

Генетика в диагностике причин ХБП

«Декабрьские встречи»

XIV Региональная конференция

Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа

Зеленогорск

11 декабря 2022

Е.В. Захарова

Раскрытие конфликта интересов – конфликт интересов отсутствует

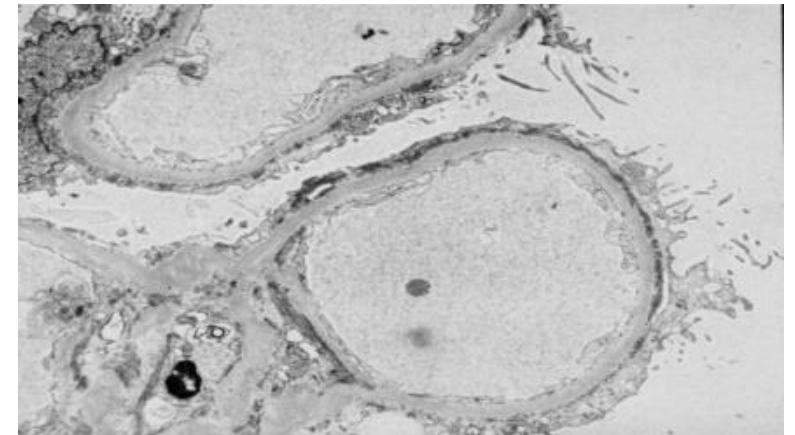
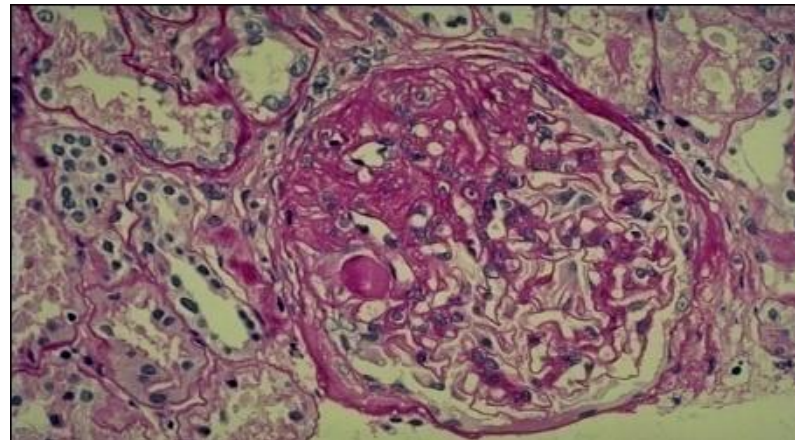


Наши «традиционные представления о генетически-детерминированных заболеваниях почек:

- Генетический ФСГС (семейный)
- Коллабирующий вторичный ФСГС (ВИЧ-ассоциированная нефропатия)
- Синдром Альпорта (патология коллагена 4 типа)
- Болезнь плотных депозитов (С3 гломерулопатия)
- Атипичный гемолитико-уремический синдром
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Болезнь Фабри (митохондриальная болезнь накопления)
- Наследственные периодические лихорадки с АА амилоидозом (семейная средиземноморская лихорадка)
- Семейный амилоидоз с поражением почек
- Поликистоз (аутосомно-доминантная поликистозная болезнь)
- Туберозный склероз
- Медуллярная кистозная болезнь почек (аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек)

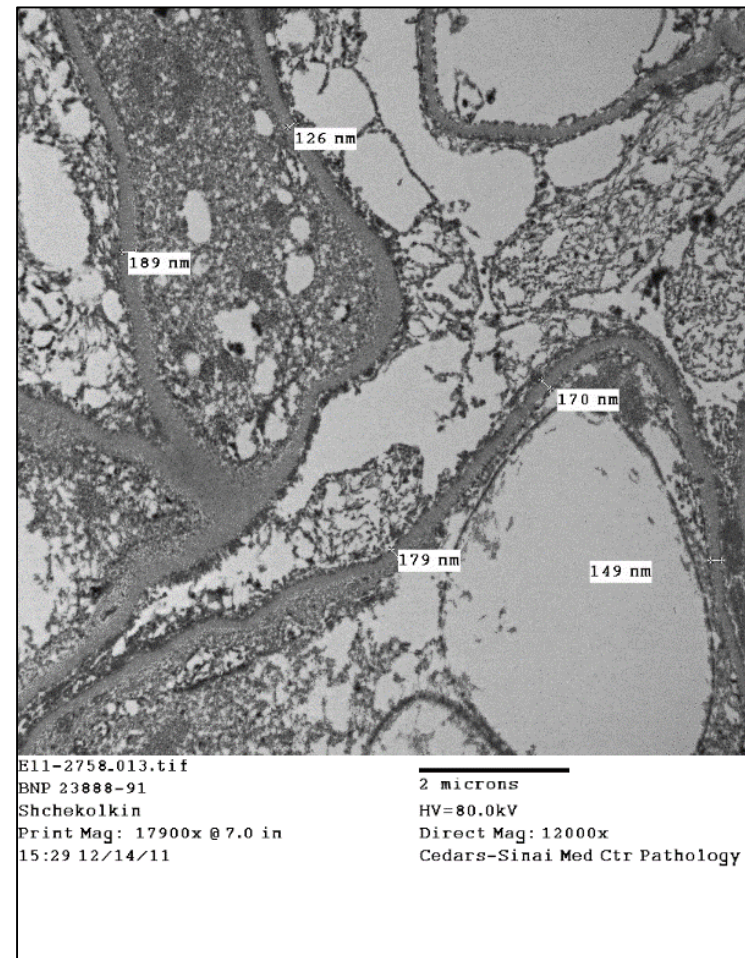
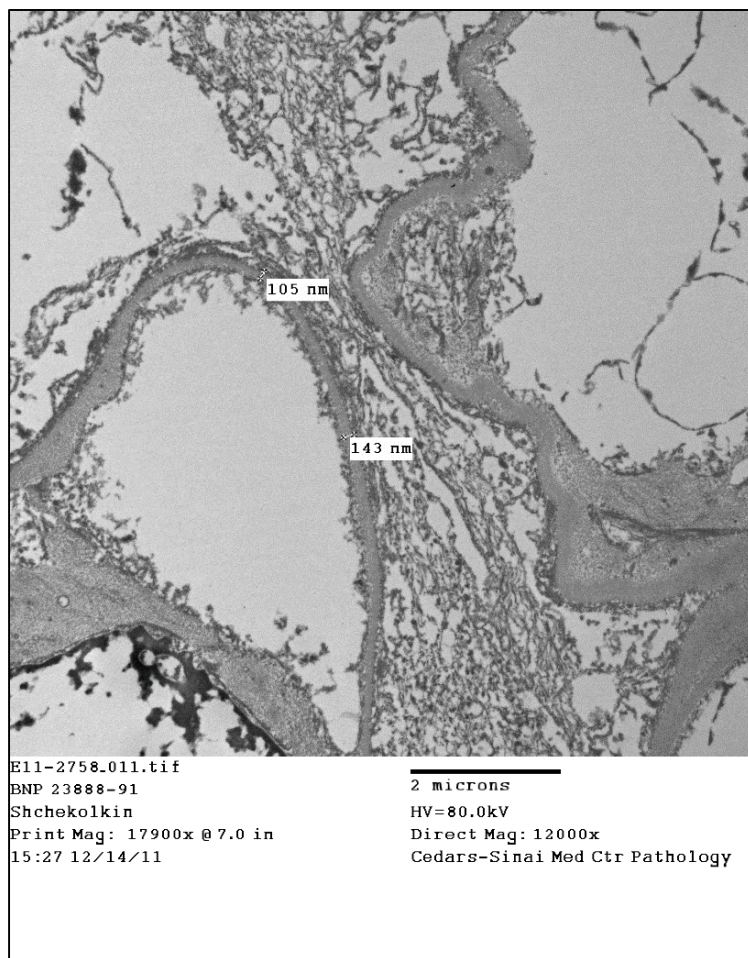
Генетический ФСГС (семейный, в рамках наследственных синдромов, спорадический)

- ❑ Врожденный НС «финского типа» и другие врожденные НС
- ❑ Синдромы Денис-Драш, Фрайзер, Нейл-Пателла, Пирсон, Шимке
 - Мутации *α-actinin 4*
 - Мутации *NPHS1* (нефрин)
 - Мутации *NPHS2* (подоцин)
 - Мутации *WT, Lmx1b*
 - Мутации *TRPC6*
 - Мутации *SCARB2 (LIMP2)*
 - Мутации *INF2* (формин)
 - Мутации *CD2*-ассоциированного белка
 - Митохондриальные цитопатии
- ❑ Коллабирующий вторичный ФСГС: ВИЧ-ассоциированная нефропатия, парвовирус В19, COVID-19-ассоциированная нефропатия
 - Аллели высокого риска *APOL1*



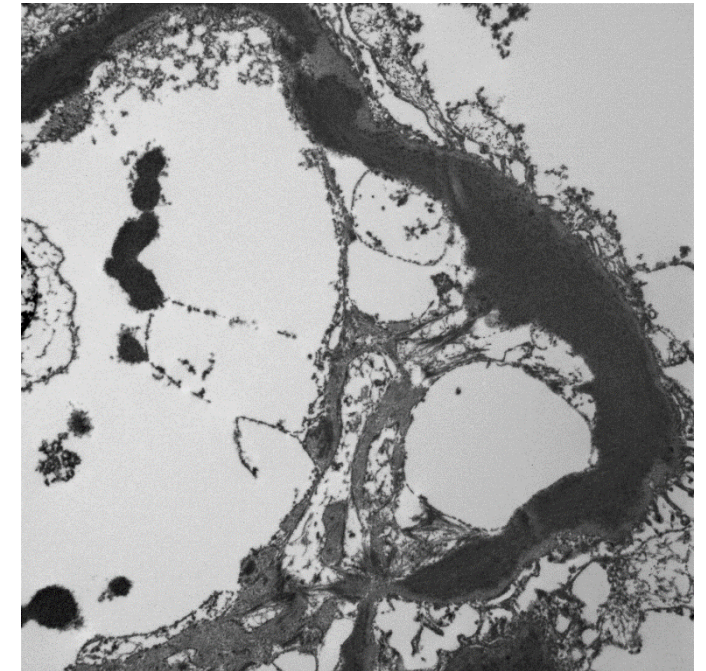
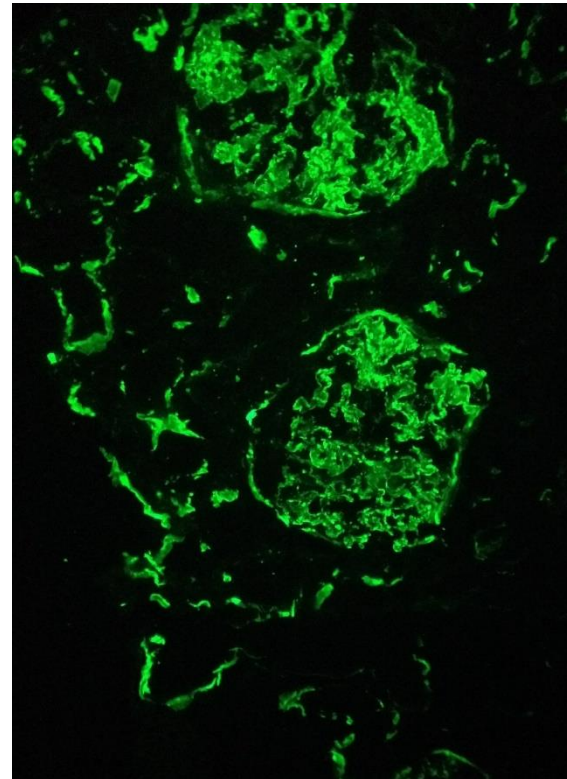
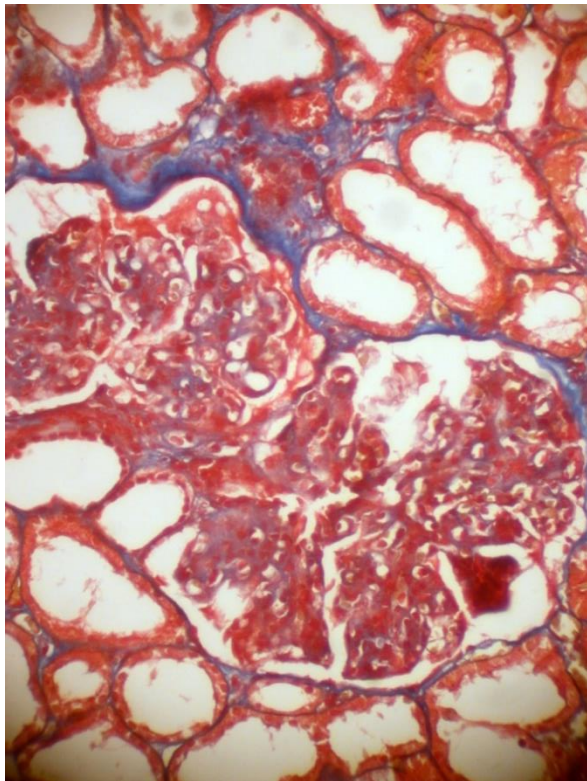
Патология коллагена 4 типа (синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран)

- X-сцепленный доминантный (классический)
 - Мутации гена *COL4A5*
- Аутосомно-рецессивный
- Аутосомно-доминантный
 - Мутации генов *COL4A3*, *COL4A4*



Комплемент-медирированные гломерулопатии

- ❑ Болезнь плотных депозитов (C3 DDD), C3 гломерулонефрит
 - Мутации регуляторных белков: *CFH*, *CFI*, *CFHR1-3*, *CFHR5*, *MCP/CD46*
 - Аллельные варианты: *CFH*, *C3*, *MCP*
 - Мутации факторов комплемента: *C3*
- ❑ Болезнь плотных депозитов (C4 DDD), C4 гломерулонефрит

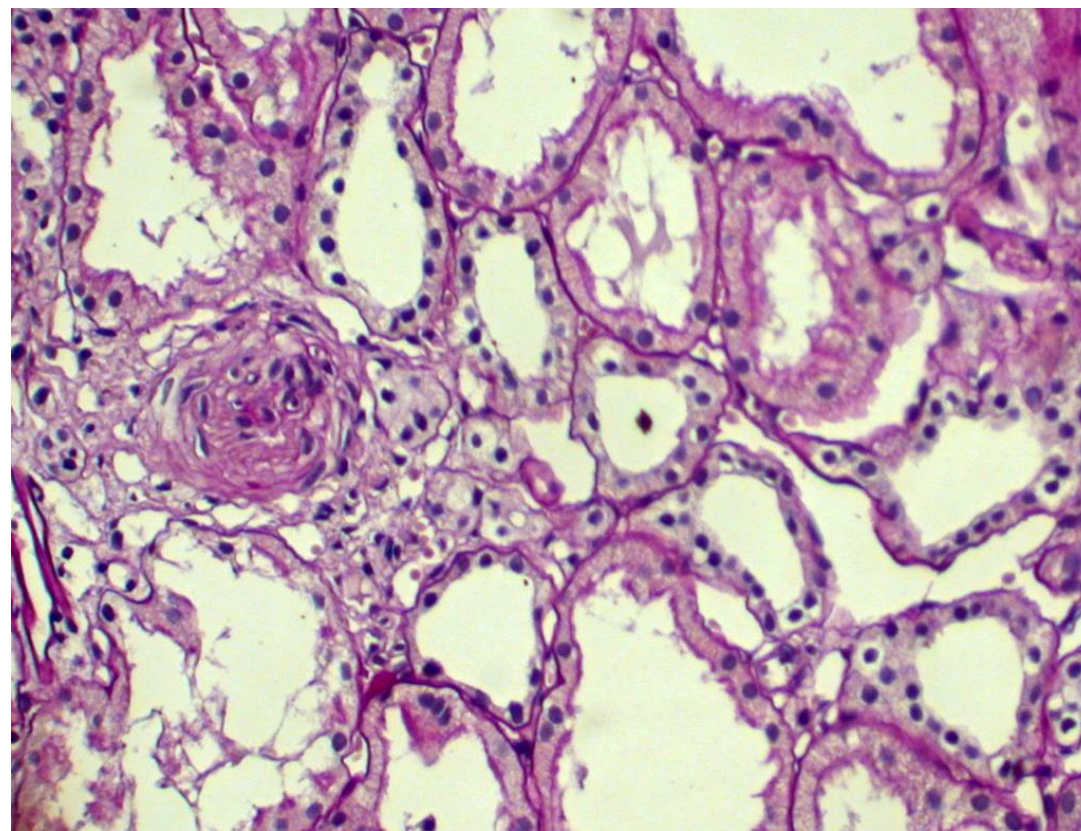
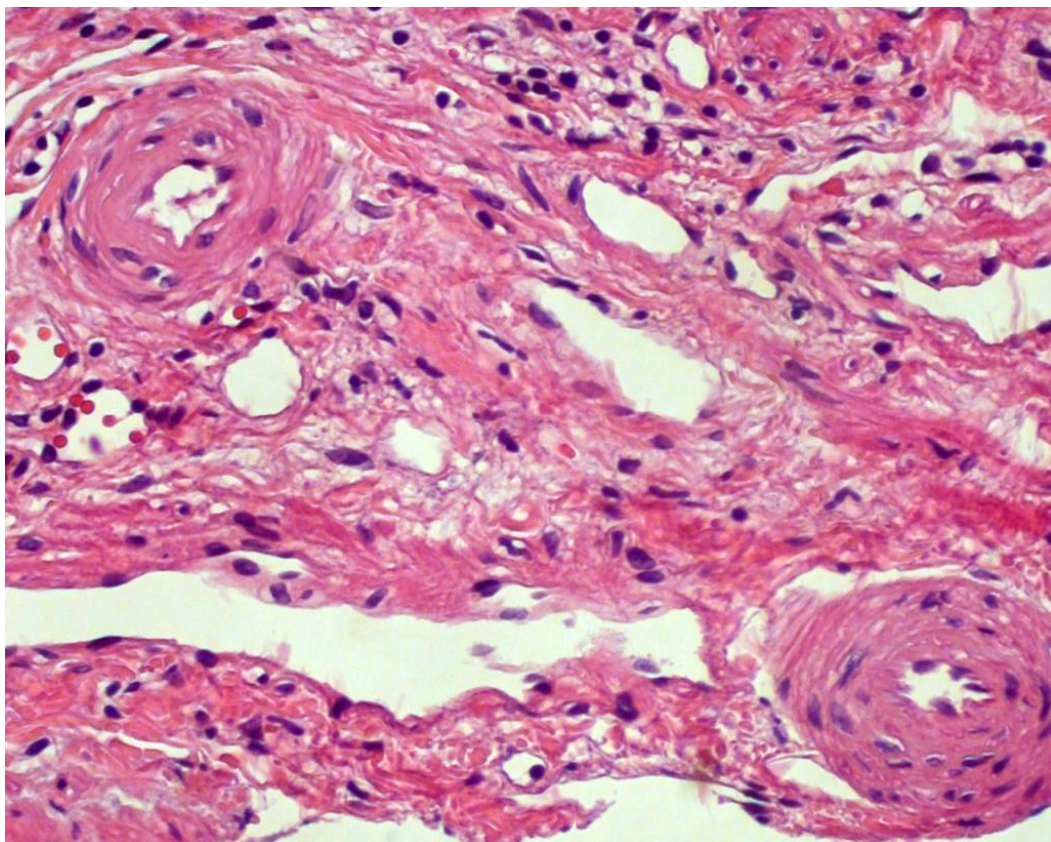


E11-0594.006.tif
1009 Grokhovsky
Print Mag: 11200x @ 7.0 in
10:43 03/25/11

2 microns
HV=80.0kV
Direct Mag: 7500x
Cedars-Sinai Med Ctr Pathology

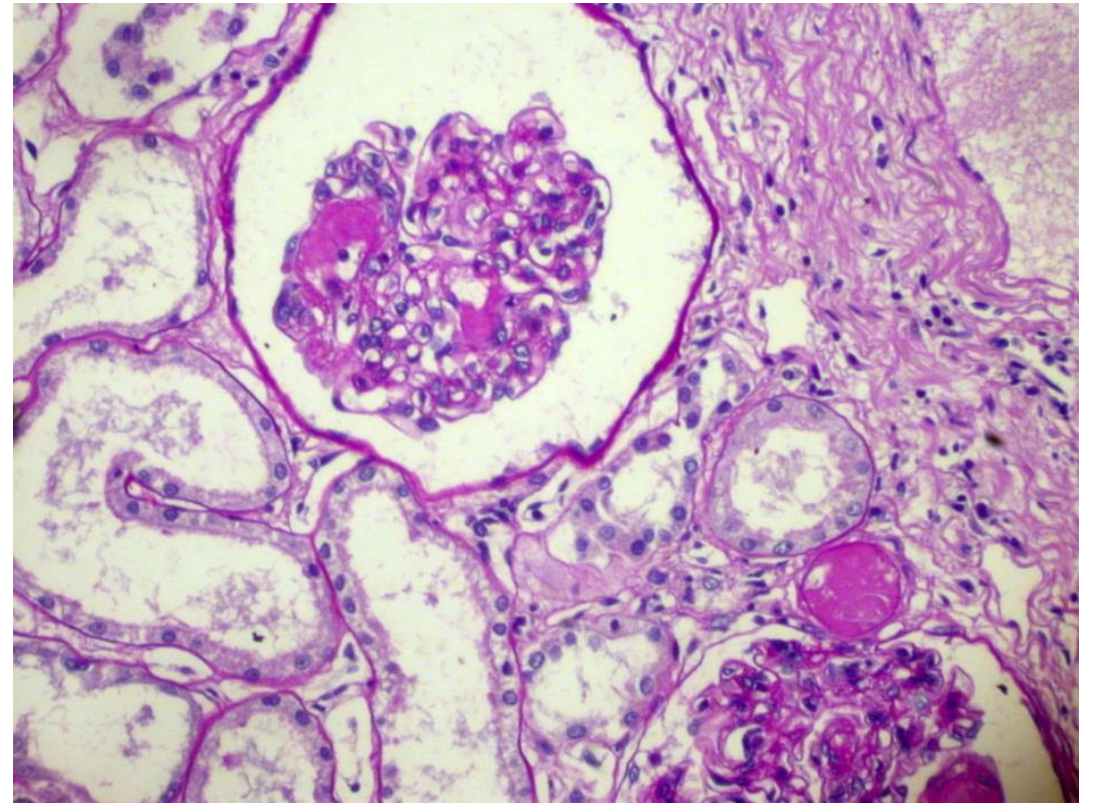
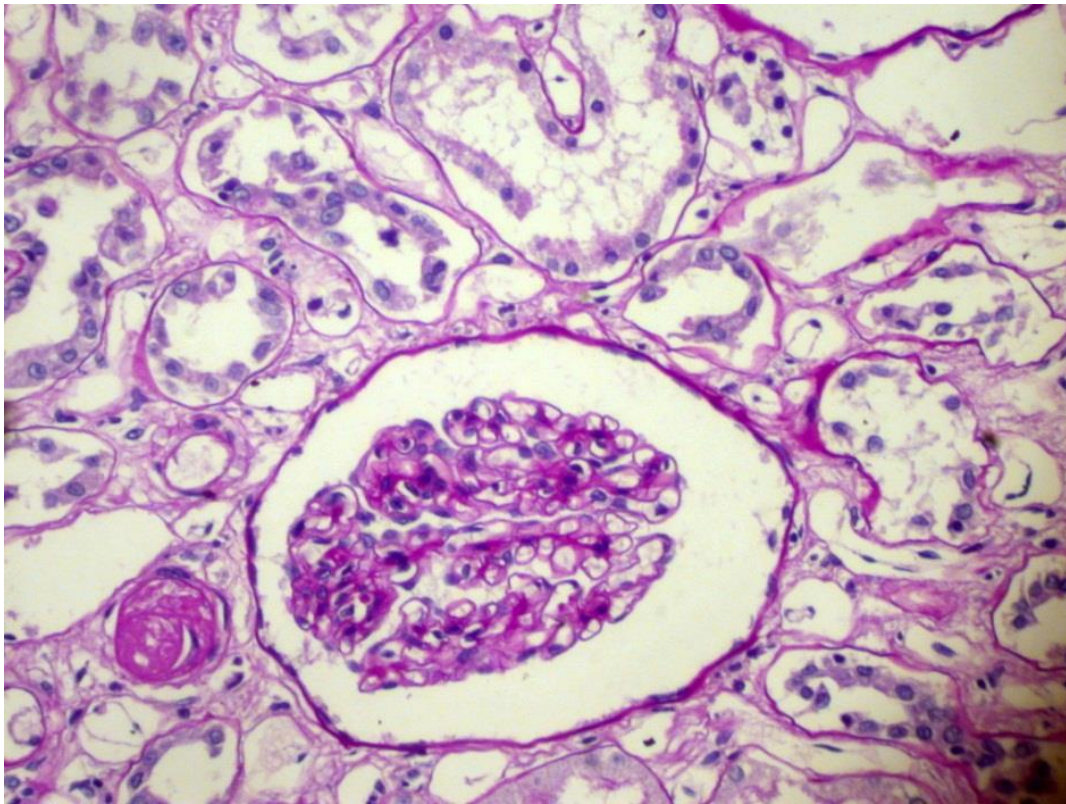
Атипичный ГУС, обусловленный генетическими нарушениями системы комплемента

- Мутации генов регуляторных белков и компонентов комплемента: *CFH*, *MCP*, *CFI*, *THBD*, *CFB* и *C3*



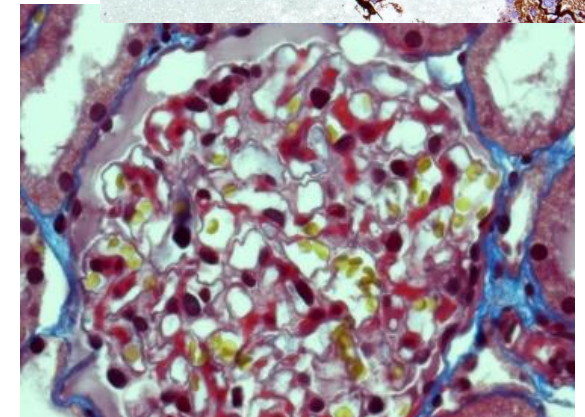
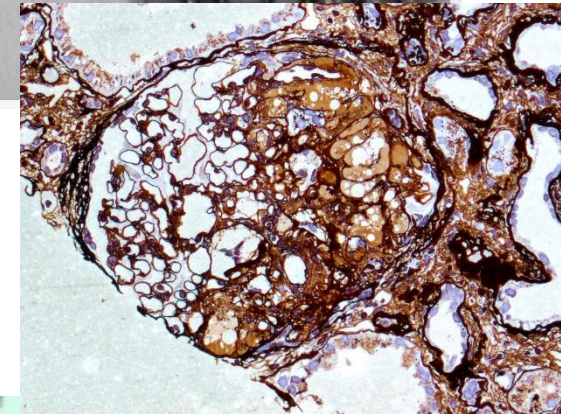
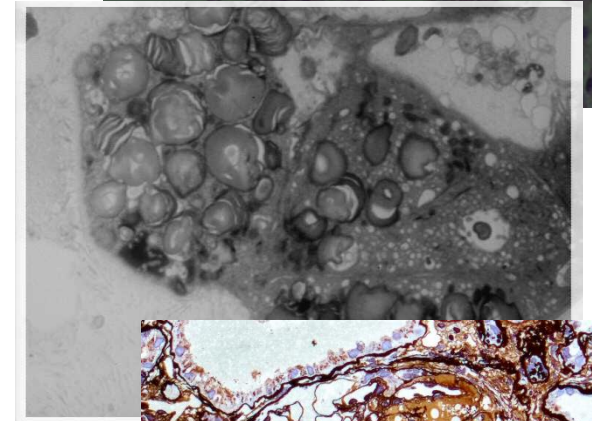
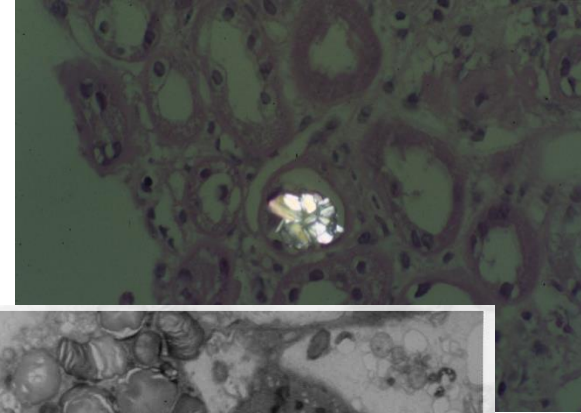
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, обусловленная генетическими аномалиями

- ❑ Дети: синдром Апшоу-Шульмана
- ❑ Взрослые: врожденная/семейная - хроническая рецидивирующая
 - Мутации гена *ADAMTS13*



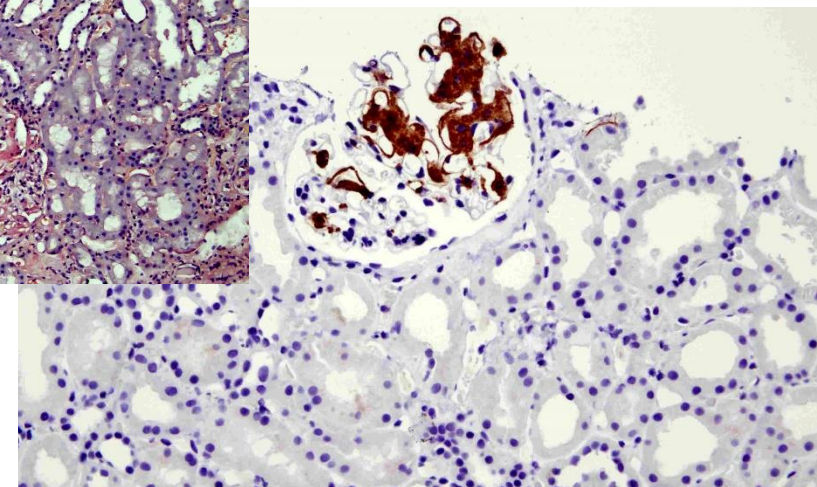
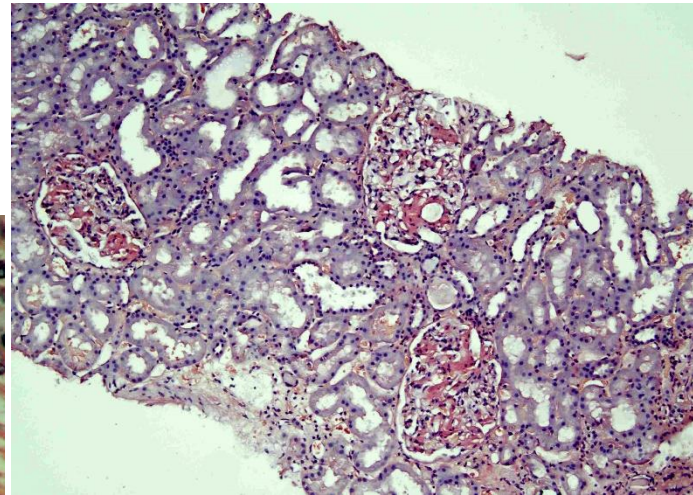
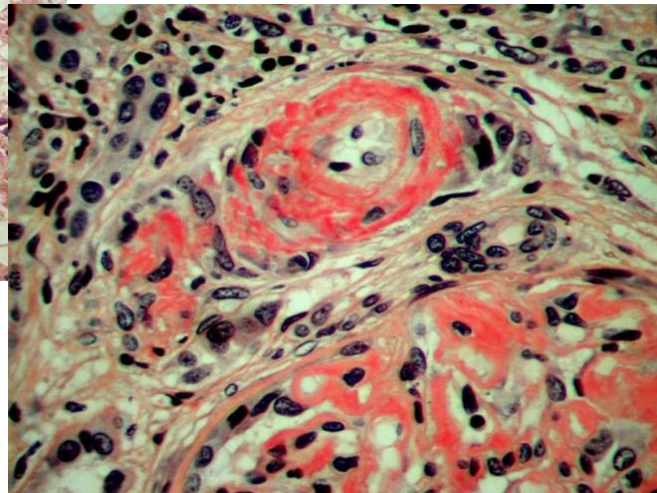
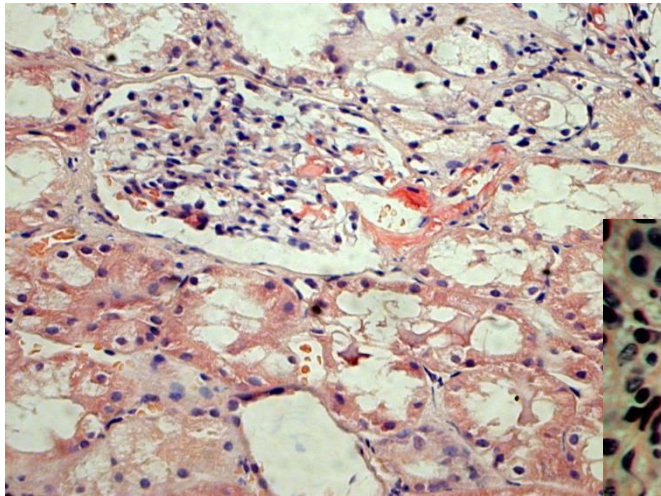
Болезни накопления с поражением почек

- ❑ Первичная гипероксалурия I типа (оксалоз) - мутации в генах *AGXT*, *GRHPR*, *HOGA1*
- ❑ Синдром де Тони-Добре-Фанкони (цистиноз, болезнь лизосомного транспорта) - мутации в гене *CTNS*
- ❑ Синдром де Тони-Добре-Фанкони (более редкие причины):
 - Тирозинемия I типа – мутации в гене *FAH*
 - Галактоземия – мутации в генах *GALT*, *GALK1* и *GALE*
 - Окуло-церебральная дистрофия (синдром Лоу) – мутации в гене *OCLR*
 - Болезнь Вильсона – патогенные варианты гена *ATP7B*
 - Наследственная непереносимость фруктозы – мутации в гене *ALDOB*
 - Гликогенозы (болезнь Помпе и др) - мутации в генах *AGL*, *ALDOA*, *ALDOB*, *ENO3*, *EMP2A*, *FBP1*, *GAA* др.
- ❑ Лизосомные болезни накопления с гломерулопатией
 - Болезнь Фабри (гликосфинголипидоз) - мутации в гене *GLA*
 - Синдром Гурлера (мукополисахаридоз типа I H) – мутации в гене *IDUA*
 - I-клеточная болезнь (муколипидоз типа II) – мутации в гене *GNPTAB*
 - Болезнь Гоше (сфинголипидоз) – мутации в генах *N370S*, *84GG*, *L444P*, *IVS2+1*, *L444P*, *D409H*, *R463C* и *IVS2+1*
 - Сиалидоз (муколипидоз типа I) – мутации в гене *NEU1*
 - Болезнь Нимана-Пика типа A/B (сфинголипидоз) – мутации в генах *NPC1* или *NPC2*
- ❑ Липопротеиновая гломерулопатия (аполипопротеин E) - аллельные варианты гена *АПОЕ* – *E2/E2*, *E4/E4*
- ❑ Коллаген-фибротическая гломерулопатия (коллаген III) - мутации в гене *LMX1B*
- ❑ Фибронектиновая гломерулопатия (фибронектин) - мутации в гене *FN1*



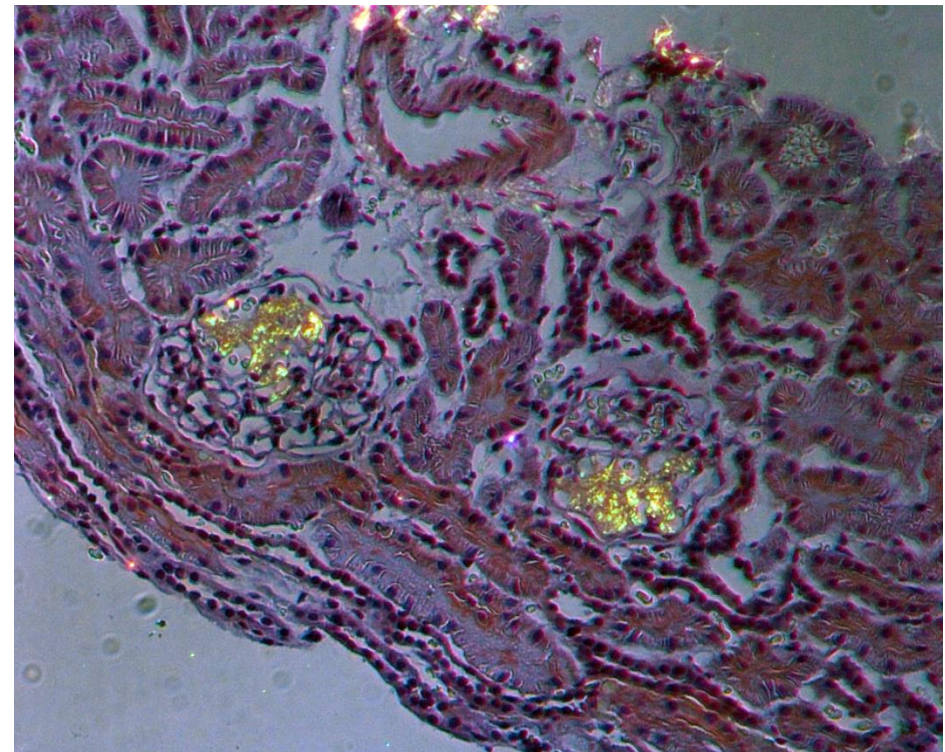
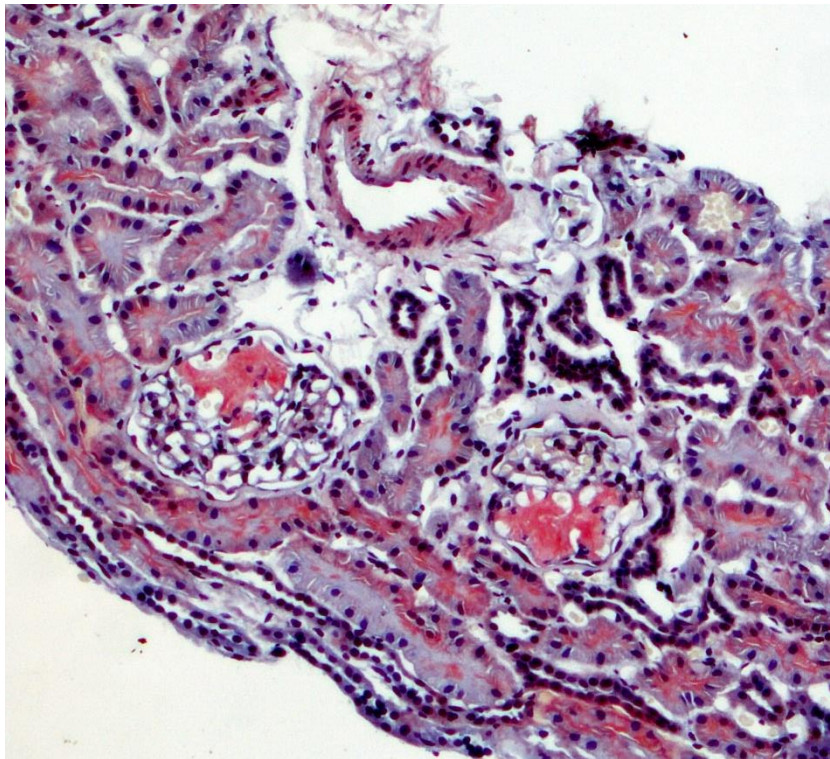
Наследственные синдромы с периодической лихорадкой, АА амилоидоз

Синдром	Ген	Белок	Тип наследования
Семейная средиземноморская лихорадка	<i>MEFV</i>	Пирин, маренострин	Аутосомно-рецессивный
Гипер-IgD синдром	<i>MVK</i>	Мевалонат-киназа	Аутосомно-рецессивный
Периодический синдром, ассоциированный с рецептором ТНФ	<i>TNFRSF1</i>	Рецептор ТНФ 1 типа	Аутосомно-рецессивный
Синдром Макла-Уэллса	<i>NLRP3</i>	Криопирин	Аутосомно-рецессивный
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром	<i>NLRP3</i>	Криопирин	Аутосомно-рецессивный
Хронический инфантильный нейро-кожно-артикулярный синдром	<i>NLRP3</i>	Криопирин	Аутосомно-рецессивный



Семейный амилоидоз с поражением почек

Вариант	Белки-предшественники	Наименование	Гены	Клиническое ассоциации
Системный	Транстиретин	ATTR	<i>TTR</i>	Семейный амилоидоз, старческий амилоидоз сердца
	Аполипопротеин AI	ApoAI	<i>APOA1</i>	Семейный амилоидоз (с поражением почек, сердца, печени, кожи, яичек, гортани)
	Аполипопротеин AII	ApoAII	<i>APOA2</i>	Семейный амилоидоз с преимущественным поражением почек
	Аполипопротеин CII и CIII	ApoCII, ApoCIII	<i>APOC2, APOC3</i>	Семейный амилоидоз с преимущественным поражением почек
	Альфа-цепи фибриногена	AFib	<i>FGA</i>	Семейный амилоидоз с преимущественным поражением почек
	Лизоцим	ALys	<i>LYZ</i>	Семейный амилоидоз с преимущественным поражением почек

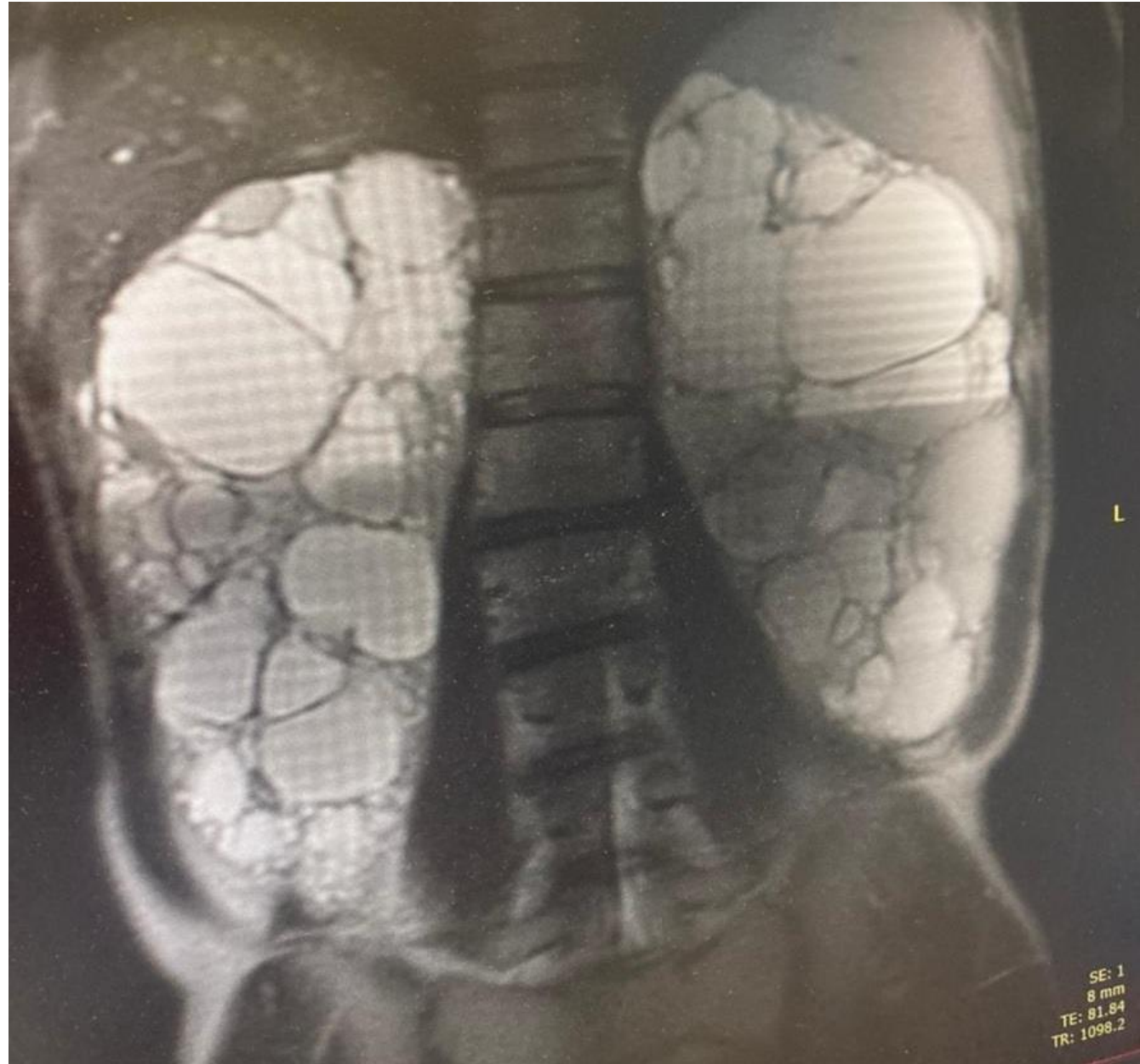


Поликистоз

- ☐ Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь
 - Мутации генов *PKD1* и *PKD2*
- ☐ Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь
 - Мутации гена *PKHD1*

Туберозный склероз

- Мутации генов *TSC1* и *TSC2*



Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек

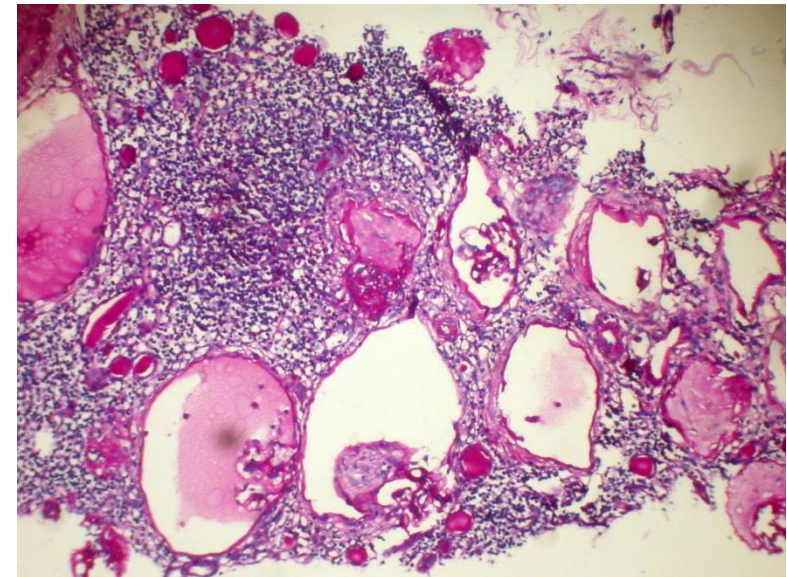
Старые термины	Гены
Медуллярная кистозная болезнь почек (тип 1 и 2)	UMOD/MUC1
Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия	UMOD/REN
Синдром почечных кист с диабетом	HNF1B

Аутосомно—рецессивные кистозные заболевания

- ❑ Нефронофтиз Фанкони (инфантильный, ювенильный и подростковый тип) – аутосомно-рецессивная медуллярная кистозная болезнь почек
 - Мутации в гене *NRHP1*
- ❑ Ассоциированные с нефронофтизом синдромы: Меккеля–Грубера, Барде-Бидля, Жубера (COACH-1), RHYNS (пигментный ретинит, гипопитуитаризм, нефронофтиз, дисплазия скелета)
 - Мутации в генах *TMEM67*, *CC2D2A*, *RPGRIP1L*

Наследственные тубулопатии

- ❑ Синдром Барттера
 - Тип 1 (антенатальный) мутации гена *SLC12A1*
 - Тип 2 (антенатальный/неонатальный) мутации гена *ROMK*
 - Тип 3 (классический) мутации гена *CLCNKB*
 - Тип 4 (с сенсоневральной тугоухостью) мутации гена *BSND*
 - Тип 5 (синдром Гительмана) мутации гена *SLC12A3*
- ❑ Болезнь Дента - мутации гена *CLCN5*





ELSEVIER

Kidney International

Volume 101, Issue 6, June 2022, Pages 1126-1141

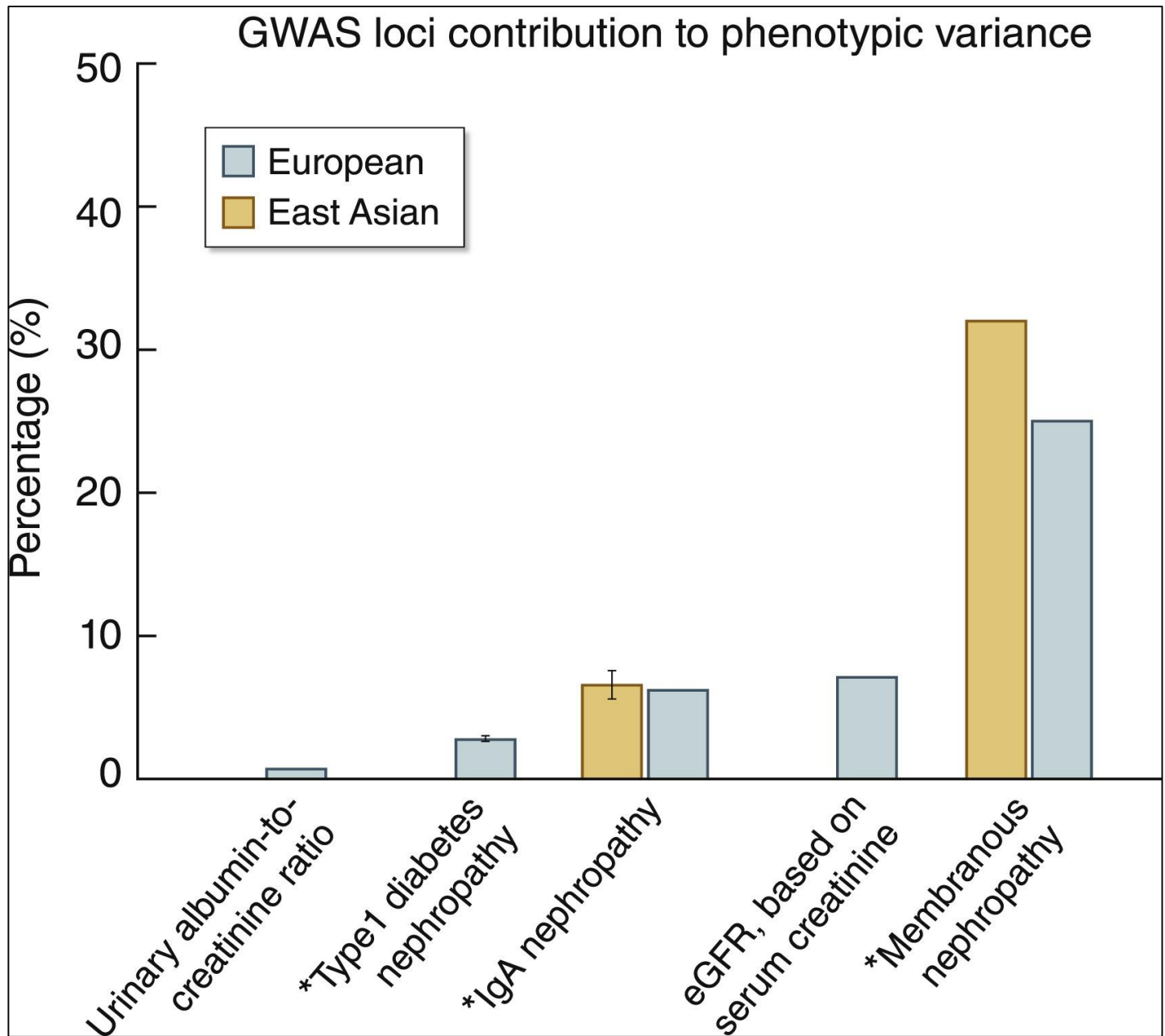


KDIGO Executive Conclusions

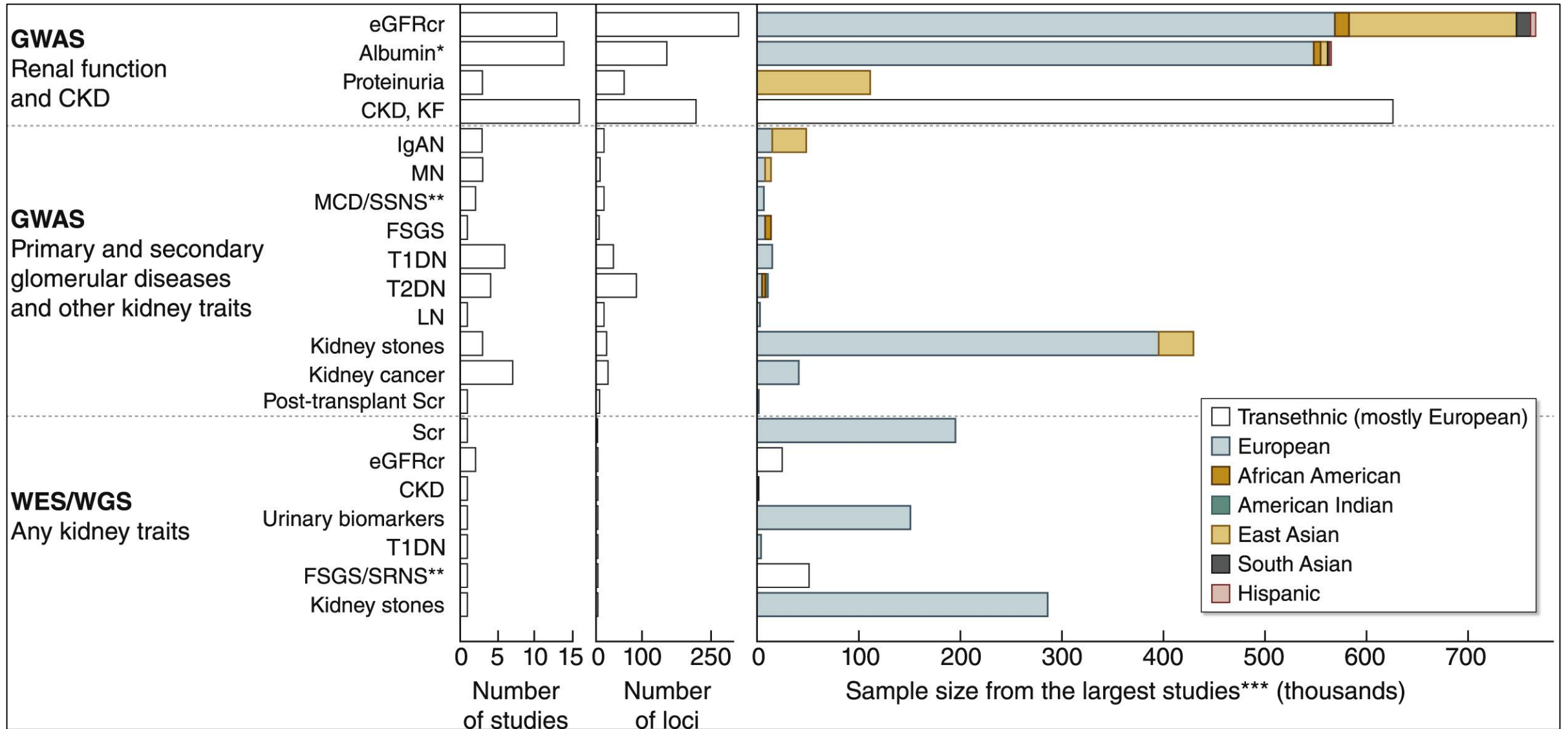
Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

KDIGO Conference Participants¹

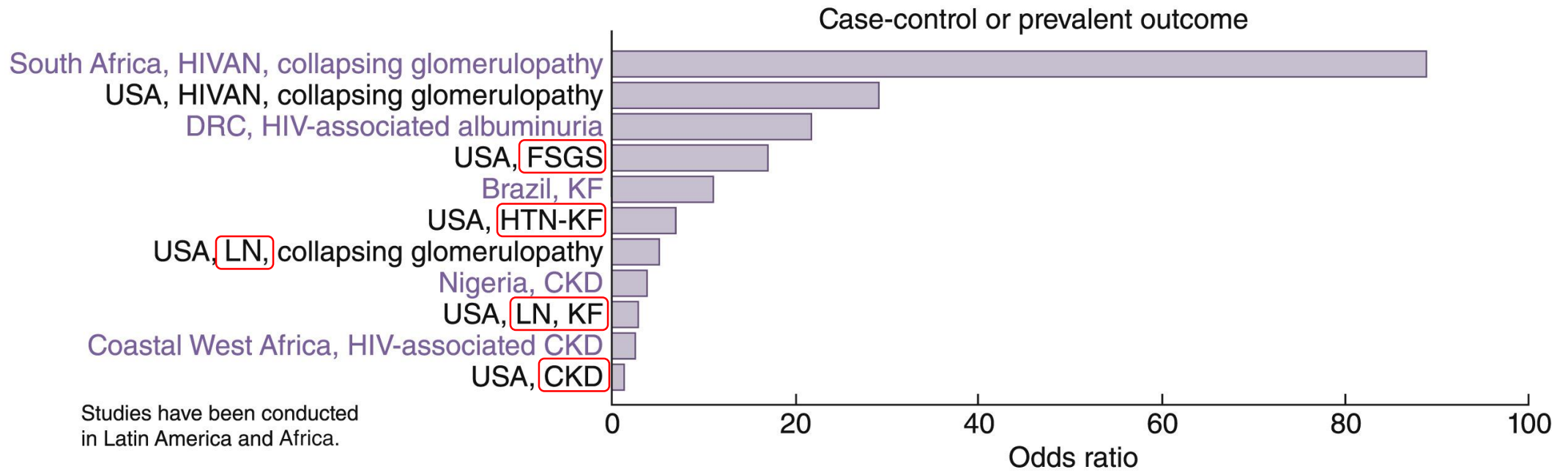
- ❑ К настоящему времени известно более 600 генов, ответственных за моногенные болезни почек, которые составляют до 50% не-диабетической ХБП у детей и до 30% у взрослых
- ❑ Кроме того, генетические варианты играют важную роль для нормальной функции почек, и часто встречающиеся генетические варианты ответственны за ~20% генетической наследуемости рСКФ
- ❑ Было показано, что распространенные генетические варианты вносят вклад в развитие таких заболеваний, как IgA нефропатия, мембранозная нефропатия, и нефротический синдром
- ❑ Патогенетическая модель многих заболеваний почек теперь включает целый ряд генетических факторов и факторов внешней среды, вносящих вклад в их развитие, так что они получили название «сложные заболевания»
- ❑ Генетические исследования все чаще используются при ведении многих нефропатий, так как дают более точный диагноз, определяют цели наблюдения за пациентами и позволяют выбрать метод лечения и осуществлять семейное консультирование
- ❑ Ведение больных должно быть основано на тщательной интерпретации геномных исследований, что является весьма трудоемким процессом, тем более что скорость, с которой происходят новые открытия опережает возможности их интерпретации
- ❑ Чтобы оценить, что нам обещает геномная медицина в области заболеваний почек, требуется разрешить множество технических, логистических, этических и научных вопросов



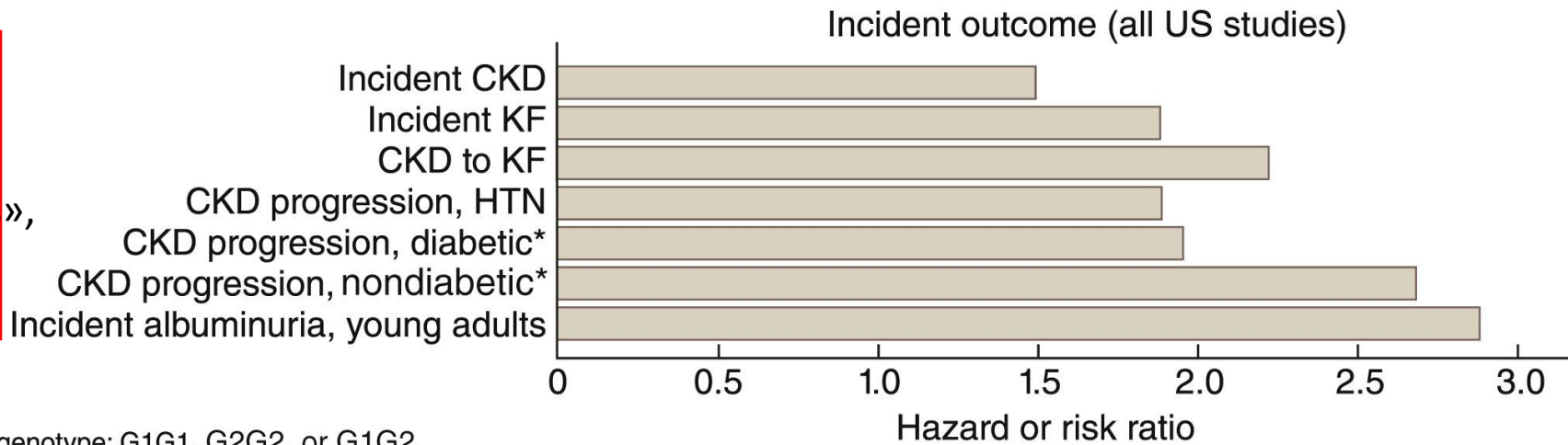
Вклад распространенных генетических вариантов в заболевания почек и их признаки



Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), секвенирование экзома и генома для маркеров функции почек и заболеваний почек



«Прощай, гипертонический нефроангиосклероз», и ХБП неизвестной этиологии?



APOL1 high-risk genotype: G1G1, G2G2, or G1G2.
 Studies were ordered by PMID, a proxy for publication date.
 * Compared with White patients.

Ассоциации генотипа высокого риска *APOL1* с различными заболеваниями почек и их прогрессированием



Conditions amenable to specific disease-modifying therapies

Examples:

- *GLA* (Fabry)
- *AGXT* (primary hyperoxaluria [PH])
- CoQ10 genes (SRNS)
- *CTNS* (cystinosis)
- Tubulopathies (Na⁺, K⁺, etc.)



Conditions amenable to nonspecific renoprotective strategies

Example:

- *COL4A3/4/5* (Alport) and RAAS blockade



Avoidance of prolonged immunosuppressive therapies

Example:

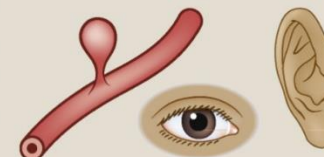
- Glomerular disease due to mutations in Alport genes (*COL4A3/4/5*)



Conditions at risk for recurrence after kidney transplantation

Examples:

- (*CFH/CFI/C3.*): aHUS
- (*AGXT, GRHPR, HOGA*): primary hyperoxaluria (PH)
- Adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRT)



Conditions amenable to specific screening for extrarenal manifestations

Examples:

- *HNF1B*: diabetes
- *PKD1/PKD2* (ADPKD): intracranial aneurysms
- *FLCN*: renal cell carcinoma, etc.



Conditions for which genetic testing is relevant for reproductive counseling

Example:

- Prenatal/preimplantation diagnosis

Клинически значимые гены при заболеваниях почек

Clinical name

ADTKD

ADPKD

- Helps to trigger a clinical understanding of the disease
- Important prior to identification of the gene involved

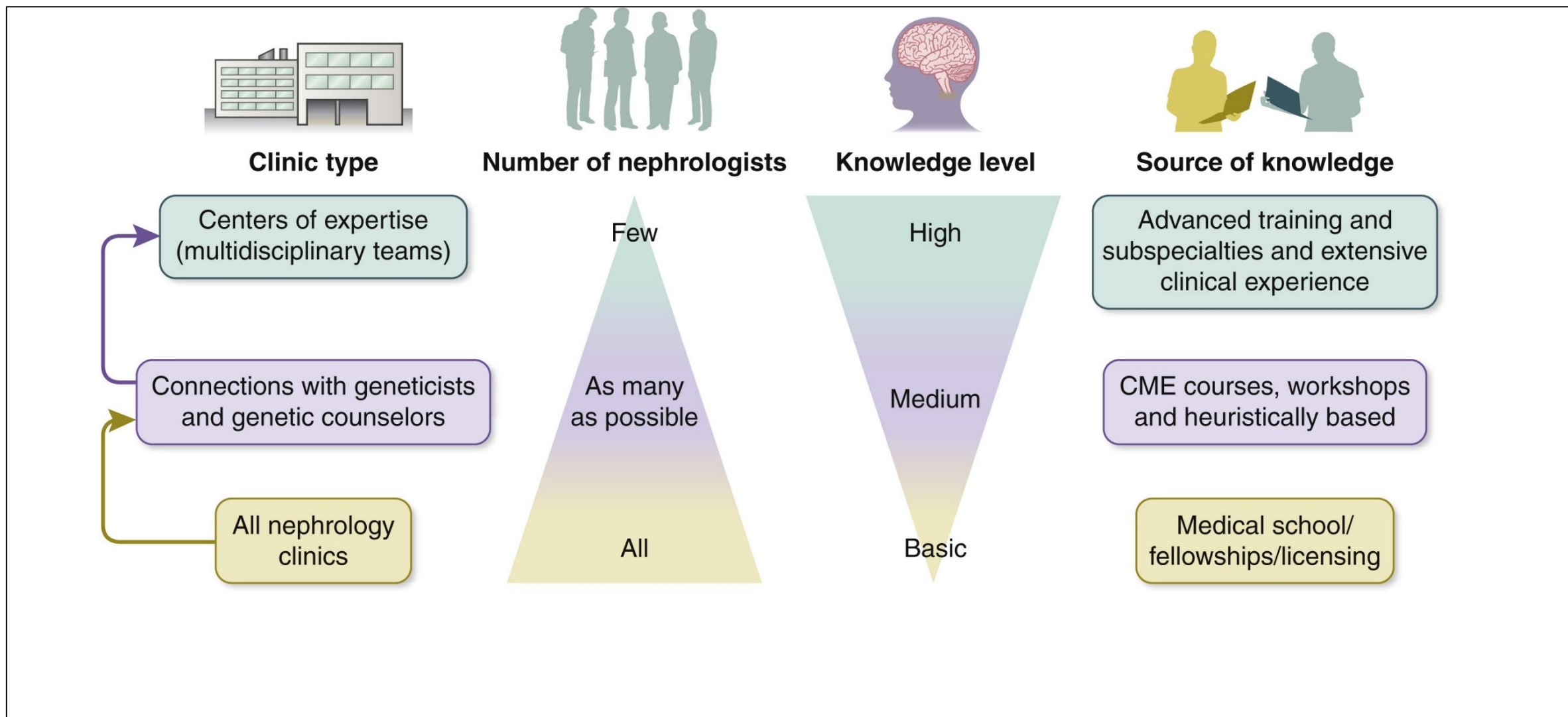
Gene name

UMOD

PKD1

- Precision diagnosis
- Can convey prognostic information (e.g. *PKD1* vs. *PKD2*)
- Can justify specific follow-up/treatment

Унификация терминологии



Предлагаемая схема внедрения генетики в нефрологию

Консенсус и противоречия

Моногенные и сложные болезни почек представляют собой континуум, но с практической точки зрения их целесообразно разделять
Нет верхнего лимита по возрасту для моногенной ХБП
Клинически значимые гены при заболеваниях почек – это те, для которых идентификация патогенного варианта ведет к специфическим действиям по лечению и предупреждению осложнений
Имеется необходимость формирования справочного списка генов заболеваний почек, и стандартизации отчетов о генах/вариантах при заболеваниях почек
Необходимы значительные трудовые ресурсы – эксперты в области генетики, геномики и компьютерных исследований
Для успешного внедрения генетических исследований в клинической нефрологии необходимо обучение персонала
Для равного и распространяемого внедрения генетического тестирования, получения доказательств причинно-следственных связей, оценки общемировой распространенности и ускорения выявления вариантов необходимо провести больше исследований, включающих различные популяции по всему миру
Для обсуждения будущих генетических находок и консультирования первичных и вторичных центров оказания медицинской помощи следует создать мультидисциплинарные сообщества экспертов (включая нефрологов, клинических генетиков, молекулярных биологов, консультантов-генетиков)
Геномика должна быть включена в клинические исследования болезней почек
Оценка распространенности моногенной ХБП очень важна, но в настоящее время неточна из-за систематических ошибок отбора

Предпочтительно двойное наименование для более точной терминологии (клиническое состояние ПЛЮС название гена)
Термин ХБП неизвестной этиологии расплывчатый и требуется консенсус
Нет консенсуса по вопросу о том, какие варианты неясной клинической значимости нужно включать в отчет при проведении генетического тестирования

«С учетом важного вклада генетических вариантов в развитие ХБП, **мы советуем практикующим врачам, работающим с пациентами с ХБП всегда “думать о генетике”**, а это означает, что нужно собирать семейный анамнез, получать подробную информацию о возрасте дебюта ХБП, проводить клиническое обследование для выявления внепочечных симптомов, и рассматривать возможность генетического исследования»

Благодарности:

морфологам

Е.С. Столяревич

О.А. Воробьевой

Т.Р. Жилинской

А.В. Суханову

Артуру Коэну

нефрологам

Т.А. Макаровой

Е.Н. Никитиной

О.В. Виноградовой

Е.С. Леоновой

А.М. Анилиной

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!