

# Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια στον ελληνικό πληθυσμό



Π.Ε. Ανδρονικίδη<sup>1,2</sup>, Κ. Γκούσκου<sup>3,4</sup>, Σ. Ζγκαμπή<sup>3,4</sup>, Π. Κροκού<sup>5</sup>, Γ. Τσούκα<sup>6</sup>, Ε. Δροσατάκη<sup>2</sup>,  
Ε.Κ. Δερμιτζάκη<sup>2</sup>, Α. Ηλιόπουλος<sup>3,4</sup>, Χ. Γακιοπούλου<sup>7</sup>, Ε. Δαφνής<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Αρεταίειο Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>2</sup> Τμήμα Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Ελλάδα

<sup>3</sup> Τμήμα Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μικράς Ασίας 75, 11527, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>4</sup> GENOSOPHY P.C., Αθήνα, Ελλάδα

<sup>5</sup> Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα, Ελλάδα

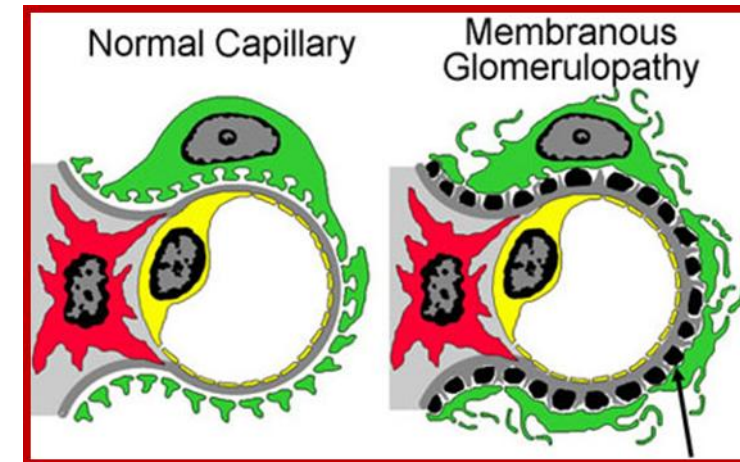
<sup>6</sup> Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ευαγγελισμός «Αντώνιος Β. Μπίλλης», Αθήνα, Ελλάδα

<sup>7</sup> Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

# Εισαγωγή

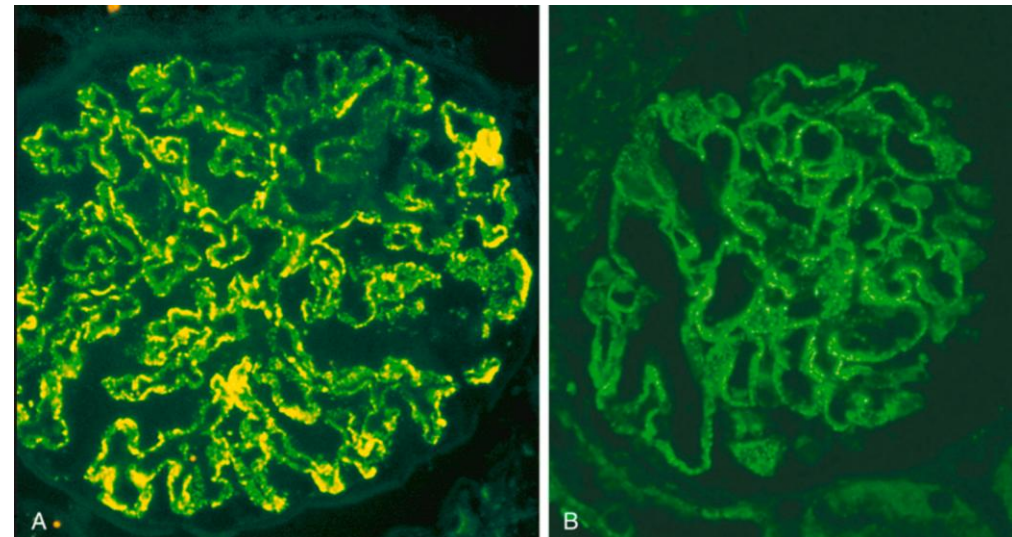
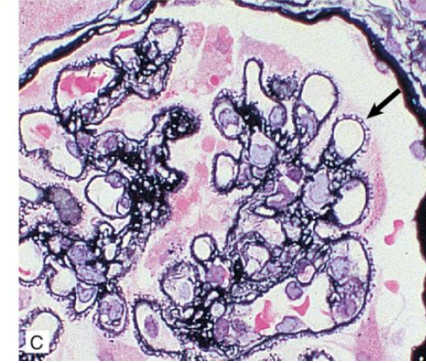
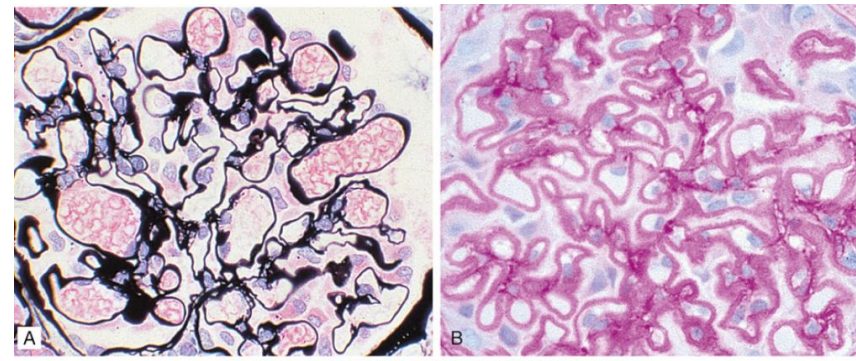
## Μεμβρανώδης Νεφροπάθεια (MN)

- Ανοσολογικά επαγόμενη σπειραματική νόσος
- Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής
- Ευθύνεται για περίπου το 20-30% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου σε λευκούς ενήλικες
- Χαρακτηρίζεται από: εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στη ΒΜ -> βλάβη του σπειραματικού ηθμού διήθησης
- Σημαντικός ρόλος γενετικών και ανοσολογικών παραγόντων
- Ισχυρή συσχέτιση με HLA



# Παθογένεση MN

- Υποεπιθηλιακές εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων.
- Ενεργοποίηση συμπληρώματος.
- Εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών.
- Αλλοίωση της ακεραιότητας του ηθμού διήθησης.
- Λευκωματουρία.
- Πρωτοπαθής MN: Σχετίζεται με ποδοκύτταρικά αντιγόνα. Η νόσος περιορίζεται στους νεφρούς.
- Δευτεροπαθείς μορφές MN: κυκλοφορούντα αντισώματα, συστηματικές εκδηλώσεις (ΣΕΛ, HepB, κακοήθεια κ.α.).



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2009

VOL. 361 NO. 1

M-Type Phospholipase A<sub>2</sub> Receptor as Target Antigen  
in Idiopathic Membranous Nephropathy

Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A.,  
David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant, M.D.

# Στόχος

## Στόχος Μελέτης

- Διερεύνηση 3 Single Nucleotide Variant(SNVs):
- rs2187668 (**HLA-DQA1**)
- rs3814995 (**PLA2R1**)
- rs4664308 (**PLA2R1**)

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή MN και υγιείς μάρτυρες.

# Πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν

## **HLA-DQA1 — rs2187668**

- Χρωμόσωμα 6
- Μέλος του συμπλέγματος HLA
- Ρυθμίζει την ανοσολογική απάντηση
- Ορισμένα αλληλόμορφα αυξάνουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων

☞ Πιθανός ρόλος στην αυτοανοσία της MN

## **PLA2R1 — rs3814995 & rs4664308**

- Κωδικοποιεί τον υποδοχέα PLA2R1
- Κύριο αυτοαντιγόνο στα ποδοκύτταρα
- Στόχος αυτοαντισωμάτων στη MN

☞ Γενετικές παραλλαγές πιθανώς επηρεάζουν την ευαισθησία στη νόσο

# Μεθοδολογία

## Σχεδιασμός

- Μελέτη ασθενών–μαρτύρων

## Δείγμα

- 63 ασθενείς με MN
- 624 υγιείς μάρτυρες

## Ανάλυση

- Γονοτυποποίηση SNVs
- Σύγκριση κατανομής γονοτύπων
- $\chi^2$  test
- $p < 0,05$

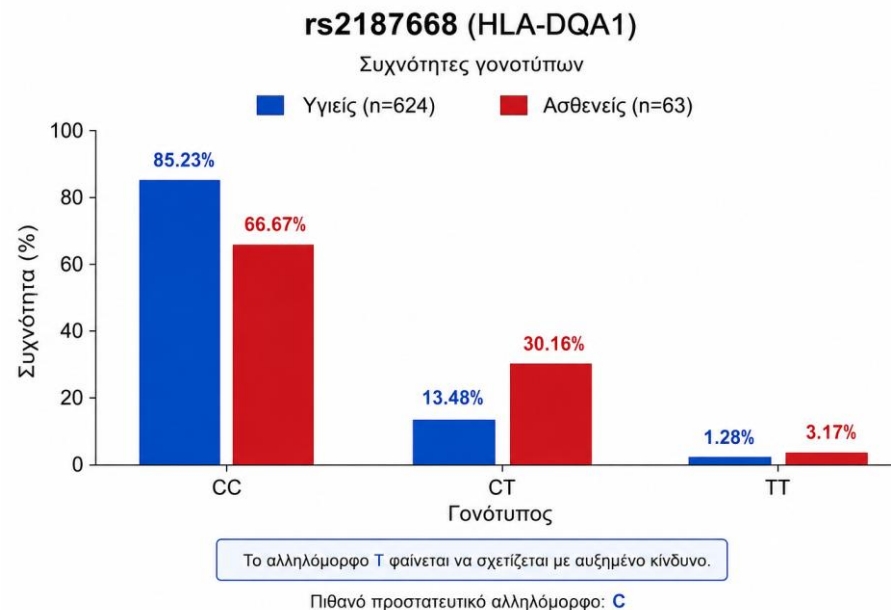
# Αποτελέσματα HLA-DQA1 — rs2187668

## Ευρήματα

- ↑ συχνότητα αλληλομόρφου T στους ασθενείς ( $\chi^2 = 14,36$ ,  $p = 0,00076$ )
- ↓ γονότυπος CC στους ασθενείς με MN
- ↑ γονότυποι CT και TT στους ασθενείς με MN

## Συμπέρασμα

- Ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο MN



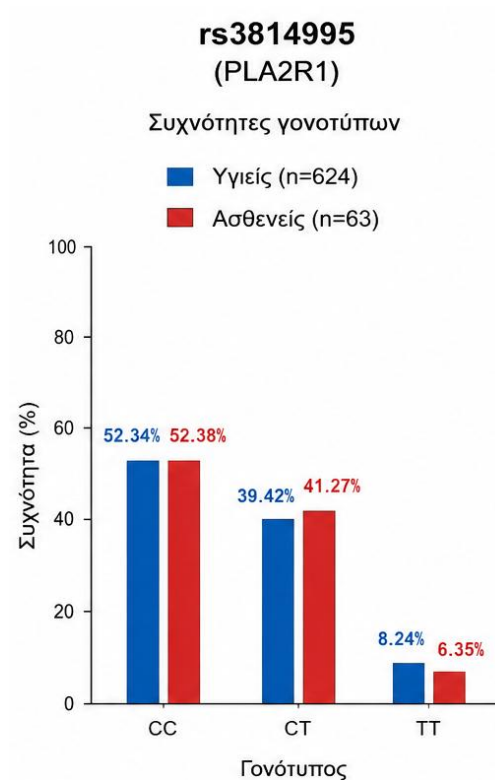
# Αποτελέσματα PLA2R1 — rs3814995 & rs4664308

## rs3814995

- Μη σημαντική διαφορά
- $p = 0,86$
- $\rightarrow$  Δεν φαίνεται να σχετίζεται με MN

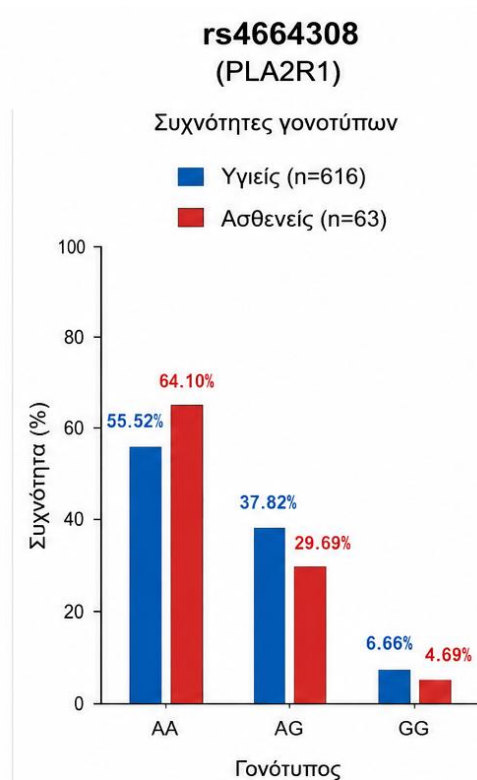
## rs4664308

- $\uparrow$  γονότυπος AA στους ασθενείς με MN
- $\downarrow$  φορείς του G οι ασθενείς με MN
- $p = 0,34$
- $\rightarrow$  Πιθανή προστατευτική τάση του G



Οι συχνότητες είναι παρόμοιες μεταξύ υγιών και ασθενών.

Δεν αναδεικνύεται σαφές προστατευτικό ή επιβαρυντικό αλληλόμορφο.

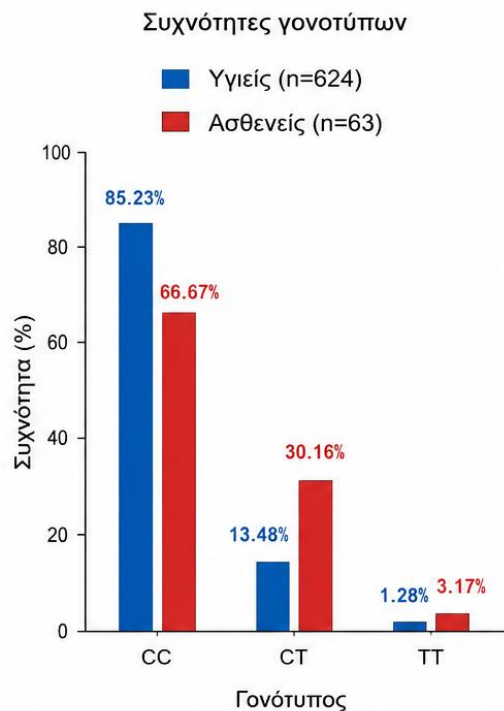


Το αλληλόμορφο A φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.

Πιθανό προστατευτικό αλληλόμορφο: G

# Συνολικά

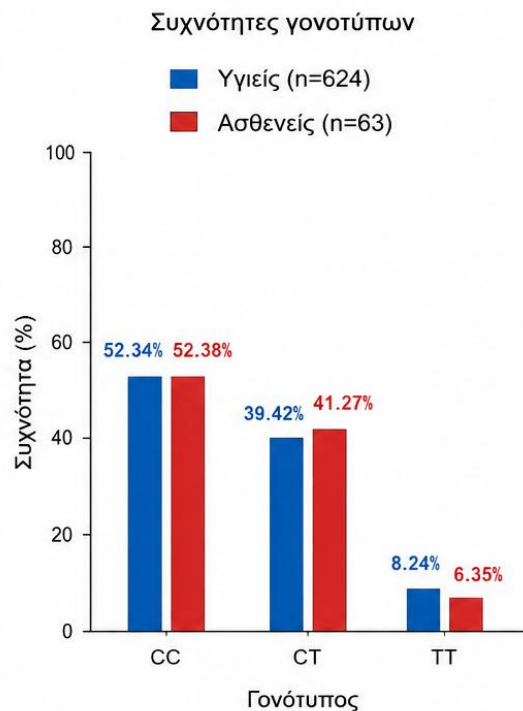
**rs2187668**  
(HLA-DQA1)



Το αλληλόμορφο **T** φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.

Πιθανό προστατευτικό αλληλόμορφο: **C**

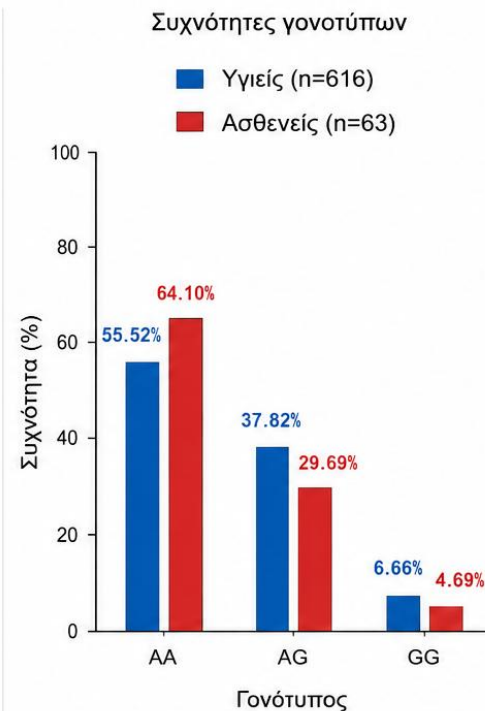
**rs3814995**  
(PLA2R1)



Οι συχνότητες είναι παρόμοιες μεταξύ υγιών και ασθενών.

Δεν αναδεικνύεται σαφές προστατευτικό ή επιβαρυντικό αλληλόμορφο.

**rs4664308**  
(PLA2R1)



Το αλληλόμορφο **A** φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.

Πιθανό προστατευτικό αλληλόμορφο: **G**

# Συζήτηση

## Ερμηνεία

- Επιβεβαιώνεται ο ρόλος του HLA
- Τεκμηριώνεται μη στατιστικώς σημαντική προστατευτική τάση για το rs4664308 (**PLA2R1**)
- Το rs3814995 (**PLA2R1**) δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης MN.
- Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία πληθυσμιακά εξειδικευμένων γενετικών μελετών
- Σημαντική συμμετοχή της προσαρμοστικής ανοσίας
- Συμφωνία με διεθνή δεδομένα

## Περιορισμοί

- Μικρό δείγμα

# Συμπεράσματα

## Συμπεράσματα

- Ισχυρή συσχέτιση rs2187668 (**HLA-DQA1**) με MN
- Πιθανή προστατευτική δράση rs4664308 (**PLA2R1**)
- Καμία συσχέτιση rs3814995 (**PLA2R1**)

## Τελικό μήνυμα

- Αναδεικνύεται η σημασία των πληθυσμιακά εξειδικευμένων γενετικών μελετών στη MN.

Σας ευχαριστώ πολύ!

