

Το γονοτυπικό και φαινοτυπικό προφίλ της πρώιμης και de novo πολυκυστικής νόσου των νεφρών

Τ. Πουλλή¹, Μ. Κωστοπούλου¹, Α. Πουλά¹, Δ. Παλαιολόγου², Ε. Ευαγγέλου¹, Μ. Βαρβέρη¹, Λ. Λάζαρος²,
Ε. Πουλινάκη¹, **Π. Καρανικόλα**¹, Γ. Τσιρπανλής¹

¹Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

²Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική & Έρευνα, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- ❑ Η πολυκυστική νόσος των νεφρών (ΠΚΝ) είναι μια κληρονομούμενη με επικρατούντα χαρακτήρα νόσος, που εκδηλώνεται συνήθως σε ενήλικες με θετικό οικογενειακό ιστορικό.
- ❑ Η Πρώιμη Έναρξη(ΠΕ) της νόσου, κάτω από τα 15 χρόνια, συμβαίνει σπάνια, ενώ η απουσία οικογενειακού ιστορικού (de novo μετάλλαξη) δεν είναι τυπική.
- ❑ Η διερεύνηση των φαινοτυπικών και γονοτυπικών χαρακτηριστικών των δύο αυτών ομάδων μπορεί να τις οριοθετήσει καλύτερα και να προσφέρει θεραπευτικά καθώς και προγνωστικά και αποτελεί το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 163 ασθενείς με γενετικό έλεγχο, που παρακολουθούνται στο ιατρείο ΠΚΝ του ΓΝΑ Γεννηματάς.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και γενετικά δεδομένα των ασθενών και ταξινομήθηκαν σε ομάδες με βάση:

- Την ηλικία κατά τη διάγνωση της νόσου (early-onset [EO] <15 έτη vs non-EO ≥15 έτη)
- Το οικογενειακό ιστορικό (θετικό ή αρνητικό/de novo)

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Μοριακή γενετική ανάλυση

- ▶ Στοχευμένη αλληλούχηση επόμενης γενιάς
- ▶ Αλληλούχηση κατά Sanger
- ▶ Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)
- ▶ Whole exome / genome sequencing (WES)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των 163 ασθενών:

- **74** με θετικό οικογενειακό ιστορικό και μη ΠΕ της νόσου
- **36** είχαν ΠΕ της νόσου
- **53** ήταν de novo περιστατικά

Parameter	Early onset ADPKD	Non-Early onset ADPKD	p-value
Genetic Analysis			
PKD1 variants (n)	33 (91,6%)	86 (66,6%)	0.06
PKD2 variants (n)	2	19	-
Variants in other genes (n)	0	13	-
Negative genetic testing (n)	1	9	-
Clinical characteristics			
Mean age at hypertension diagnosis (years)	17.7 ± 7.5	35.5 ± 11.4	< 0.001
Age at enrollment (years)	14.8 ± 11.3	41.5 ± 11.8	-
e-GFR (ml/min)	113.5 ± 21.1	73.8 ± 34.3	< 0.001
hTKV (ml)	457.2 ± 371.6	780.7 ± 747.9	< 0.001

Parameter	De novo	Positive family history	p-value
Genetic Analysis			
PKD1 variants (n)	39 (86,6%)	78 (73,5%)	0.02
PKD2 variants (n)	2	19	-
Variants in other genes (n)	4	9	-
Clinical characteristics			
hTKV (ml)	861.7 ± 854.9	640.0 ± 567.6	0.08
Predicted time to end stage kidney disease (years)	24.7 ± 16.5	33.8 ± 34.2	0.09

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❑ Οι PKD1 γενετικές παραλλαγές υπερέχουν ως αιτία στους ασθενείς με ΠΕ και στα de novo περιστατικά της ΠΚΝ.
- ❑ Δεν παρατηρούνται άλλες σαφείς γενετικές διαφορές μεταξύ αυτών των διακριτών ομάδων και της πλειονότητας των υπολοίπων ασθενών.
- ❑ Φαινοτυπικά, οι ΠΕ και οι de novo ασθενείς φαίνεται να διαφέρουν ελαφρώς ως προς τη βαρύτητα της νόσου, διαφορά που πιθανώς αποδίδεται στον PKD1 γονότυπο.

Ευχαριστώ για την προσοχή!