

## 57 IDENTIFICACIÓN DE GENES CAUSANTES DE NEFROPATÍAS HEREDITARIAS COMO POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN EL DAÑO RENAL ADQUIRIDO

SM. CARRIAZO JULIO<sup>1</sup>, MD. SÁNCHEZ-NIÑO<sup>2</sup>, MV. PÉREZ-GÓMEZ<sup>1</sup>, ER. ALEGRE MONTANER<sup>1</sup>, L.J. CASTAÑEDA-INFANTE<sup>1</sup>, T. STOCK DA CUNHA<sup>1</sup>, G. GONZÁLEZ MARTIN<sup>1</sup>, E. GOMÁ-GARCÉS<sup>1</sup>, J. CANO<sup>1</sup>, A. ORTIZ ARDUÁN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MADRID), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MADRID)

**Introducción:** Existe una estrecha relación entre fracaso renal agudo (FRA) y enfermedad renal crónica (ERC), pero los mecanismos moleculares están mal definidos. Se ha estimado una carga hereditaria alta en la ERC (30-75%), pero no se conoce bien la contribución de los más de 600 genes responsables de nefropatías hereditarias a la patogenia de las nefropatías adquiridas. Nuestra hipótesis es que los genes cuya mutación da lugar a nefropatías hereditarias podrían estar implicados en la fisiopatología del daño renal adquirido, incluso sin estar mutados.

**Objetivo:** Estudiar la expresión de 625 genes responsables de nefropatías hereditarias, durante el daño renal adquirido experimental y humano, a fin de definir un modelo experimental clínico-relevante para estudiar su función en estas nefropatías.

**Materiales y métodos:** Analizamos 625 genes responsables de nefropatías familiares humanas en el transcriptoma renal del FRA nefrotóxico murino, así como de la ERC murina por obstrucción ureteral unilateral. Los genes expresados diferencialmente tanto en el FRA como en la ERC experimental se buscaron en bases de datos de transcriptómicas humanas utilizando Nephroseq y se seleccionaron los asociados con el filtrado glomerular en bases de datos de nefropatías humanas.

**Resultados:** Entre los 28.361 genes estudiados en nuestro modelo murino de FRA, encontramos 615 de los 625 genes responsables de nefropatías familiares: 105 (17%) sobreexpresados y 155 (25%) infraexpresados de forma diferencial ( $p < 0.05$ ). En la transcriptómica de ERC experimental (24.901 genes), encontramos 602 de los 625, de ellos, 186 (31%) estaba diferencialmente sobreexpresados y 207 (34%) infraexpresados. Estos porcentajes de expresión diferencial son 2-3 veces superiores a los de los genes no asociados a nefropatías familiares. De los genes diferencialmente expresados, 241 (93%) en FRA y 343 (87%) en la ERC se asociaban al filtrado glomerular en bases transcriptómicas humanas. Cabe destacar que un 68% de los genes diferencialmente expresados en el FRA se encontraban también afectados diferencialmente en la ERC de forma concordante, al igual que el 47% de los genes de la ERC (71 genes sobreexpresados y 92 infraexpresados).

**Conclusión:** Un alto porcentaje de genes cuyas mutaciones causan nefropatías familiares también parecen implicados en la patogenia de las nefropatías adquiridas, dado que se expresan diferencialmente tanto en las nefropatías experimentales, como en nefropatías humanas adquiridas humanas y a su gravedad. Esto abre la posibilidad de que polimorfismos de estos genes puedan modificar la evolución de las nefropatías adquiridas, así como al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

## 58 ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO DEL SÍNDROME DE ALPORT EN UN AÑO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD MULTIDISCIPLINAR DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA (UMERH-RM)

I. GALÁN CARRILLO<sup>1</sup>, C. GARCÍA ARNEO<sup>1</sup>, L. GALBIS MARTÍNEZ<sup>2</sup>, L. RODRÍGUEZ<sup>3</sup>, F. RAMOS<sup>1</sup>, V. MARTÍNEZ<sup>4</sup>, S. ROCA MEROÑO<sup>5</sup>, JD. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ<sup>6</sup>, E. GUILLÉN NAVARRO<sup>7</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HGU REINA SOFÍA (MURCIA), <sup>2</sup>BIOQUÍMICA Y GENÉTICA CLÍNICA. HGU VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA), <sup>3</sup>GENÉTICA MÉDICA. HGU VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. HGU VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA), <sup>5</sup>NEFROLOGÍA. HGU SANTA LUCÍA (CARTAGENA), <sup>6</sup>PEDIATRÍA. HGU REINA SOFÍA (MURCIA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:**

Unidad multidisciplinaria de Enf. Renales Hereditarias de la Región de Murcia

**Introducción:** el Síndrome de Alport (SA; ORPHA63) comprende un espectro fenotípico que va desde enfermedad renal progresiva con anomalías extrarrenales hasta hematuria aislada. Aproximadamente dos tercios tienen un patrón de herencia ligado a X, 20% es AD y el 15% es AR. Se asocia a varias variantes patogénicas en los genes COL4A3, COL4A4 o COL4A5. La secuenciación masiva (NGS) ha permitido facilitar su identificación molecular. Presentamos la experiencia en SA de la UMERH-RM en su primer año de actividad que incluye nefrólogos, nefropediatras, genetistas clínicos y moleculares.

**Materiales y Métodos:** estudio clínico-genético descriptivo de pacientes con sospecha de SA en la RM en un año (desde abril de 2019 a la actualidad). Los estudios moleculares se llevaron a cabo mediante un panel de NGS incluyendo los genes asociados y posterior confirmación por secuenciación Sanger.

**Resultados:** De los 58 pacientes estudiados con sospecha clínica de SA, 28 (48,3%) presentaron alguna variante en los genes prioritarios asociados: variante patogénica en 9, variante probablemente patogénica en 4 y variante de significado clínico incierto (VSCI) en 16 (4 de ellos finalmente caracterizados como SA por cosegregación familiar). Diez variantes no habían sido descritas previamente, de ellas 4 patogénicas y 2 probablemente patogénicas. Del total de pacientes caracterizados, 11 tenían una herencia AD, 3 ligada al X y 3 digénica. Todos los pacientes con alguna variante tenían microhematuria, un 88% también proteinuria, había 2 pacientes trasplantados (variantes patogénicas AD) y uno en hemodiálisis (variante patogénica ligada a X). El resto tenían un FGe medio en el momento del diagnóstico  $79 \pm 27$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Tenían alteraciones auditivas un 76% y oftalmológicas un 12%. Cinco pacientes tenían una biopsia renal previa, 2 glomerulos normales, 4 proliferación mesangial con depósitos de IgA en 2 y de IgM en 2. Ninguno con ME.

**Conclusiones:** El abordaje multidisciplinar de las enfermedades renales hereditarias (ERH), incluyendo además de la NGS, la participación activa de nefrólogos y genetistas clínicos ha permitido un rendimiento aproximado del estudio molecular del 30% en los pacientes con sospecha de SA, con detección de variantes no descritas previamente, confirmación de un patrón AD como el más frecuente en la región y reclasificación de pacientes diagnosticados por biopsia renal previamente. Consideremos importante la participación activa de los nefrólogos en los equipos de medicina genómica para la caracterización de las ERH.

## 59 DIAGNÓSTICO TARDÍO DE SÍNDROME DE ALPORT

CG. GARCÍA RABANEDA<sup>1</sup>, A. POLO MOYANO<sup>2</sup>, AI. MORALES GARCÍA<sup>3</sup>, M. MARTÍNEZ ATIENZA<sup>4</sup>, AP. POYATOS ANDUJAR<sup>5</sup>, RJ. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ (HUELVA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO (GRANADA), <sup>4</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>5</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO (GRANADA), <sup>6</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:**

GEEPAD Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante La medicina personalizada y de precisión nos permite obtener diagnósticos en aquellos pacientes que por los hallazgos clínicos y/o anatómo-patológicos podríamos sospechar de otras patologías. Presentamos el caso de dos hermanas de padres consanguíneos con enfermedad renal crónica (ERC) progresiva que precisaron hemodiálisis (HD) y trasplante renal (TR). Se les practicó biopsia renal (BR) con diagnósticos anatómo-patológico distintos. Al realizarse estudio genético se confirmó diagnóstico de Síndrome de Alport (SA). Mujer (1981). Diagnosticada de hipoacusia neurosensorial bilateral (HNS). A los 11 años se detecta proteinuria, HTA e IR con nefromegalia bilateral con pérdida diferenciación corticomedular. Se BR diagnosticando glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo 1 (GNMP1). Presenta IR progresiva y en 1995 recibe TR de cadáver. Mujer (1987). A los 7 años acude a Nefrología Pediátrica por microhematuria, con función renal conservada y riñones normales. En 2002 debuta con síndrome nefrótico, realizándose BR que indica glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). En 2004 comienza con deterioro de la función renal, debuta con HTA, iniciando finalmente HD en 2006. Posteriormente es diagnosticada de HNS. En 2007 recibe TR de donante cadáver. Se ofrece estudio genético a la 1ª hermana identificando en homocigosis (Hm) la variante c.345del (p.Pro116Leufs\*37) en el exón 6 del gen COL4A3. Se realiza estudio a la 2ª hermana con idéntica variante. El SA es una enfermedad hereditaria que afecta a las membranas basales, por alteración del colágeno tipo IV por mutaciones en los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5. En microscopía óptica el patrón lesional tipo es de GEFS; en microscopía electrónica (ME) se puede identificar una membrana basal fina; pero con frecuencia no siempre está disponible. En nuestros casos, no se realizó ME. Sospechamos que casos diagnosticados de GEFS deberán ser reevaluados ya que podrían corresponder a SA. En nuestros casos el patrón de herencia es AR ya que la variante está en Hm que se explica por la consanguinidad de los progenitores, los cuales son portadores asintomáticos y no hay AF. En estas situaciones el estudio genético adquiere valor dando un diagnóstico de certeza.

■ Tabla 1.

	Mujer 1981			Mujer 1987					
Año	1992	1995	2020	1994	2002	2004	2005	2007	2020
CrS (mg/dL)	1.3		2.11	0.7		1.35	1.84		0.82
Proteinuria (g/L)	5		1.6		6				3.2
Trasplante		Donante cadáver						Donante cadáver	
Biopsia renal		Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo I (GNM)			glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)				

## 60 ESTUDIO DE ANCESTRALIDAD EN PACIENTES AFECTOS DE PQRAD EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

CA. GARCÍA RABANEDA<sup>1</sup>, F. PEREA GARCÍA<sup>2</sup>, AI. MORALES GARCÍA<sup>3</sup>, M. MARTÍNEZ ATIENZA<sup>4</sup>, ML. BELLIDO DÍAZ<sup>4</sup>, MA. GARCÍA GONZÁLEZ<sup>5</sup>, F. RUIZ-CABELLO OSUNA<sup>2</sup>, RJ. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ (HUELVA), <sup>2</sup>INMUNOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO (GRANADA), <sup>4</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>5</sup>GENÉTICA. NEFROCHUS (SANTIAGO DE COMPOSTELA), <sup>6</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:**

GEEPAD Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante

**Objetivo:** Demostrar mediante el estudio de ancestralidad que las familias estudiadas en 2 áreas diferentes geográficamente localizadas y que comparten una misma variante genética en el gen PKD1 descritas en las localidades de Loja (c.10527\_10528delGA, exon 35) y Alpujarra (c.7292T>A, exon 18) en la provincia de Granada, presentan un efecto fundador, que a su vez podría explicar la frecuencia de la enfermedad en estas dos localidades.

**Material y métodos:** Realizamos el estudio genético a 61 pacientes pertenecientes a 10 familias de Loja, y 26 individuos de 4 familias de la Alpujarra (sanos y afectos), mediante análisis de ligamiento. Utilizamos 6 marcadores de microsatélites (STRs, Short Tandem Repeats) que se encuentran próximos al gen PKD1. El proceso consiste en la realización de una PCR y posteriormente una electroforesis capilar realizada en un secuenciador. El análisis de fragmentos se llevó a cabo usando el software Genie Mapper. Resultados: Identificamos un haplotipo común en todos los miembros afectados de las familias aparentemente no relacionadas entre sí, de cada localidad. El haplotipo compartido por todos los miembros afectados de las familias de Loja es: CW2 156, AC2.5 105, D16S291 242, K8 122, D16S252 187, y D16S251 154. Todos ellos presentaron la misma variante genética en el gen PKD1 (c.10527\_10528delGA, exon 35). En las familias de la Alpujarra hemos encontrado un haplotipo diferente pero compartido por los miembros afectados de las familias es: CW2 156, AC2.5 103, D16S291 242, K8 130, D16S252 193, y D16S251 154. A su vez, estos miembros compartían la misma variante genética en el gen PKD1 pero diferente a la de la observada en el área de Loja.

**Conclusiones:** Los hallazgos obtenidos del estudio de ancestralidad muestran que estas variantes genéticas presentes y compartidas por familias afectadas de PQRAD en 2 áreas geográficamente diferentes proceden de un ancestro común, uno en el área de Loja y otro del área de la Alpujarra, que podría explicar la elevada prevalencia de la enfermedad y su transmisión durante años en estas zonas del sur de España. TABLA