

Genetika fokální segmentální glomerulosklerózy (FSGS) s nástupem v dospělém věku v české populaci – multicentrická studie vzácného onemocnění ledvin

Dana Thomasová¹, Michaela Zelinová¹, Malgorzata Libik¹, Pavel Votýpka¹, Silvie Rajnochová Bloudíčková², Karel Krejčí³, Jana Machová⁴, Jana Reiterová⁵, Eva Jančová⁵, Martina Kollárová⁶, Martin Havrda⁶, Ivan Rychlík⁶, Milan Macek¹

¹ÚBLG, FN Motol, Praha; ²Klinika nefrologie, IKEM, Praha; ³III. Interní klinika - nefrologická, FN Olomouc; ⁴I. interní klinika, FN Plzeň; ⁵Klinika nefrologie, VFN Praha; ⁶Interní klinika, FNKV, Praha

Úvod: Jedním z nejčastějších ledvinových glomerulárních syndromů je fokální segmentální glomeruloskleróza (FSGS). Jedná se o klinicky a geneticky heterogenní entitu. FSGS se většinou manifestuje jako proteinurie, často vede k progredující ztrátě funkce ledvin a je zodpovědná za přibližně 15% případů selhání ledvin, vyžadujících renální substituční terapii včetně transplantace ledvin. Podskupina pacientů s onemocněním FSGS trpí geneticky podmíněným onemocněním, v důsledku mutací v genech, které působí poškození podocytů nebo glomerulární bazální membrány. Genetická FSGS splňuje kritéria vzácného onemocnění. Genetická FSGS byla dosud převážně studována v pediatrické populaci. Prevalence genetické FSGS diagnostikované v dospělosti je dle literatury podhodnocena a její klinické, genetické a histologické rysy nejsou jasně a systematicky popsány.

Cíle: Podrobné klinické a lékařské genetické vyšetření (fenotypizace) a NGS analýza u pacientů a jejich příbuzných s familiárními nebo idiopatickými sporadickými formami primární FSGS, identifikace nových genetických variant, korelace genotypů-fenotypů, které mohou vest k úpravě individuální terapie těchto pacientů, ke zlepšení určení prognózy progresu a rizika recidivy onemocnění ledvin u posttransplantačních pacientů s FSGS.

Metodika: Multicentrická studie, inkluzní kritéria vyšetřované kohorty pacientů: diagnóza primární FSGS v dospělém věku klinickými, laboratorními, histopatologickými (z biopsie ledviny), sonografickými vyšetřeními. Výskyt FSGS opakovaně v rodině, u sporadických forem pak kompletní nebo parciální rezistence k léčbě kortikosteroidy. Analýza vzorků DNA pomocí celoexomového sekvenování, případně celogenomového sekvenování s nasazením různých bioinformatických metod.

Výsledky: Doposud jsme shromáždili kohortu 235 vyšetřených indexových pacientů průměrného věku 48 let. Analýzou DNA jsme identifikovali patogenní nebo pravděpodobně patogenní mutace v genech asociovaných s FSGS u 10,6% nepříbuzných pacientů. Nejčastější mutacemi byly varianty v genech COL4A (45%), složené heterozygotní mutace v NPHS2 genu (9,6%) a v rodinách s familiální FSGS byly nejčastější patogenní varianty v genu INF2 (6,4%). Dále jsme identifikovali patogenní varianty v genech ACTN4, PAX2, TRPC6 a jiných. Pomocí statistické "enrichment" analýzy jsme identifikovali dvě specificky české "founder" mutace v genu NPHS2 (c.G868A) a COL4A4 (c.G1598A). Nejvíce nabohacený gen se vzácnými variantami v naší kohortě je SMARCAL1. Při hodnocení korelace genotypů a fenotypů jsme detekovali neúplnou penetranci a význačnou variabilní expresivitu v rodinách s patogenními variantami v genech NPHS2 a INF2.

Závěr: Toto je první multicentrická studie velkého rozsahu u pacientů s genetickou FSGS diagnostikovanou v dospělosti v české populaci. Tato studie přináší nové poznatky ohledně genetických i klinických dat u dospělých pacientů s FSGS a výsledky této studielepší personalizovanou lékařskou péčí o tyto pacienty.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV19-06-00443 (AZV ČR).