125	2.501
Ryanodine receptor (RYR)	28.410	28.475	20.339	13.740
Triadin (TRDN)	3.399	3.340	5.099	1.195
Calsequestrin (CASQ2)	20.781	17.547	24.925	11.224
Protein kinase A (PKA)	4.697	3.612	3.646	1.659
Calcium/calmodulin dependent protein kinase II (CAMKII)	208	213	111	55

# Ο ρόλος του $\text{Ca}^{2+}$ signaling στην μυοκαρδιακή λειτουργία και συσχέτιση με μυοκαρδιοπάθειες



# Μειωμένα επίπεδα Phospholamban και RYR2



# Συμπεράσματα

- ✓ Σε πειραματόζωα με φαινότυπο ADPKD στα πλαίσια μετάλλαξης στο γονίδιο της ανκυρίνης anks6, το αυξημένο μεταφόρτιο επιφέρει ελάττωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας.
- ✓ Διαταραχές στη σηματοδότηση του ασβεστίου φαίνεται να συμμετέχουν όχι μόνο στη νεφρική αλλά και στην καρδιακή δυσλειτουργία ασθενών με ADPKD.
- ✓ Τα ευρήματα αυτά πιθανόν να ερμηνεύουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ADPKD επιπρόσθετα της νεφρικής δυσλειτουργίας.
- ✓ Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση της επίδρασης του αυξημένου μεταφορτίου και του ρόλου της ανκυρίνης anks6 σε ασθενείς με ADPKD.

## ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ:

**Μ. Μαυροειδής**  
**Ε. Μουχτούρη**  
**Κ. Ξενάκης**  
**Μ.Αδαμόπουλος**  
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών  
Ερευνών, Ακαδημίας Αθηνών

**Ι. Κοφοτόλιος**  
**Σ. Μαρινάκη**  
**Ι. Μπολέτης**  
*Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού*  
*Γ.Ν.Α. Λαϊκό Νοσοκομείο*

**Ιορδάνης Μουρούζης**  
*Εργαστήριο Φαρμακολογίας*  
*Ιατρική Σχολή Αθηνών*

**Μ. Μπόνιος**

**Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας και**  
**Μεταμόσχευσης Καρδιάς**  
**Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο**



## Χρηματοδότηση:

**-Ίδρυμα Ωνάση**  
**-ΙΙΒΕΑΑ εσωτερική χρηματοδότηση**