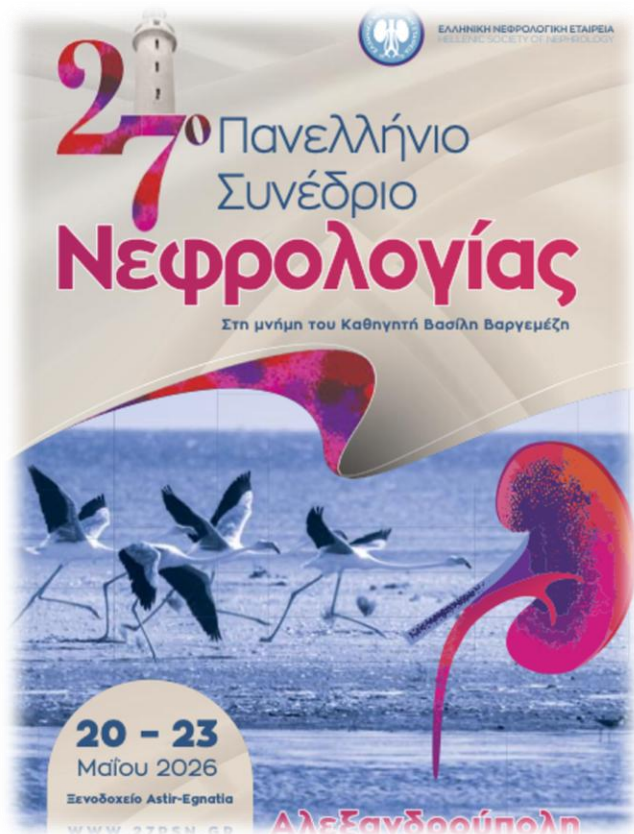


Γενετική και Κληρονομικό νεφρωσικό σύνδρομο



Στέλλα Σταμπουλή

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νεφρολογίας

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

1η Παιδιατρική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Councillor of the International Pediatric Nephrology association (IPNA)

Vice President of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)



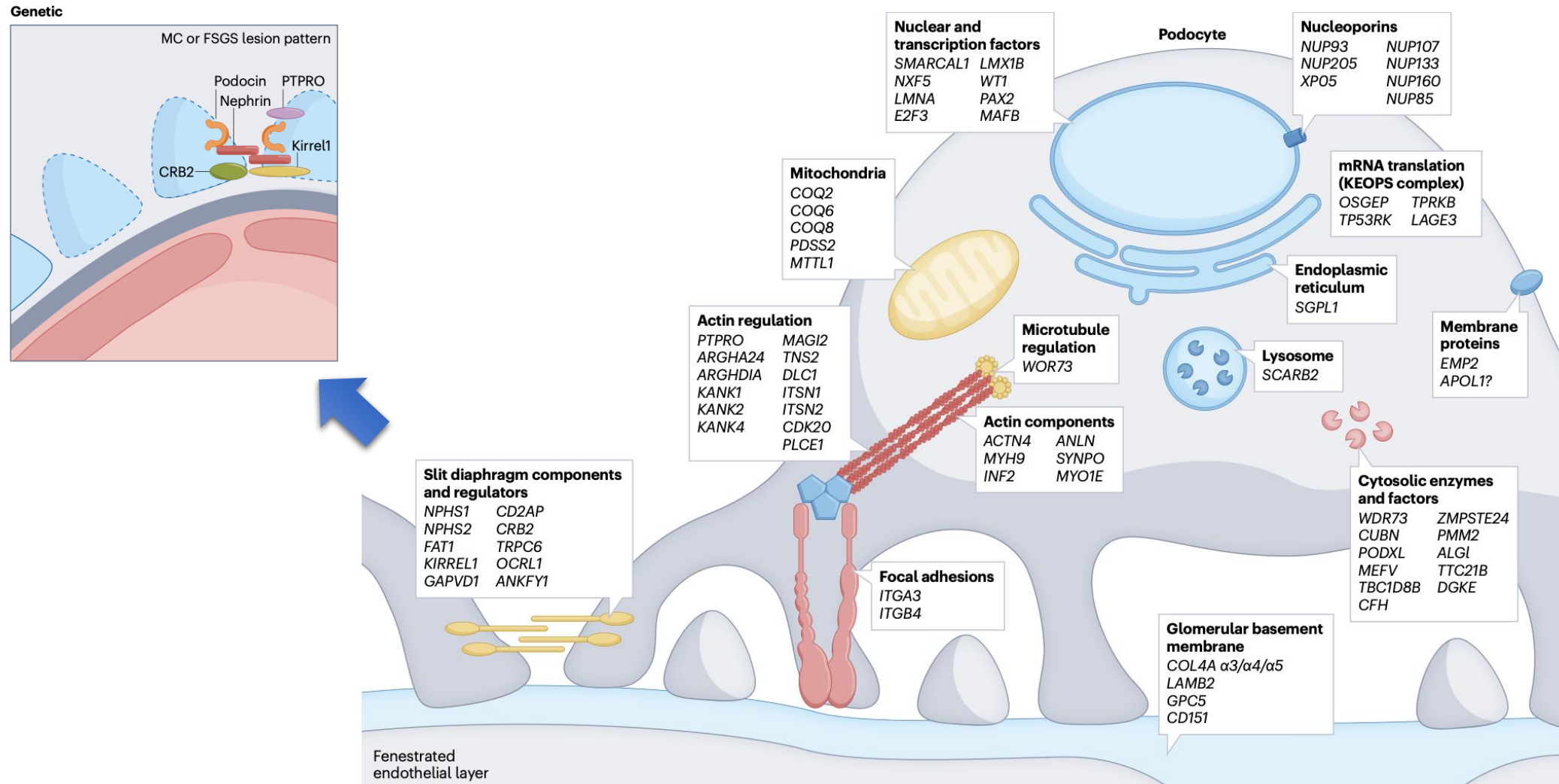
Από τη σπειραματική βασική μεμβράνη στα ποδοκύτταρα

... μετά το έτος 2000

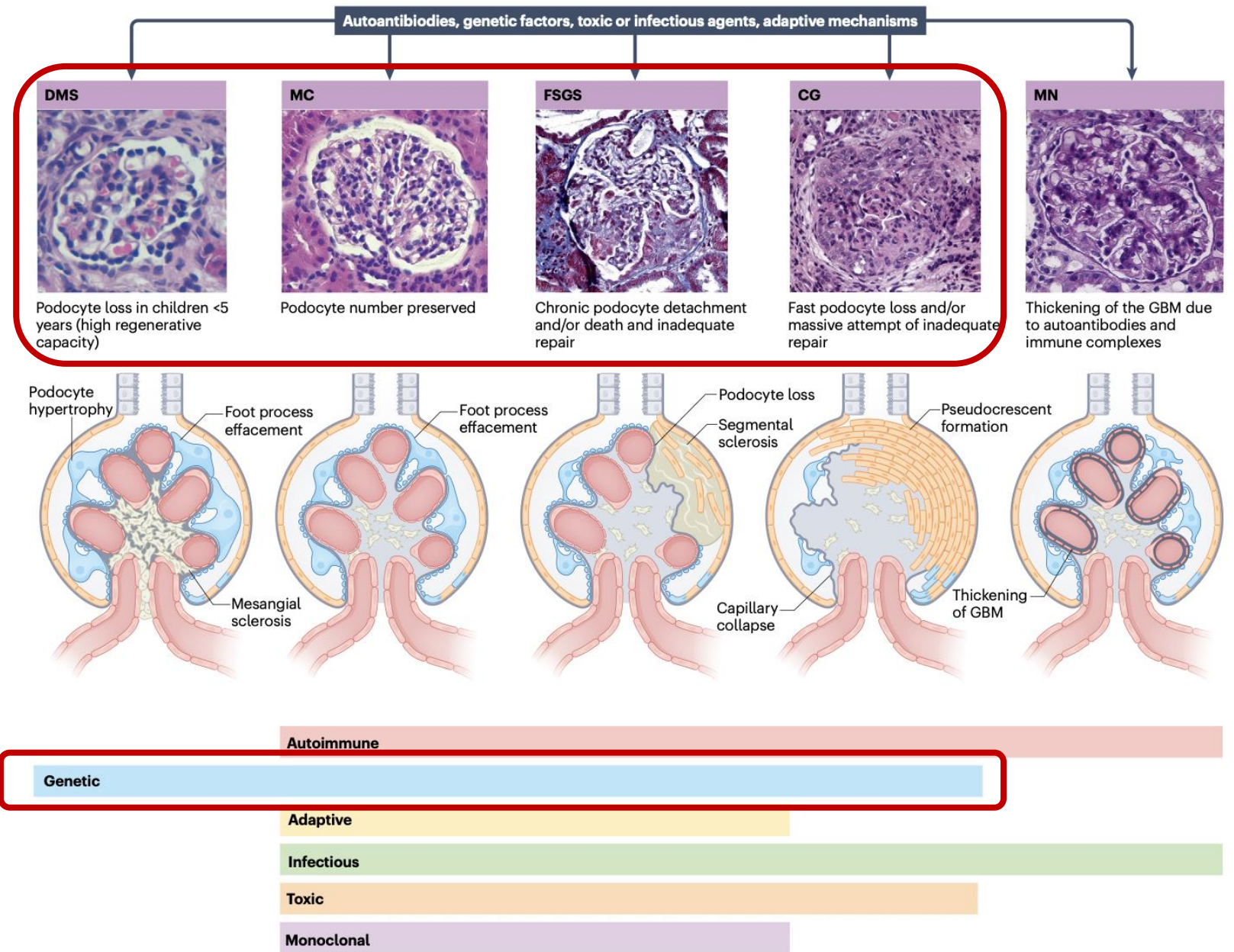
- Ανακάλυψη των
γονιδίων NPHS1 (νεφρίνη)
και NPHS2 (ποδοσίνη)



Περισσότερες από 60 γονιδιακές μεταλλάξεις που προκαλούν νόσο ποδοκυττάρων



Γενετικές ποδοκυτταροπάθειες - ιστολογική εικόνα



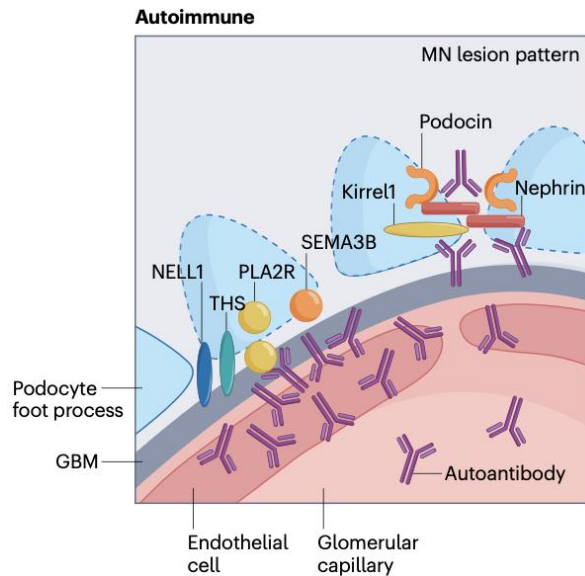
Διαφορική διάγνωση ΝΣ: ανοσολογική ή γενετική αιτιολογία?

Νεφρωσικό Σύνδρομο

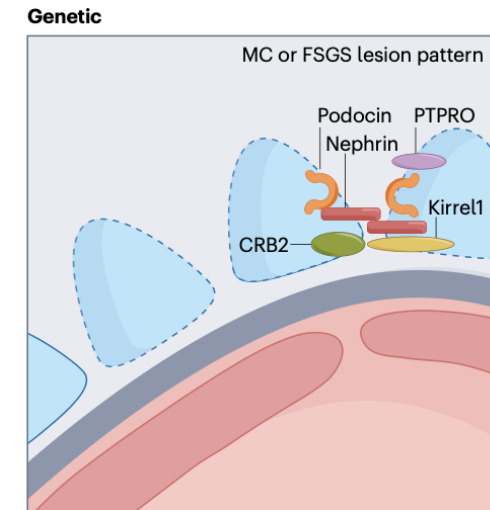
Κορτικοευαίσθητο

Κορτικοανθεκτικό

Οικογενειακό ιστορικό, η εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου και μειωμένος κίνδυνος υποτροπής μετά από μεταμόσχευση νεφρού



- Εκτός από σπάνιες συγγενείς μορφές, η αρχική εμφάνιση είναι γενικά παρόμοια
- Κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά στη βλάβη των ποδοκυττάρων
- Απουσία φλεγμονωδών βλαβών και εναπόθεσης ανοσοσυμπλόγματος διακρίνει τις γενετικές ποδοκυτταροπάθειες



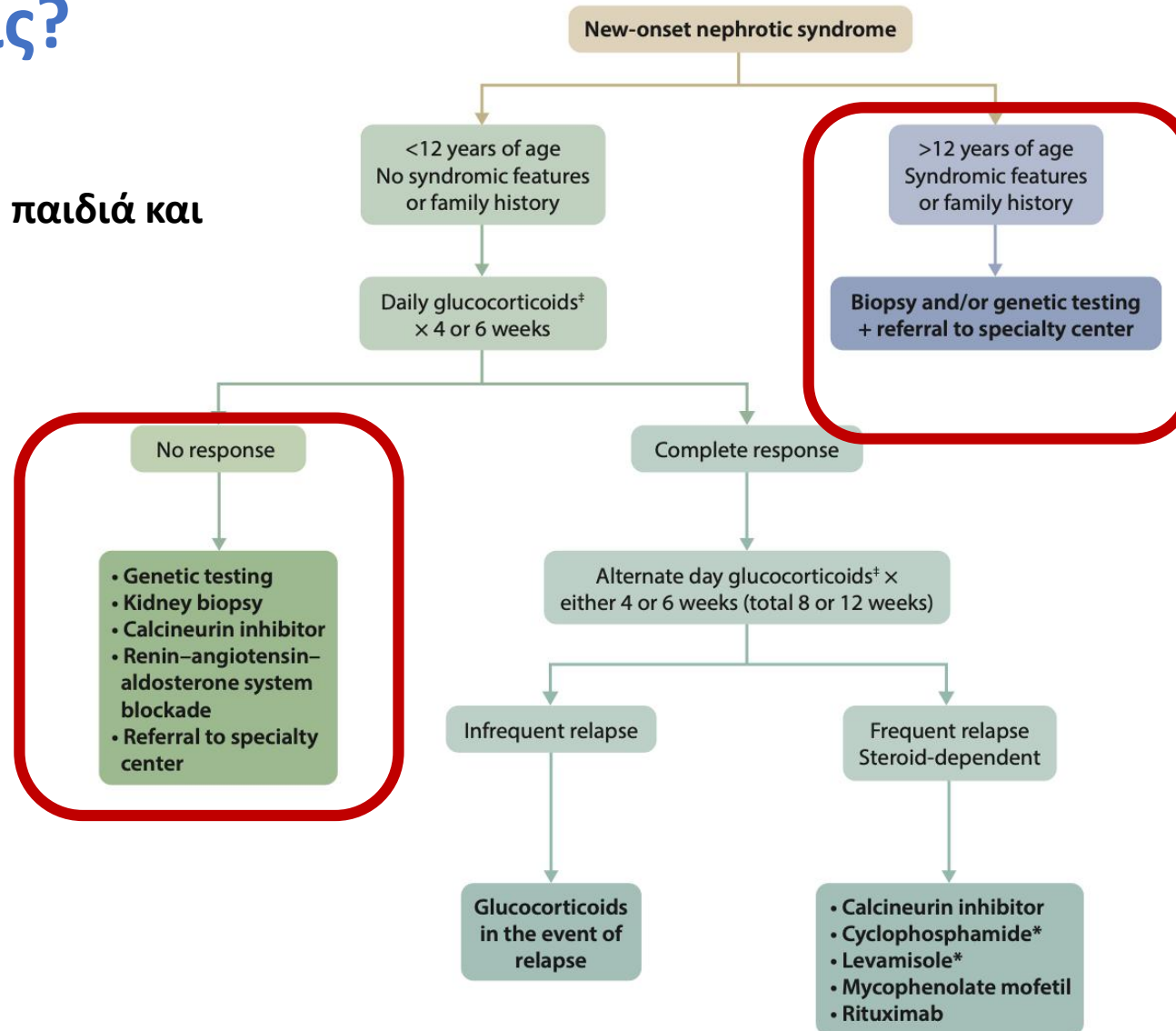
Outline

1. Ποιοι ασθενείς- Κλινικοί φαινότυποι
2. Ποια γονίδια- Συχνότητα- Προγνωστική σημασία
3. Σημασία της γενετικής διάγνωσης
 - Στοχευμένη θεραπεία
 - Αναγνώριση και αντιμετώπιση εξωνεφρικών εκδηλώσεων
 - Γενετική συμβουλευτική
 - Ανεύρεση γενετικών μεταλλάξεων που λειτουργούν ως φαινοαντίγραφα (phenocopies)
 - Υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση-Επιλογή ζώντα δότη

Ποιοι ασθενείς?

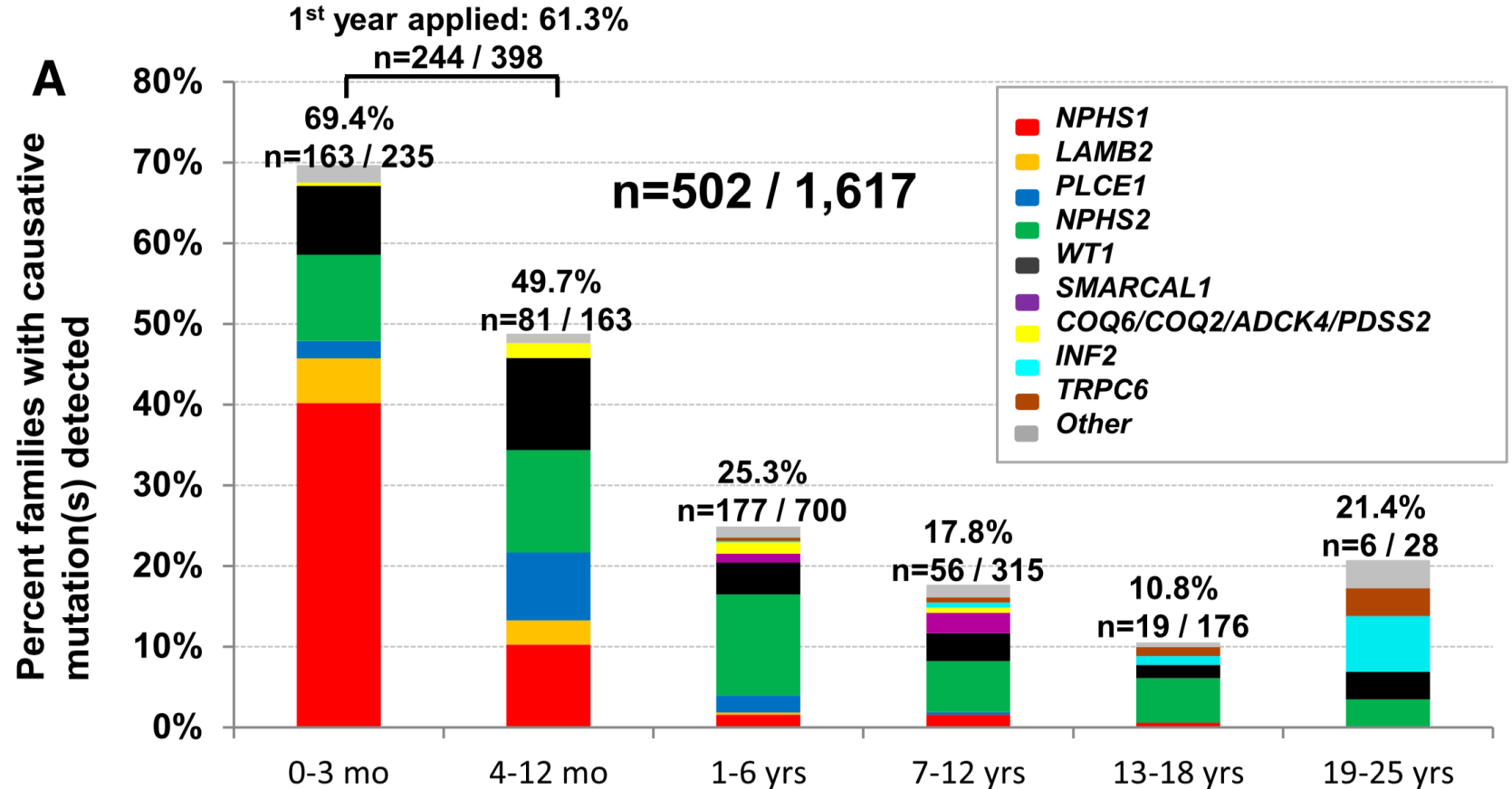
Ποιοι ασθενείς?

Νεφρωσικό σύνδρομο σε παιδιά και εφήβους



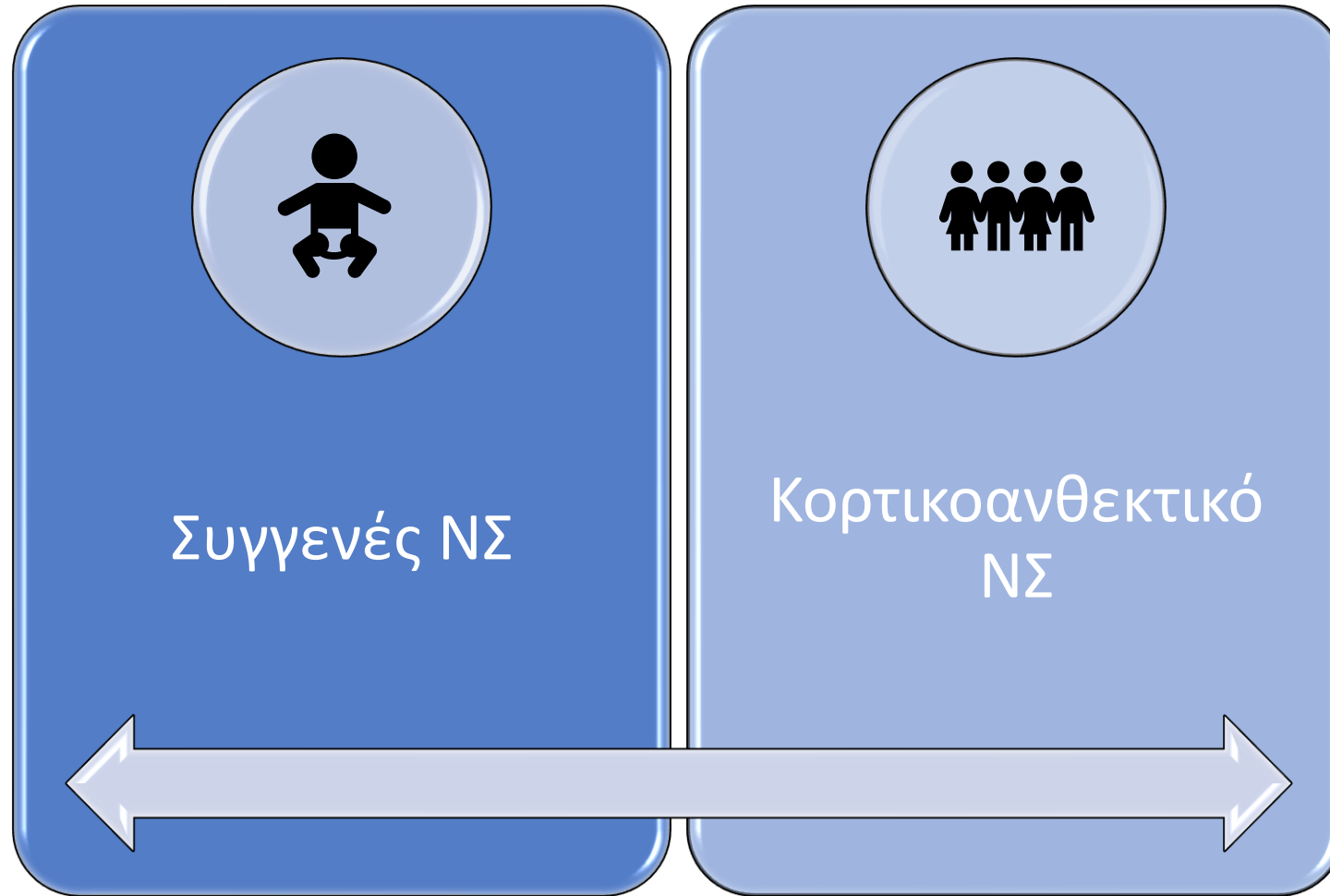
Παρουσία
μονογονιδιακής
αιτίας ΝΣ
συσχετίζεται
αντίστροφα με την
ηλικία έναρξης
πρωτεϊνουρίας

49,5% αν υπήρχε
συγγένεια μεταξύ
γονέων και μόνο 25%
σε μη συγγενείς



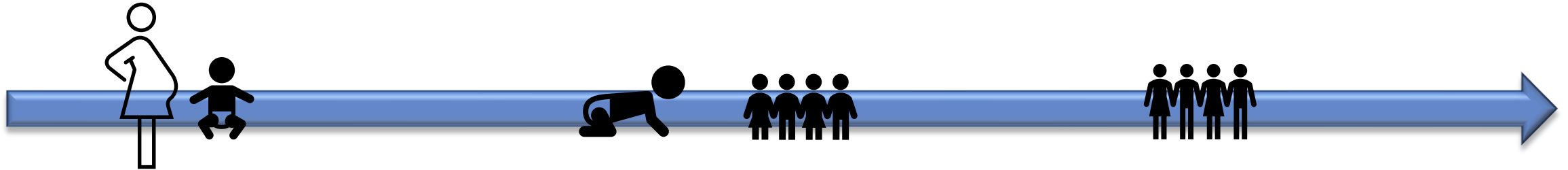
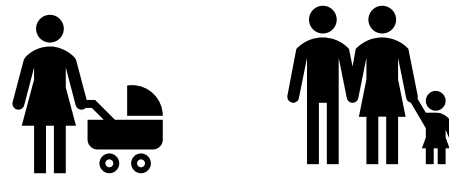
Ανίχνευση της αιτιολογικής μετάλλαξης σε 502 οικογένειες σε μια διεθνή κοόρτη 1,617 οικογενειών με SRNS σε 21 γονίδια που προκαλούν SRNS σε σχέση με την ηλικία έναρξης της πρωτεϊνουρίας

Κλινικοί φαινότυποι κληρονομικών ποδοκυτταροπαθειών



Συνδρομικό Κορτικοανθεκτικό ΝΣ

Σχετιζόμενο με εξωνεφρικές εκδηλώσεις



Συγγενές ΝΣ

Εμφανίζεται τους πρώτους 3 μήνες της ζωής

Παθογενετικές μεταλλάξεις SE
NRHS1, NRHS2, WT1, LAMB2 and
PLCE1

Βρεφικό ΝΣ, Παιδικής ηλικίας

Μονογονιδιακής αιτιολογίας ΝΣ που εμφανίζεται στον 4ο-12ο μήνα ζωής ή κατά την παιδική ηλικία

Οι πιο συχνές παθογενετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο **NRHS2**

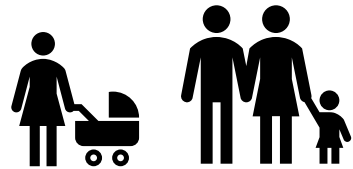
ΝΣ όψιμης έναρξης

Αυτοσωματικό επικρατές ΝΣ με μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια

Η ανίχνευση παθογενετικών μεταλλάξεων παραμένει σημαντική περίπου **25% στην εφηβεία και 12% στην ενήλικη ζωή**

Table 2 Syndromic steroid-resistant nephrotic syndrome and associated extra-renal manifestations

Συνδρομικό Κορτικοανθεκτικό ΝΣ



Gene	Disease	Extra-renal manifestations
<i>WT1</i>	Denys–Drash syndrome Frasier syndrome	Urogenital abnormalities, ambiguous genitalia, nephroblastoma Gonadoblastoma, male pseudohermaphroditism
<i>LAMB2</i>	Pierson’s syndrome	Ocular abnormalities; microcoria
<i>LMX1B</i>	Nail–Patella syndrome	Skeletal defects, hypoplastic nails, absent patella, glaucoma
<i>SMARCL1</i>	Schimke immune-osseous dysplasia	Spondyloepiphyseal dysplasia, T cell immunodeficiency, cerebral infarcts, skin pigmentation
<i>SCARB2</i>	Action myoclonus renal failure	Progressive myoclonic epilepsy, tremor, ataxia
<i>COQ2</i>	CoQ ₁₀ deficiency	Progressive encephalomyopathy
<i>COQ6</i>	CoQ ₁₀ deficiency	Sensorineural hearing loss
<i>PDSS2</i>	Leigh syndrome	Hypotonia, ataxia, deafness, growth retardation
<i>WDR73</i>	Galloway–Mowat syndrome	Microcephaly, psychomotor impairment, seizures, hypotonia
<i>MTTL1</i>	MELAS	Myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes, diabetes, deafness
<i>ITGA3</i>	Epidermolysis-associated	Epidermolysis bullosa, interstitial lung disease
<i>ITGB4</i>	Epidermolysis-associated	Epidermolysis bullosa, pyloric atresia
<i>MYH9</i>	MYH9-related syndromes	Macrothrombocytopenia, mental retardation, sensorineural deafness, cataracts
<i>INF2</i>	Charcot–Marie–Tooth	Chronic peripheral motor and sensory neuropathy
<i>ZMPSTE24</i>	Manibuloacral dysplasia	Mandibular and clavicular hypoplasia, cutaneous atrophy, lipodystrophy, acro-oostolysis

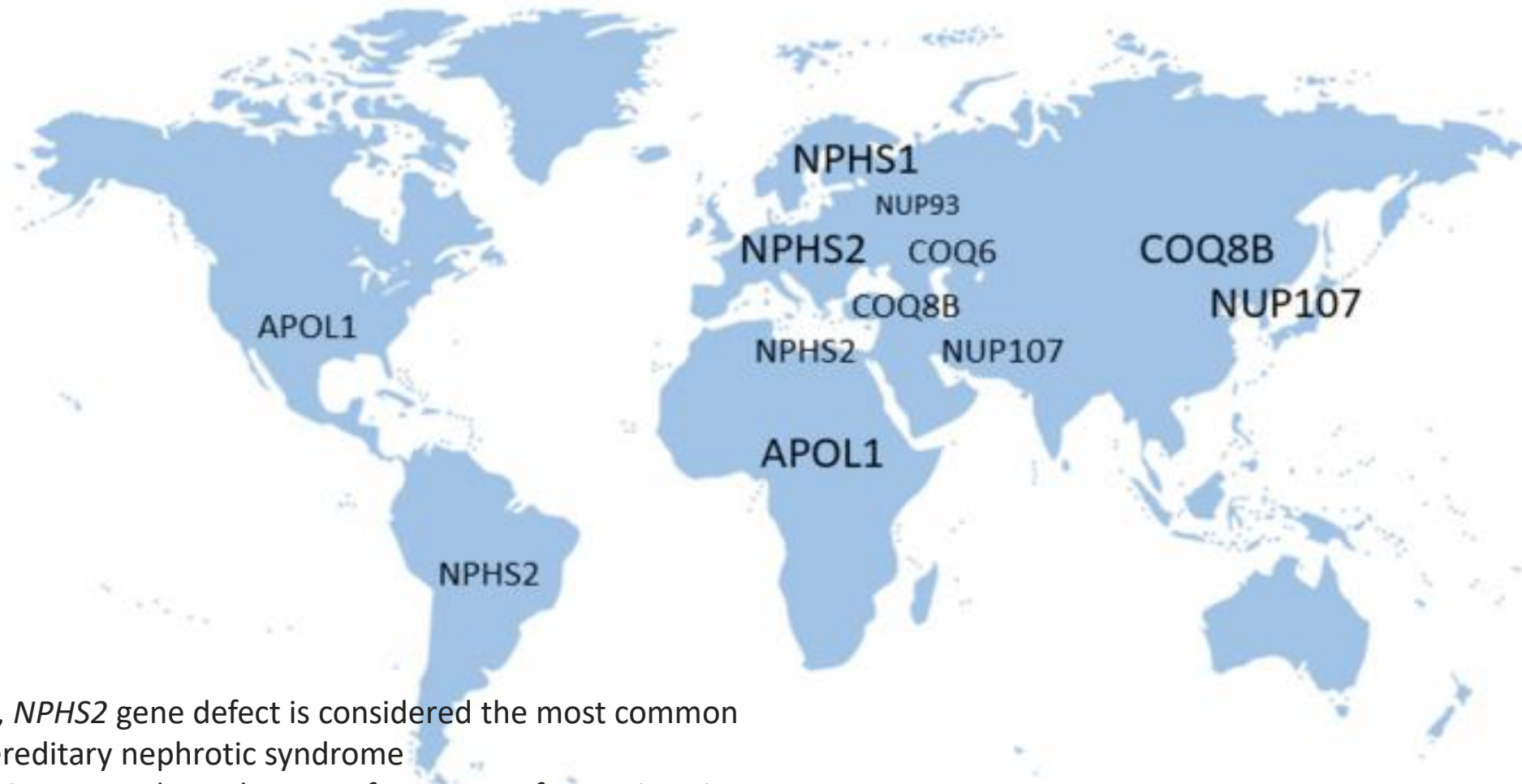
Ποια γονίδια?

Summary of major monogenic podocytopathies and their corresponding OMIM identifiers

Gene	Encoded protein/function	Inheritance	Associated disease/syndrome	OMIM ID(s)
<i>NPHS1</i>	Nephrin (slit-diaphragm protein)	AR	Finnish-type congenital nephrotic syndrome	602716/256300
<i>NPHS2</i>	Podocin (slit-diaphragm protein)	AR	FSGS, steroid-resistant nephrotic syndrome	604766/603278
<i>WT1</i>	Transcription factor (podocyte differentiation)	AD	Denys–Drash syndrome/Frasier syndrome	607102/194080/ 136680
<i>LAMB2</i>	Laminin β 2 (GBM adhesion)	AR	Pierson syndrome	150325/609049
<i>PLCE1</i>	Phospholipase C ϵ 1 (podocyte signalling)	AR/AD	Early-onset nephrotic syndrome, DMS/FSGS	608414/616026
<i>TRPC6</i>	Cation channel (Ca ²⁺ homeostasis)	AD	Familial FSGS	603652/603965
<i>ACTN4</i>	α -Actinin-4 (cytoskeletal stability)	AD	Familial FSGS	604638/603278
<i>INF2</i>	Inverted formin-2 (actin polymerization)	AD	FSGS/Charcot–Marie–Tooth neuropathy E	610982/614082
<i>MYO1E</i>	Non-muscle myosin 1E	AR	FSGS	601479/614131
<i>LMX1B</i>	Transcription factor	AD	Nail–Patella syndrome	602575/161200
<i>CD2AP</i>	Scaffolding protein (nephrin–actin link)	AD	FSGS	604241/609046
<i>APOL1</i>	Apolipoprotein L1	Risk alleles	APOL1-associated FSGS	603743/612551

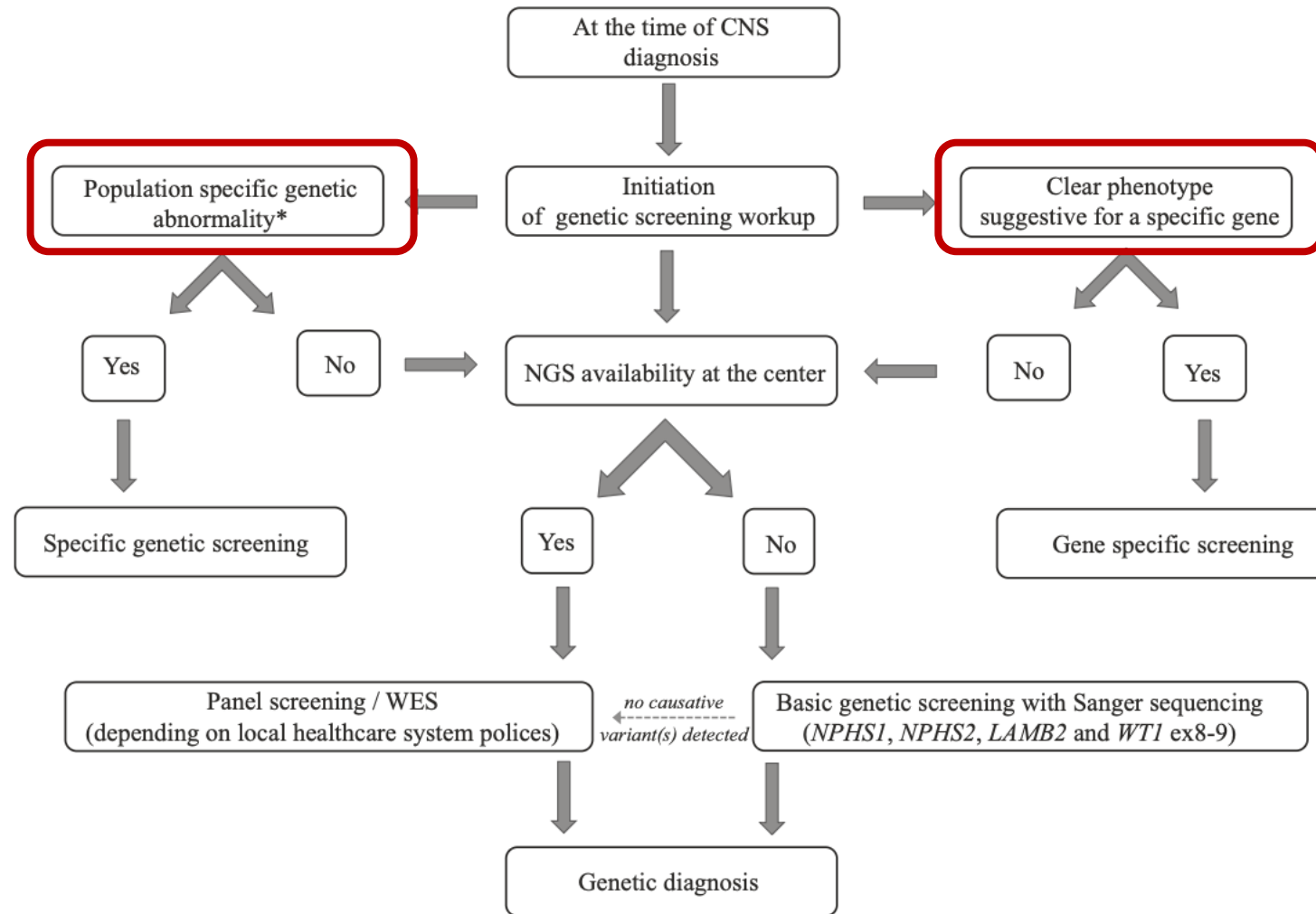
The table summarizes representative genes responsible for congenital, infantile, or familial steroid-resistant nephrotic syndrome, indicating their encoded proteins, inheritance modes, and major associated disease entities. These genes collectively contribute to the spectrum of hereditary podocyte disorders leading to FSGS or diffuse mesangial sclerosis.

Γεωγραφική κατανομή ιδρυτικών μεταλλάξεων στα γονίδια SRNS



Worldwide, *NPHS2* gene defect is considered the most common cause of hereditary nephrotic syndrome
Not all ethnic groups share the same frequency of mutations in this gene

Genetic Diagnostic Algorithm Recommended for Patients with Congenital Nephrotic Syndrome

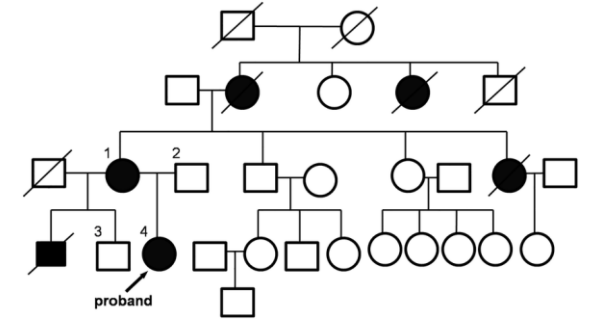


Κλινική σημασία της γενετικής διάγνωσης

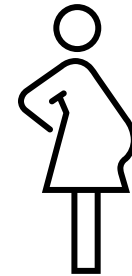
Κλινική σημασία της γενετικής διάγνωσης



- Ακριβής διάγνωση- ανεύρεση φαινοαντίγραφων (phenocopies)
- Αναγνώριση/αντιμετώπιση εξωνεφρικών εκδηλώσεων
- Πρόγνωση- Εξέλιξη σε ΤΣΧΝΝ
- Εξατομικευμένη θεραπεία/Ανοσοκαταστολή?
- Προετοιμασία για μεταμόσχευση/Κίνδυνος υποτροπής- Επιλογή δότη



- Έλεγχος μελών της οικογένειας –Cascade screening
- Γενετική συμβουλευτική



Εξατομικευμένη έγκαιρη θεραπεία

Oral Coenzyme Q10 supplementation leads to better preservation of kidney function in steroid-resistant nephrotic syndrome due to primary Coenzyme Q10

kidney
INTERNATIONAL



COHORT

116 individuals with defects in *COQ2*, *COQ6* and *COQ8B* genes treated with oral CoQ₁₀ supplementation



METHODS

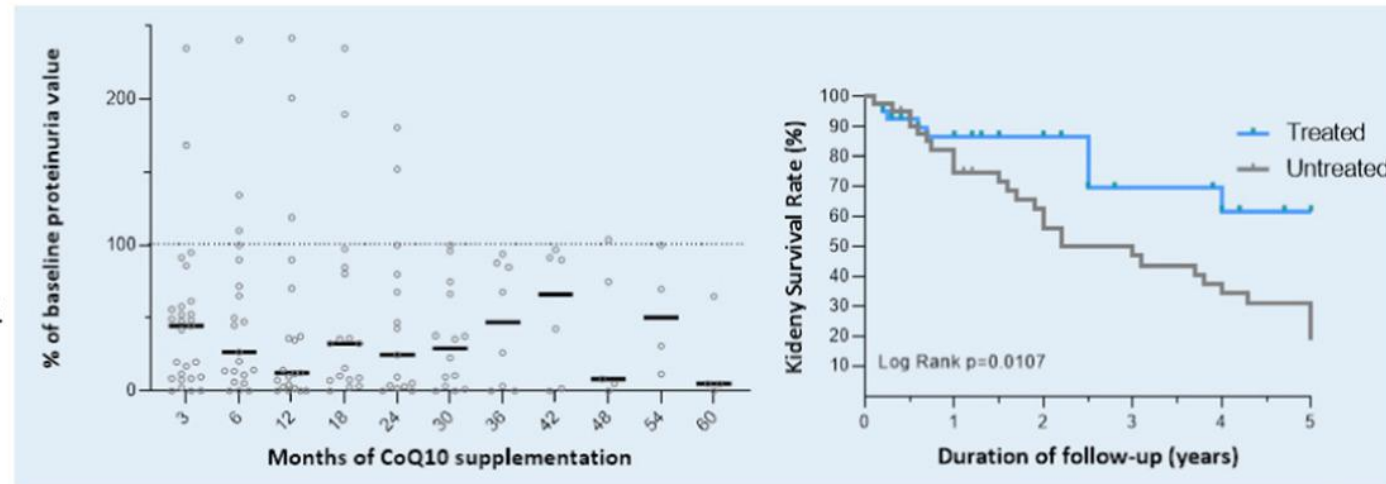
Short- and long-term efficacy and safety:

- Proteinuria responsiveness
- Genotype-responsiveness associations
- Kidney survival (matched CoQ₁₀ Deficiency cohorts)

Treated vs Untreated



- Neurological and general clinical condition
- Side effects



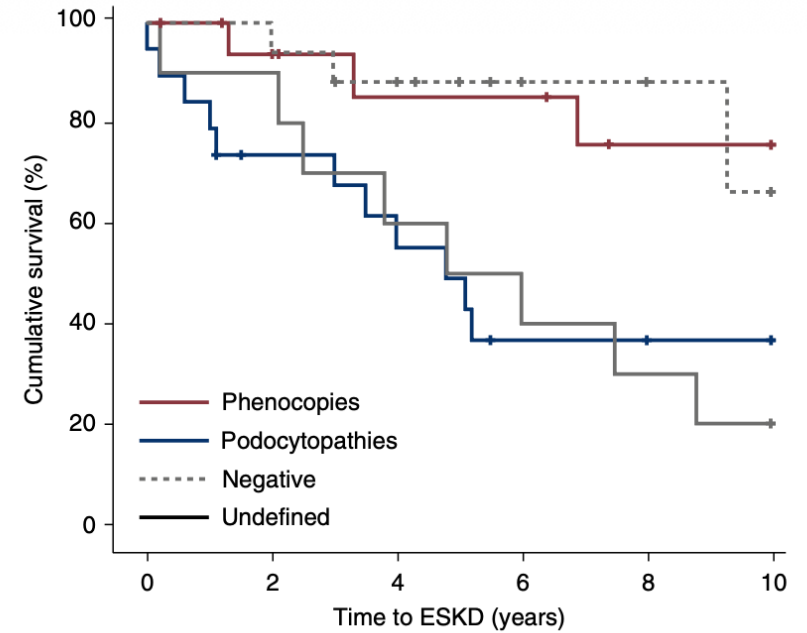
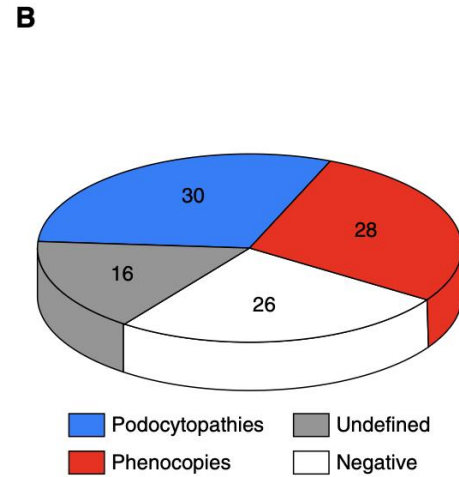
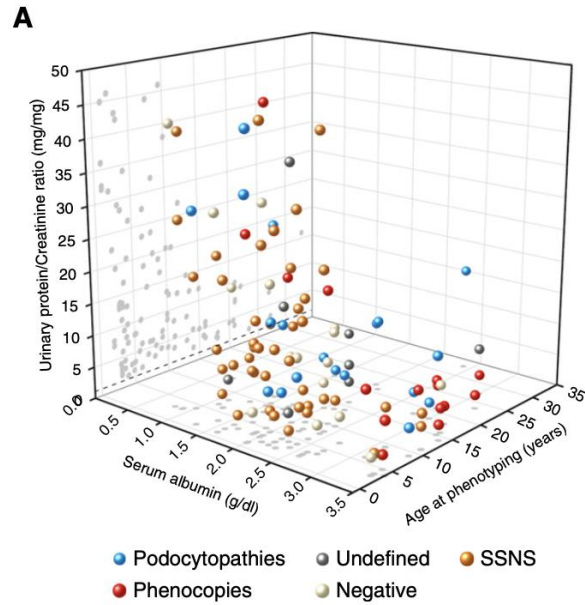
- Substantial and sustained proteinuria reduction (by 88%, IQR 20;98 % at 12 months, $p<0.0001$)
- No significant differences in responsiveness among genotypes
- Better preservation of kidney function (5-year ESKD-free survival 61.8% vs. 18.7%)
- Potential improvement of the neurological and general clinical conditions
- Uncommon and mild side effects

Drovandi, Lipska-Ziętkiewicz, et al. 2022

CONCLUSION All patients diagnosed with Primary CoQ₁₀ deficiency should receive early and life-long oral CoQ₁₀ supplementation to decelerate the progression of kidney disease and prevent further damage to other organs.

Κλινική πορεία- νεφρική επιβίωση σε SRNS

COL4A4, COL4A3,
COL4A5, PAX2,
CLCN5

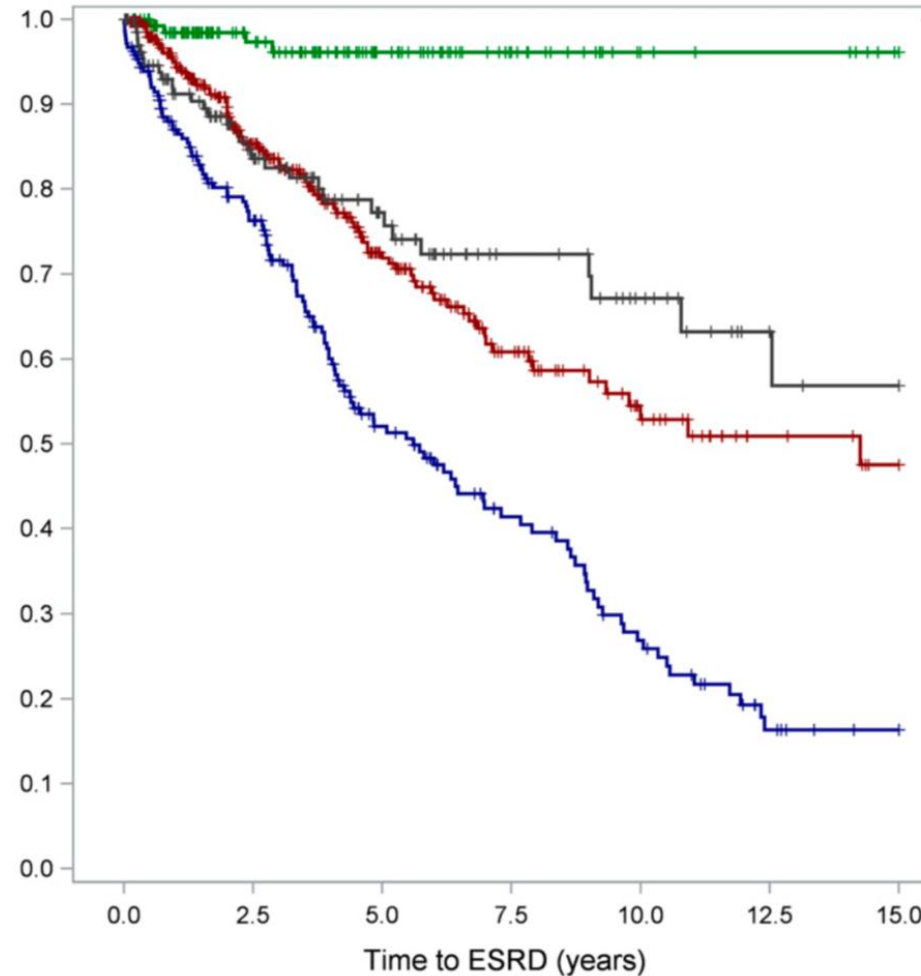


Phenocopies	18	15	10	10	7	7
Podocytopathies	19	12	10	5	5	4
Negative	17	17	14	6	5	3
Undefined	10	9	6	5	3	2
Total	64	53	40	26	20	16

Κλινική πορεία- νεφρική επιβίωση σε SRNS

About 10–15% of patients are steroid-resistant (SR), and are at risk of developing kidney failure if they do not respond to further immunosuppressive therapy

Time to ESRD (years)



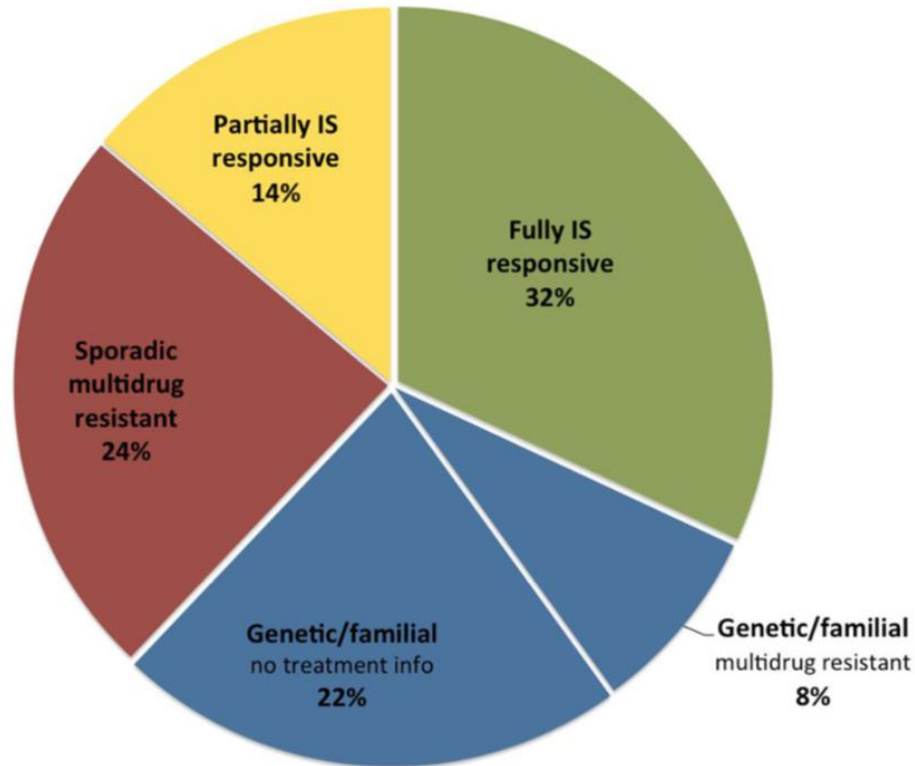
IIS sensitive
n=137

familial without known gene
n=139

IIS resistant
n=365

genetic SRNS
n=214

Ανταπόκριση ασθενών με κορτικοανθεκτικό ΝΣ στην ανοσοκαταστολή



- **13%** of patients with hereditary podocytopathies displayed any, mostly transient responsiveness to pharmacotherapy
- It is impossible to differentiate whether the transient responsiveness was related to calcineurin inhibition, **supportive antiproteinuric RAS antagonist therapy or the natural course of disease** with diminishing proteinuria due to worsening renal function
- **Almost all patients** with genetic disease and apparent CsA responsiveness **progressed to ESKD** soon **despite ongoing therapy**



Trautmann A, et al : The PodoNet Registry. Front Pediatr. 2018 Jul 17;6:200.

Efficacy of Calcineurin Inhibition in Children With Steroid Resistant Nephrotic Syndrome

Background & Methods

Cohort

Results

 Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS)

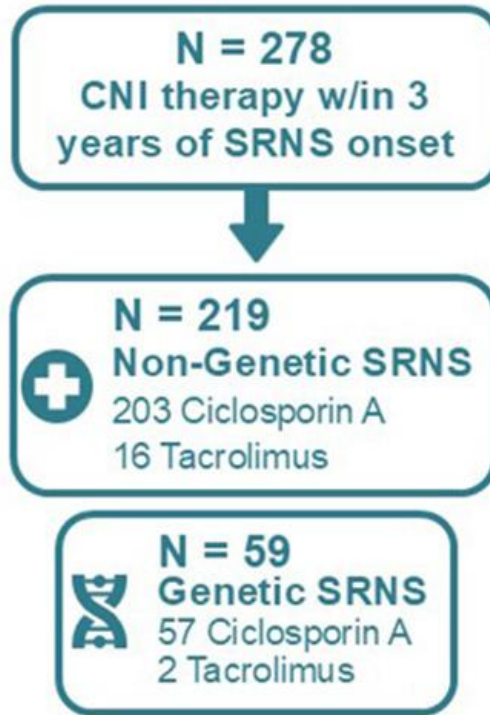
 Non-Genetic

 Genetic

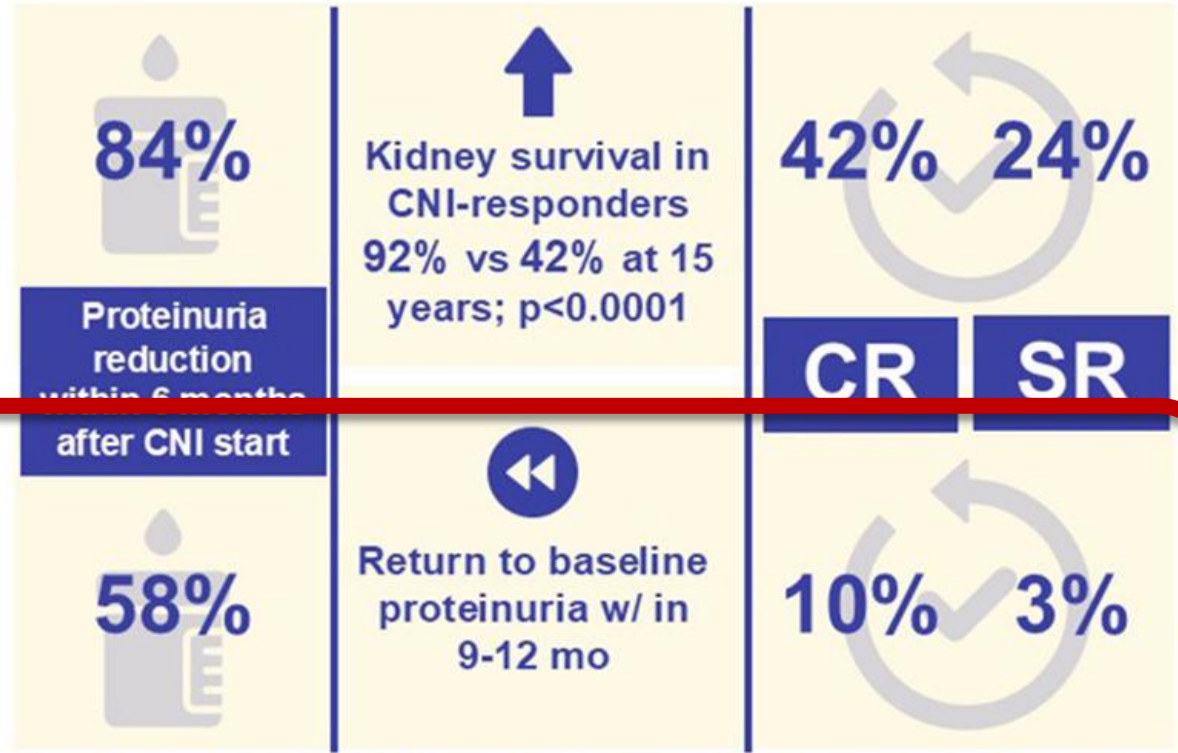
 Calcineurin inhibitor (CNI) Therapy

 PodoNet Registry Study

 1990 - 2023
Ages 3 mo-19 yo



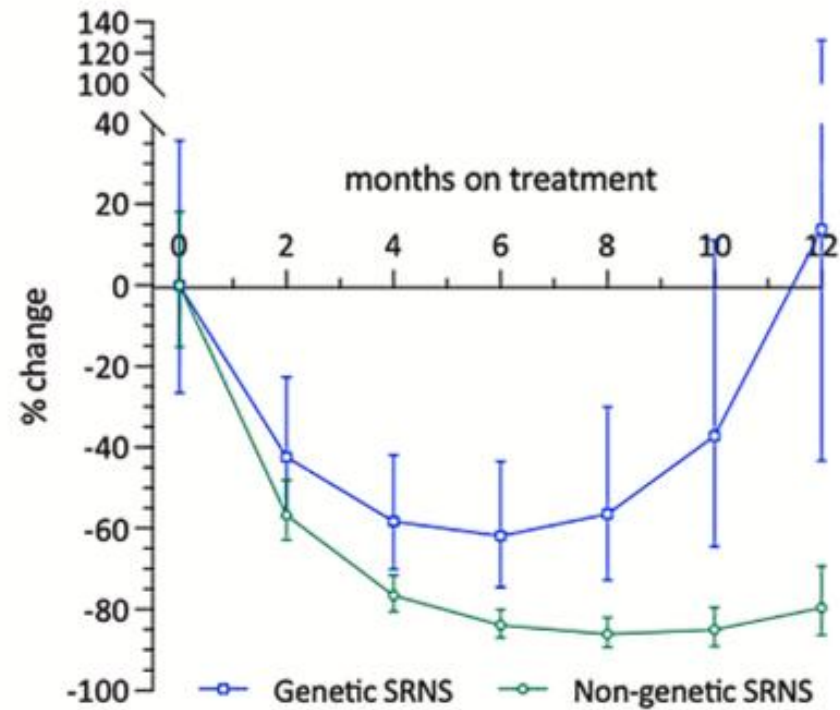
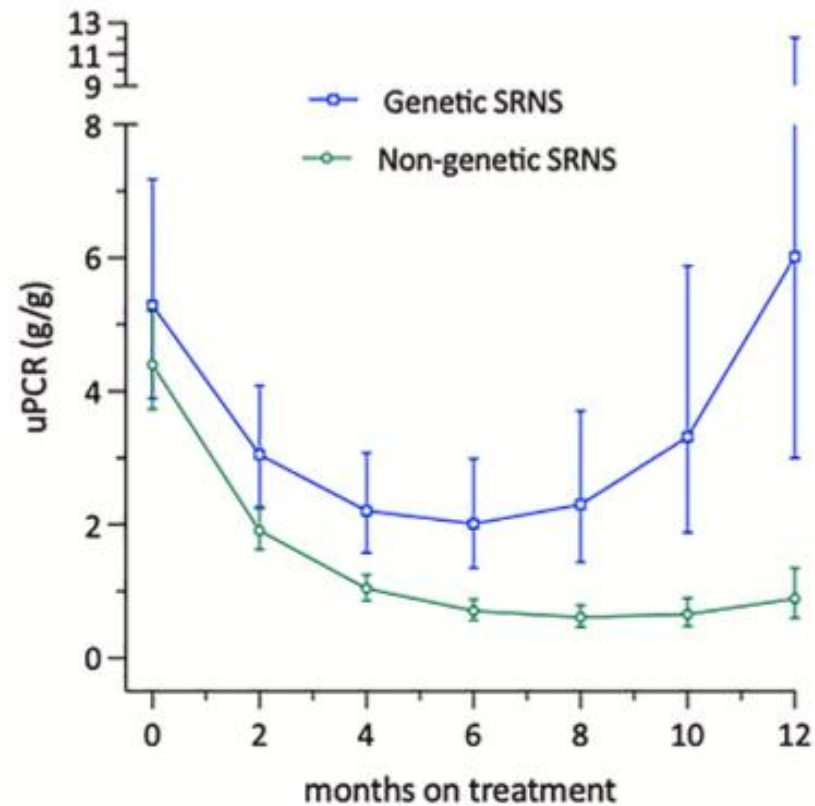
Non-Genetic SRNS
Genetic SRNS



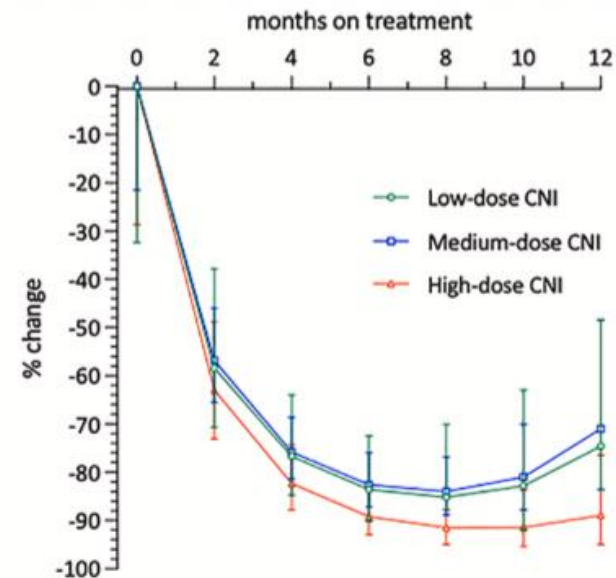
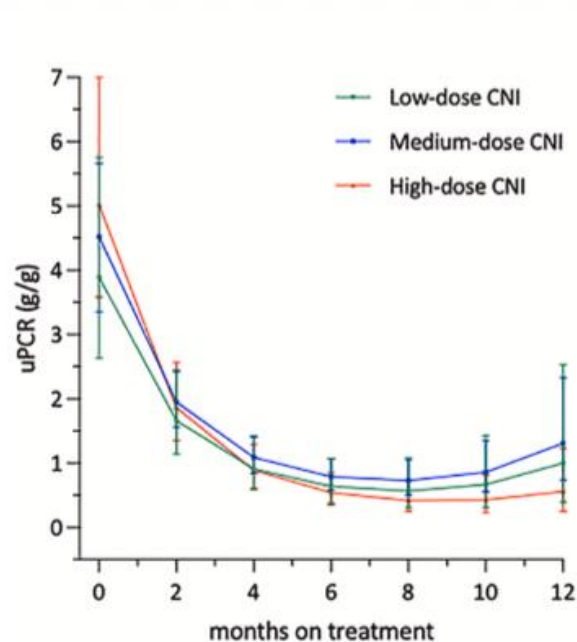
CR, complete remission within 1st CNI treatment year; SR, sustained remission on CNI treatment

Conclusion: Our study provides real world evidence regarding the extent, dynamics, dose-response relationship and long-term functional impact of CNI therapy in non-genetic and genetic forms of SRNS.

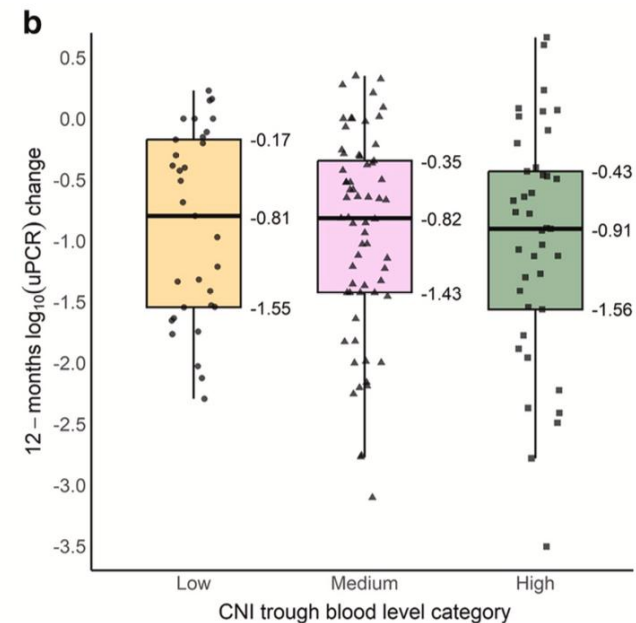
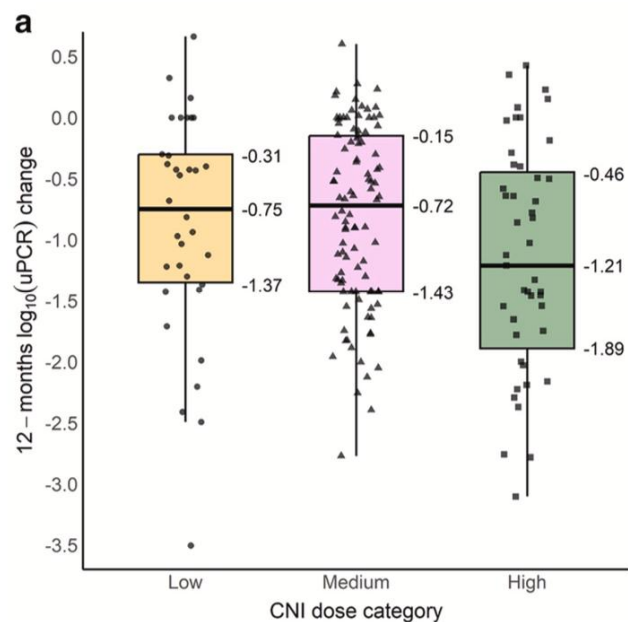
Μεταβολή uPCR κατά το πρώτο έτος της θεραπείας με CNI σε SRNS



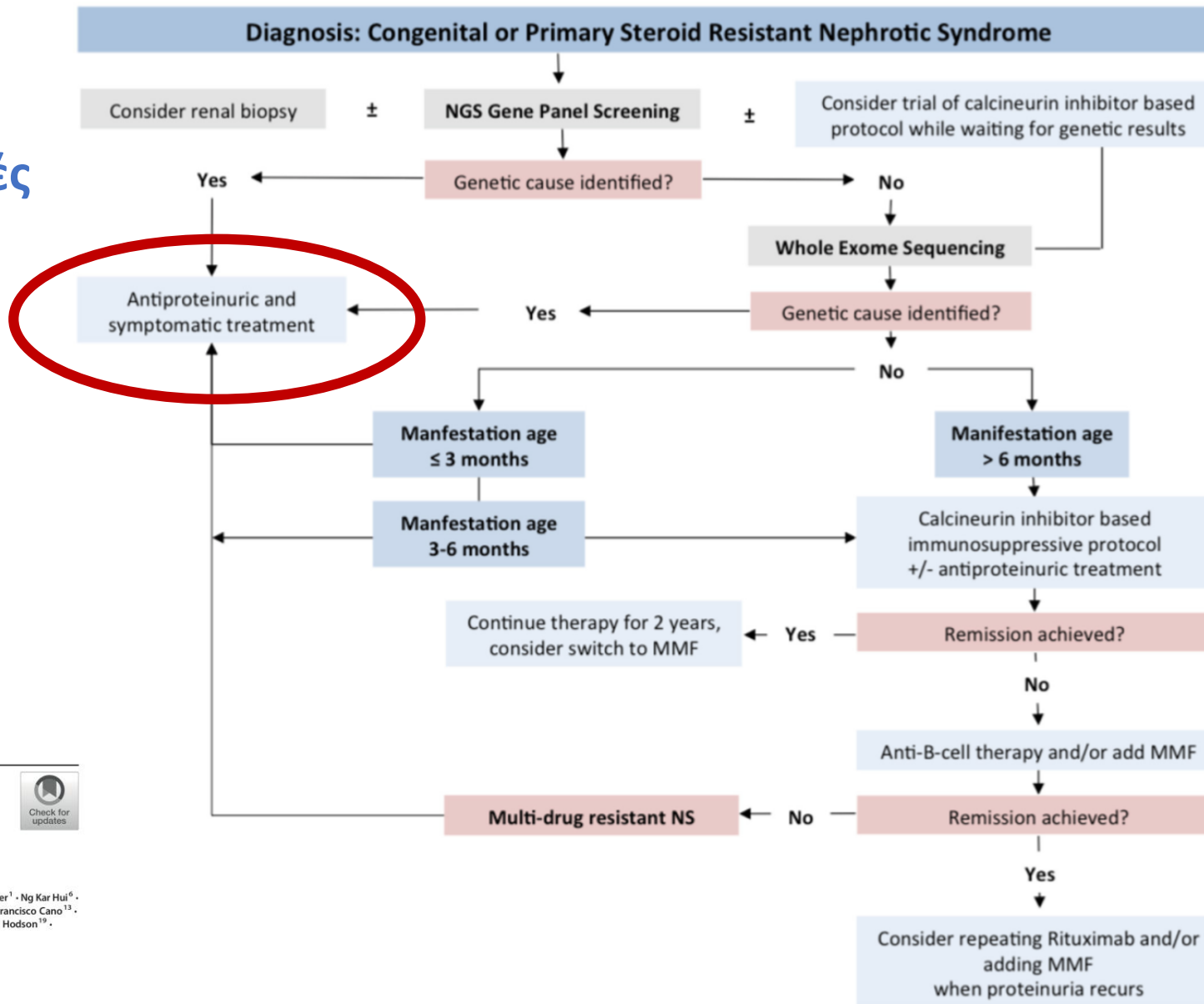
Εκτιμώμενη μεταβολή uPCR σύμφωνα με την έκθεση στο CNI



Απόλυτη και σχετική μεταβολή uPCR με βάση τη δοσολογία CNI



Διακοπή της ανοσοκαταστολής στις γενετικές μορφές ΝΣ



Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann¹ · Marina Vivarelli² · Susan Samuel³ · Debbie Gipson⁴ · Aditi Sinha⁵ · Franz Schaefer¹ · Ng Kar Hul⁶ · Olivia Boyer^{7,8} · Moin A Saleem⁹ · Luciana Feltran¹⁰ · Janina Müller-Deile¹¹ · Jan Ulrich Becker¹² · Francisco Cano¹³ · Hong Xu¹⁴ · Yam Ngo Lim¹⁵ · William Smoyer¹⁶ · Ifeoma Anochie¹⁷ · Koichi Nakanishi¹⁸ · Elisabeth Hodson¹⁹ · Dieter Haffner^{20,21,22} · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020
 © The Author(s) 2020

Υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome due to *NPHS2* Variants is Not Associated With Post-Transplant Recurrence



Methods and Cohort



Necker-Enfants Malades Hospital



PodoNet registry



Kidney transplant patients



With biallelic variants in the *NPHS2* gene (n=117)



No pathogenic variants (n=44)

Findings

20% (23/117) carried the p.Arg138Gln variant in the homozygous state and 14% (16/117) in the compound heterozygous state

78 patients carried other variants in the homozygous or compound heterozygous state

Only one patient with *NPHS2*-related SRNS experienced post-transplant recurrence

16% (7/44) of patients without any identified pathogenic variant recurred within a maximum of 7 days after transplantation

Οι γονείς ως δότες νεφρού

Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet–ESPN inherited glomerulopathy working group

- Οι γονείς πρέπει να υποβληθούν σε γενετική συμβουλευτική πριν από τη δωρεά νεφρού στο παιδί τους που έχει ΝΣ με αποδεδειγμένη γενετική διάγνωση

✓ Φορείς μιας ετερόζυγης παραλλαγής σε ένα γονίδιο με υπολειπόμενη κληρονομικότητα μπορεί να είναι δότες νεφρού



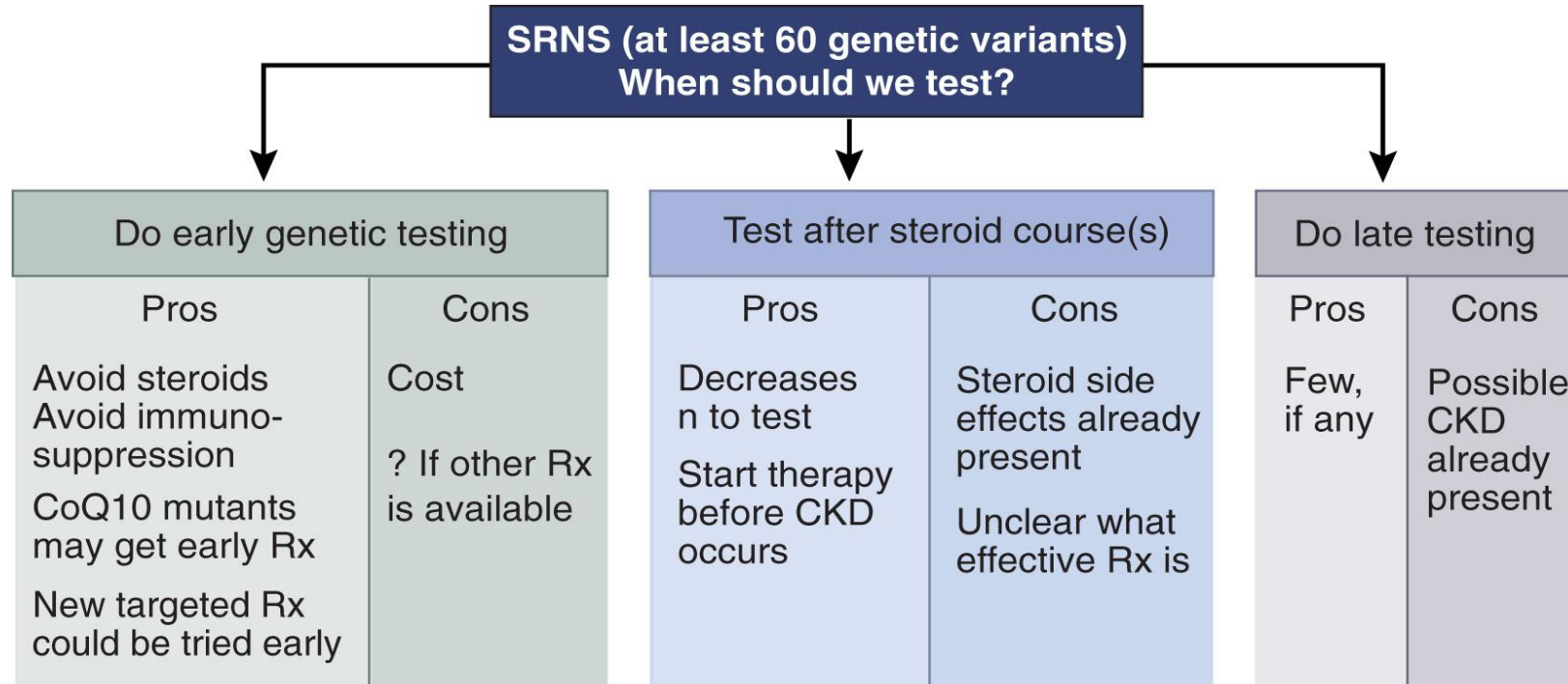
✗ Εξαιρέσεις:

1. ετερόζυγες μεταλλάξεις στα γονίδια κολλαγόνου IV
2. γονέας μπορεί σπάνια να φέρει άλλη παθολογία παραλλαγή στο δεύτερο αλληλόμορφο, όπως η συχνή παραλλαγή p.Arg229Gln NPHS2

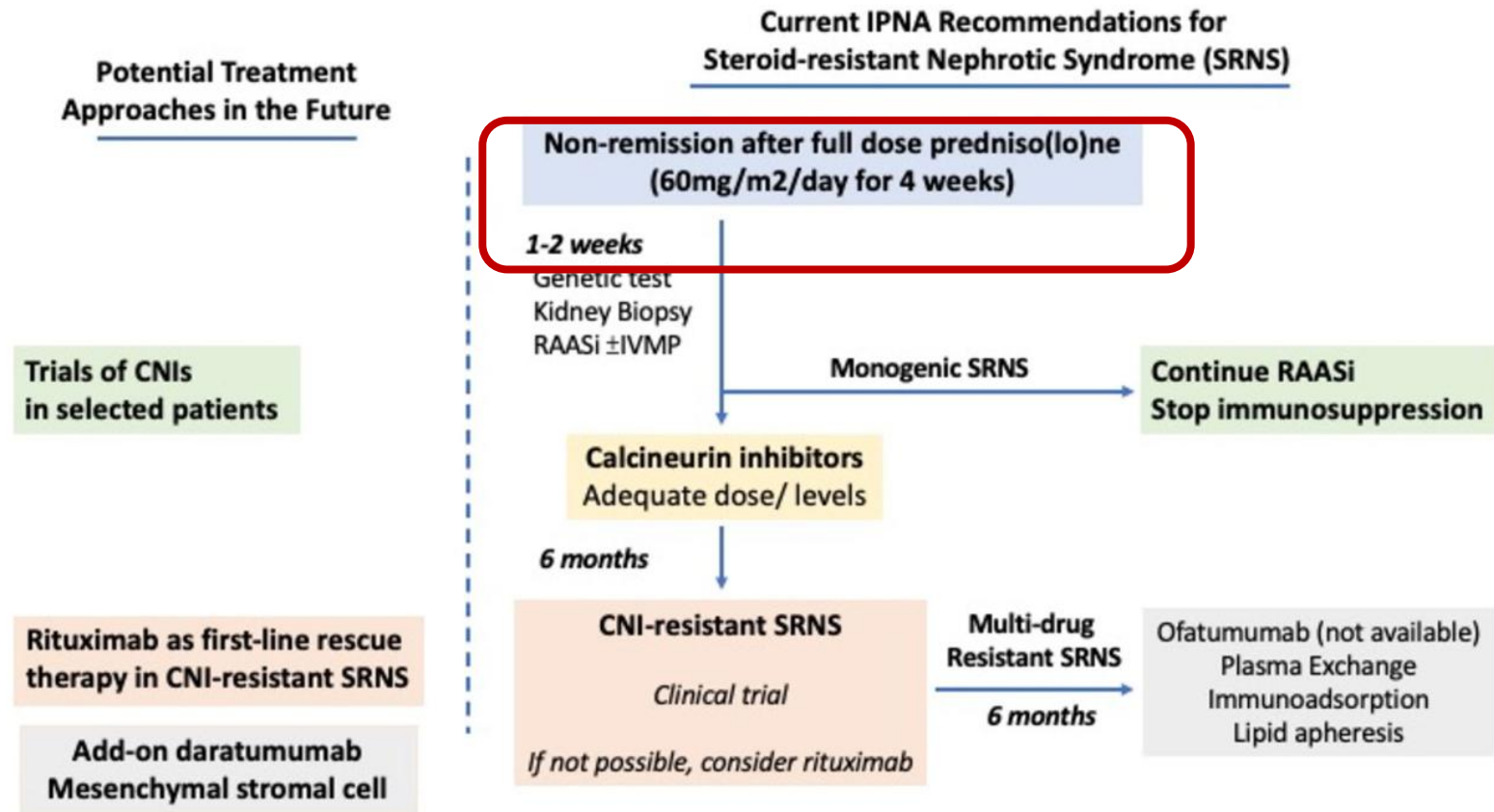
✗ Σε αυτοσωμικό επικρατές SRNS, η δωρεά νεφρού αποθαρρύνεται - παρατηρείται ατελής διείσδυση σε οικογένειες

Επιλογή του χρόνου διενέργειας γενετικού ελέγχου

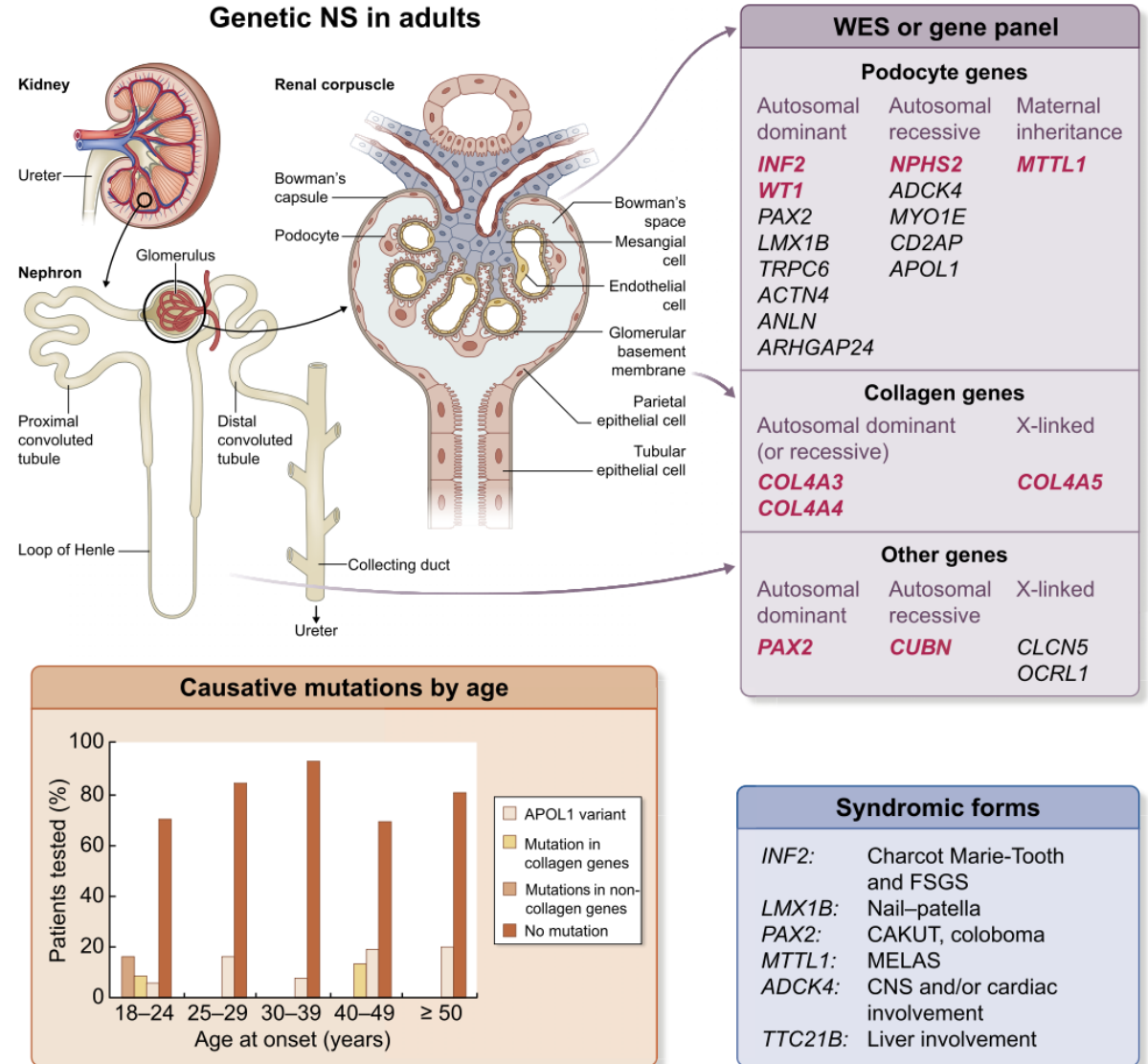
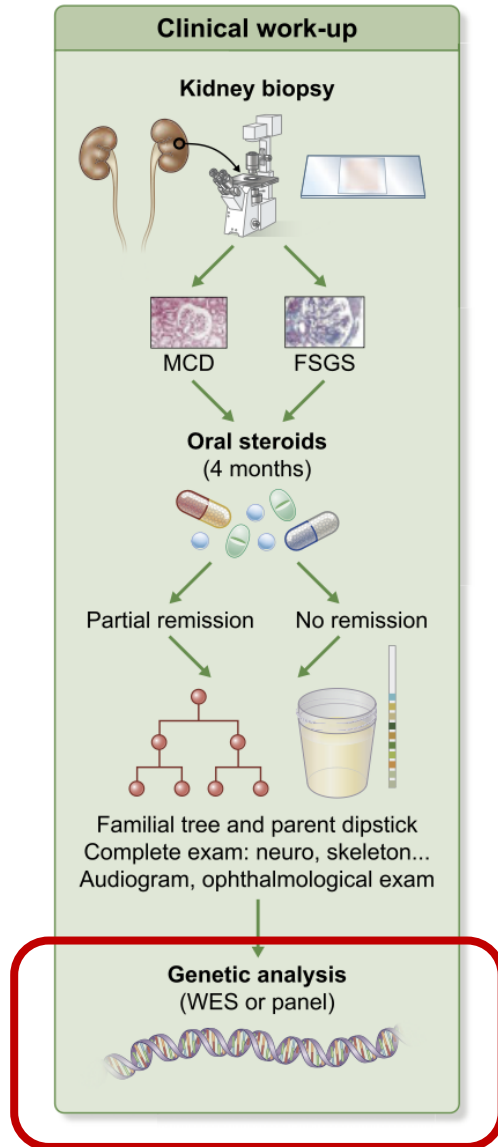
Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

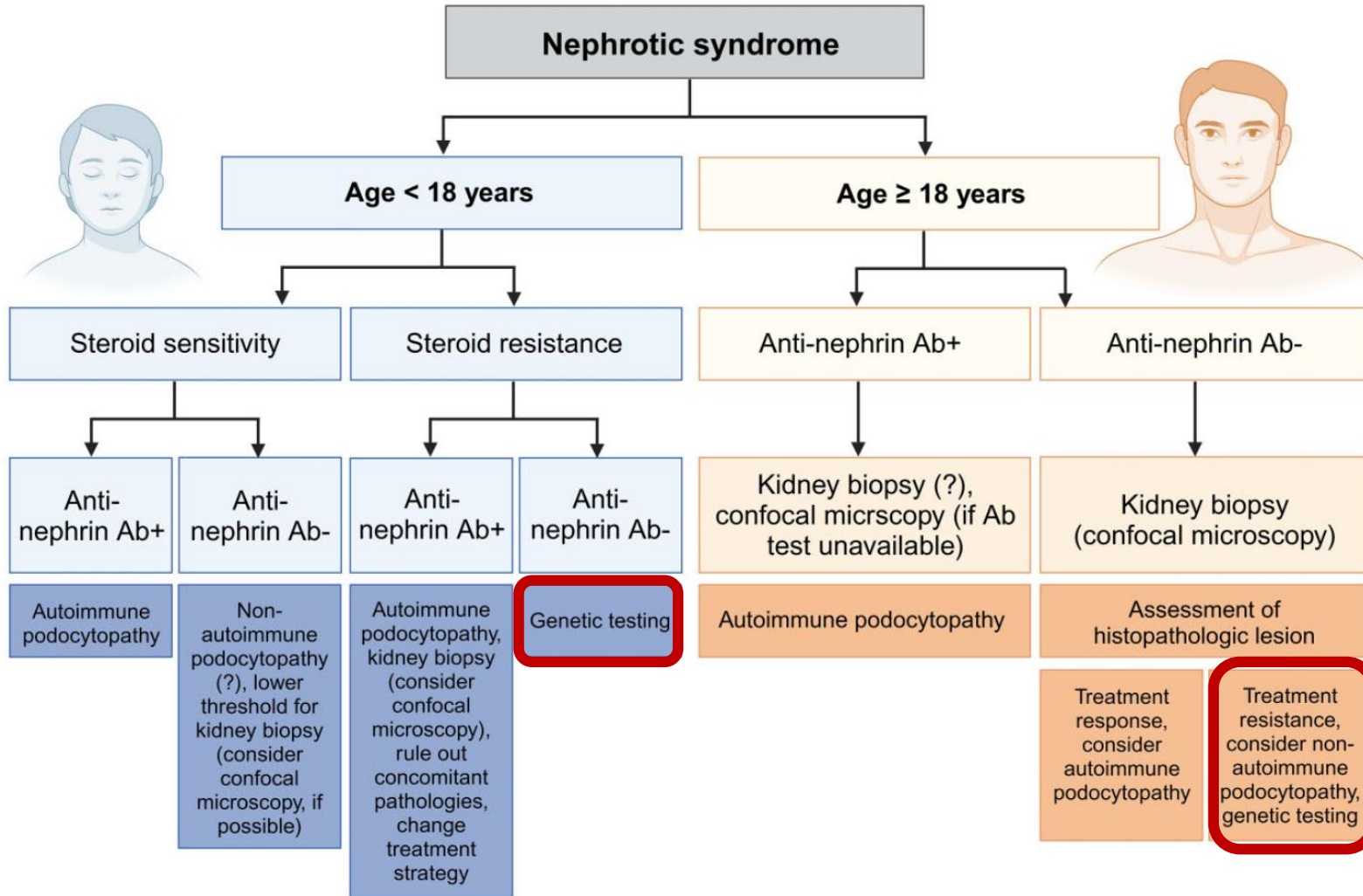


Treatment approaches for steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS)



Διαχείριση ΝΣ σε ενήλικες





3rd line

4th line

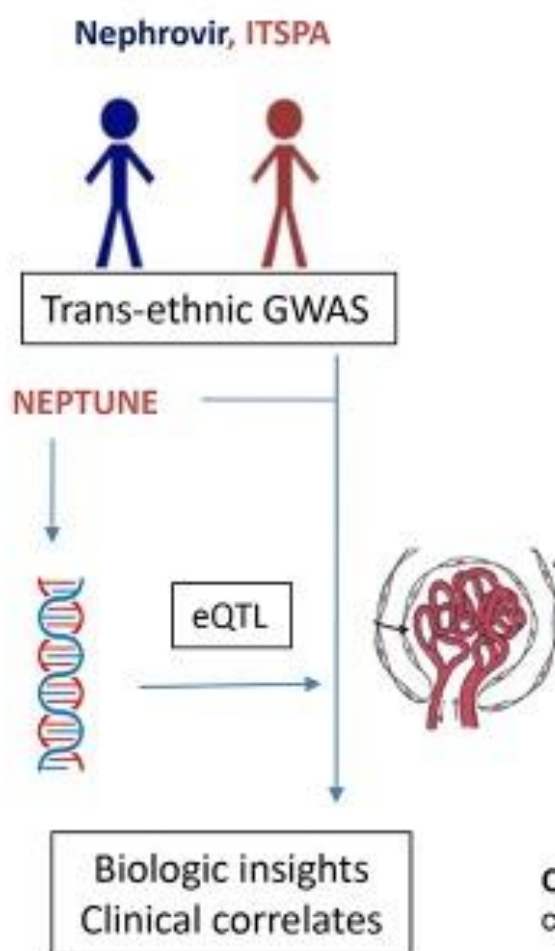
SSNS και γενετική

- Στο μη μονογονιδιακό νεφρωσικό σύνδρομο, εξακολουθούν να υπάρχουν ενδείξεις ότι η υποκείμενη γενετική αρχιτεκτονική παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της νόσου
- Γενετικοί παράγοντες μπορεί να αντιπροσωπεύουν γενετικούς τροποποιητές, μεταξύ αυτών είναι τα γονίδια HLA, ιδιαίτερα τα HLA-DQA1, HLA-DRB1 και HLA-DQB1, που προέρχονται κυρίως από προσεγγίσεις GWAS και υποδηλώνουν στενή σχέση με το ανοσοποιητικό σύστημα

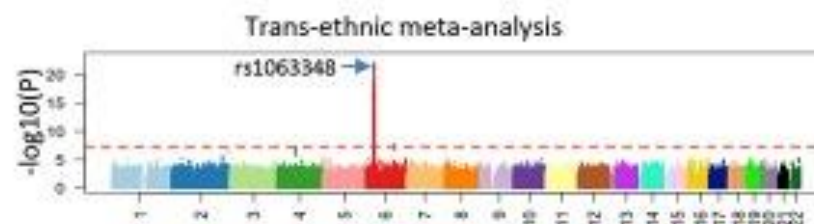
Trans-ethnic, genome-wide analysis reveals immune-related risk alleles and their phenotypic correlates in pediatric SSNS

RESULTS. Three independent SNPs: 2 in *HLA-DR/DQ* region, 1 in *BTNL2* region; genes previously implicated in immune (dys)regulation

METHODS



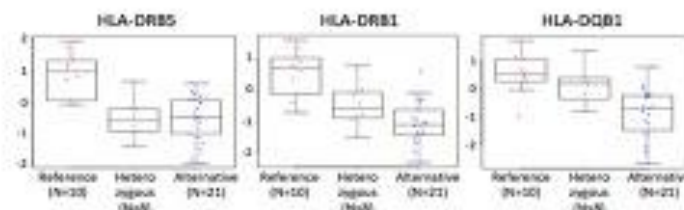
GWAS result



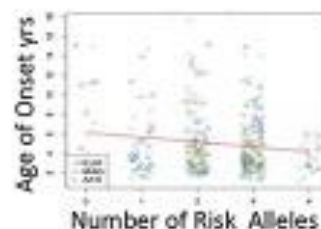
Position of the top SNPs



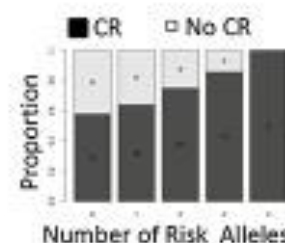
Glomerular eQTL results for rs1063348



Decreased age of onset



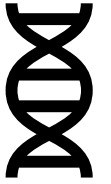
Increased complete remission



CONCLUSION. Risk alleles at these three loci may define a clinically distinct subtype characterized by an early disease onset and a relatively benign disease course.

Συνοπτικά

Πότε θα κάνουμε γενετικό έλεγχο σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο



- Σε συγγενές και βρεφικό ΝΣ πριν από την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή τη διενέργεια νεφρικής βιοψίας
- Σε κορτικοανθεκτικό ΝΣ της παιδικής ηλικίας για την ελαχιστοποίηση των δυσμενών επιπτώσεων ανοκατασταλτικής θεραπείας στο αναπτυσσόμενο παιδί
- Πριν από τη μεταμόσχευση, ειδικά όταν εξετάζεται η μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη από μέλη της οικογένειας

EARLY testing

Ευχαριστώ!

**Stella Stabouli (Thessaloniki, Greece)
sstaboul@auth.gr**