

Vliv mutace genu PKD1 na renální prognózu u pacientů s polycystickou chorobou ledvin

Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, Charasse C, Whebe B, Renaudineau E, Jousset P, Guillodo MP, Grall-Jezequel A, Saliou P, Férec C, Le Meur Y. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1006–1013.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (ADPKD) je nejčastější ledvinné onemocnění s mendelovským modelem dědičnosti. Její prevalence se celosvětově pohybuje v rozmezí 1 : 400 až 1 : 1 000 obyvatel. V minulosti byly prokázány dva geny podmiňující vznik ADPKD – PKD1 (lokalizace v oblasti 16p13.3) a PKD2 (lokalizace v oblasti 4q213) a v současné době zahrnuje databáze ADPKD (<http://pkdb.mayo.edu/>) více než 1 000 patogenních mutací (k 5. 6. 2012 929 u PKD1 a 167 u PKD2). U ADPKD lze pozorovat vysokou fenotypovou variabilitu, která se projevuje především značným rozptylem věku, ve kterém dochází ke vzniku chronického selhání ledvin (chronic kidney disease, CKD) (Harris, 2010). Ve studiích korelujících genotyp-fenotyp u pacientů s ADPKD byly učiněny dva základní závěry: 1) CKD vzniká v průměru o 20 let dříve u pacientů s genem PKD1 než u pacientů s genem PKD2 (vliv genu) (Torra, 1996; Hateboer, 1999); 2) u pacientů s genotypem PKD1 ovlivňuje dobu vzniku CKD pozice mutace PKD1 (vliv genové alely) (Rossetti, 2002). Tato pozorování však byla učiněna více než před 10 lety, v době, kdy mutační analýza obou genů PKD (zvl. genu PKD1) byla podstatně méně sofistikovaná, než je tomu v současnosti, metody pro predikci patogenního potenciálu missense mutací (mutace se záměnou aminokyseliny) byly ve stadiu raného vývoje a patientské soubory byly relativně malé. S cílem ověřit předchozí pozorování byla provedena následující studie korelující genotyp-fenotyp u pacientů s ADPKD ze souboru Genkyst, zahrnující pacienty z Bretaně, tj. západní oblasti Francie.

Soubor a metodika: Genkyst je regionální iniciativa zahrnující klinické a molekulárně genetické údaje o všech pacientech s ADPKD z oblasti Bretaně, kteří vyjádřili souhlas se spoluprací. V letech 2009–2012 byly získány údaje o 741 pacientech s průkazem diagnózy ADPKD na podkladě ultrazvukových kritérií této nemoci. Při mutační analýze byly použity celkem čtyři specifické metody k posouzení patogenního potenciálu missense mutací. Renální přežívání bylo hodnoceno pomocí Kaplan-Meierovy metody; účinek věku, pohlaví a typu mutací na renální přežití byl hodnocen pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Při hodnocení účinku mutací byly mutace rozděleny do dvou skupin – skupinu inaktivujících mutací (truncating mutations – mutace zkracující protein tím, že ruší čtecí

rámec a generují předčasný stop-kodon) a skupinu neinaktivujících mutací (non-truncating mutations). **Výsledky:** Studie zahrnovala 741 pacientů z 519 rodokmenů, z toho 416 žen a 325 mužů, průměrný věk $53,4 \pm 14,8$ let. Pacienti se nacházeli relativně rovnoměrně ve všech stadiích chronického onemocnění ledvin. Patogenní mutace byly nalezeny u 392 (75,5 %) osob s genem PKD1 a u 95 (18,3 %) osob s genem PKD2 (celkově u 93,8 % osob s ADPKD). Patogenní mutace nebyly nalezeny u zbylých 6,2 % osob s ADPKD. Přibližně u dvou třetin z 342 rodokmenů s mutací PKD1 a téměř u 95 % z 95 rodokmenů s mutací PKD2 byly prokázány inaktivační mutace (nonsense mutace, frame-shift mutace, splicing mutace a rozsáhlé změny v genu). Neinaktivující mutace u zbylých pacientů se skládaly především z missense mutací a z in-frame mutací. Renální prognóza u pacientů s mutací PKD1 byla závažnější u mužů než u žen (medián věku při vzniku CKD 56,1 let u mužů vs. 59,5 let u žen; $p < 0,04$). Tento rozdíl nebyl pozorován u pacientů s mutací PKD2. Při kombinaci obou souborů (PKD1 + PKD2) byl prokázán pouze hraničně významný rozdíl ve prospěch příznivější renální prognózy u žen. Pacienti s PKD1 měli významně horší renální prognózu než pacienti s mutací PKD2 (medián věku při vzniku CKD u PKD1 58,1 let (95% interval spolehlivosti [IS] 56,5–59,9) a medián věku při vzniku CKD u PKD2 79,7 let (95% IS 76,8–82,6; $p < 0,001$). Medián věku při vzniku CKD u skupiny pacientů s inaktivačními (truncating) mutacemi byl 55,6 let (95% IS 53,6–57,7) a proti mediánu věku při vzniku CKD u skupiny pacientů s neinaktivujícími (nontruncating) mutacemi – 67,9 let (95% IS 62,4–73,4) byl významně nižší – o rozdíl 12 let ($p < 0,0001$). Pacienti s mutací PKD1 byli rozděleni do dvou skupin v závislosti na umístění mutace ve vztahu k mediánu: nukleotidu 7815 uvnitř exonu 19. Renální přežití mezi skupinami s koncem 5' a 3' se významně nelišilo ($p = 0,69$).

Diskuse: Tato studie korelující genotyp-fenotyp u pacientů s ADPKD byla realizována za použití databáze Genkystu, jedné z nejučeleňších a nejrozsáhlejších regionálních databází pacientů s ADPKD. Její výhodou je, že zahrnuje pacienty z vymezeného regionu Bretně s různým stupněm postižení touto chorobou. Celkový počet zachycených mutací (93,8 %) je vyšší než v předchozích studiích, ve kterých dosahoval záchyt méně než 90 % (Rossetti, 2002; Tan, 2009). Tento rozdíl lze vysvětlit především pečlivou analýzou všech kódujících sekvencí a pátráním jak po konvenčních mutacích, tak po mírnějších formách mutací. Vysoký podíl privátních mutací (70,2 %) je v souladu s dřívějšími pozorováními. Analýza ledvinového přežití potvrdila zřetelně příznivější prognózu u genotypu PKD2, avšak doba vzniku CKD byla vyšší než v předchozích studiích (Hateboer, 1999). Nejdůležitějším výstupem studie je zjištění, že typ mutace (inaktivující vs. neinaktivující) má prediktivní povahu pro pacienty s ADPKD. Tento závěr je v protikladu proti dřívějším pozorováním, která zdůrazňovala možný (relativně slabý) prediktivní význam umístění mutací v genu PKD1, nikoli však význam jejich typu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

3. interní gerontometabolická klinika LF UK v Hradci Králové a FN HK a ÚBLG 1. LF UK a VFN v Praze

Komentovaná studie je jednou z nejobsáhlejších studií zaměřených na korelaci genotyp-fenotyp u pacientů s ADPKD. V čem se liší od předchozích obdobných studií? Především tím, že její výsledky zřetelně zdůrazňují význam konkrétních a specifických genových změn u ADPKD na fenotyp, tedy na klinickou podobu této nemoci. Donedávna byly naše možnosti predikce klinického průběhu onemocnění a progresu do stadia CKD víceméně omezeny na konstatování, že pacienti s genotypem PKD1 mají proti pacientům s genotypem PKD2 závažnější prognózu a rychlejší

progresi do stadia CKD – přibližně o 20 let. Tento trend byl komentovanou studií potvrzen, avšak navíc se na podkladě výsledků komentované studie ukazuje, že prognóza onemocnění u pacientů s ADPKD a genotypem PKD1 je závažnější a pravděpodobnost progresu do CKD vyšší, pokud je u těchto pacientů přítomna inaktivační mutace. Naopak, alespoň u části pacientů s ADPKD a PKD1 a přítomností mírnějšího typu mutací (missense, in frame) probíhá vývoj onemocnění příznivěji a blíží se spíše obrazu onemocnění u pacientů s PKD2. Lze předpokládat, že patogenita těchto mutací je nižší a tvorba genového produktu – polycystinu – není postižena do takové míry jako u konvenčních inaktivujících mutací. Takové alelické formy, označované jako „hypomorfni“, způsobují neúplnou penetranci klinických projevů onemocnění. Problémem je skutečnost, že pouze u části pacientů s mírnějším typem mutací (missense apod.) má i klinický průběh onemocnění zřetelně mírnější podobu. Na modulaci fenotypu se tedy uplatňují ještě další, dosud přesně nedefinované faktory. Recentně byly publikovány práce, které popisují genový podklad u rodin s atypickým průběhem ADPKD a naznačují možnost působení neúplně penetrujících PKD1 alel. Pokud jsou přítomny alely samotné, mohou vést ke vzniku mírného cystického onemocnění; v případě, že jsou u daného jedince přítomny dvě alely, vznikne závažná (klasická) forma onemocnění, a pokud je přítomnost takové hypomorfni alely kombinována s přítomností inaktivující alely, může dojít ke vzniku velmi závažné formy onemocnění (označované jako very early onset – VEO, nezřídka prokazatelně prenatalně) (Rossetti, 2009; Harris, 2013). Pro pochopení patogeneze tvorby cyst u ADPKD je významným přínosem, že se postupně daří odhalit korelaci mezi odstupňovanými genetickými změnami a příslušnými fenotypovými projevy jdoucími z hlediska závažnosti od genotypu PKD2 až k PKD1 s projevy VEO. V komentované práci si zaslouží pozornost ještě dvě další skutečnosti: jednak medián věku při vzniku CKD a dále vysoký počet privátních mutací. V komentované práci byl medián věku při vzniku CKD u pacientů s PKD1 58,1 let a u PKD2 79,7 let, zatímco v předchozí studii publikované před 13 lety byly příslušné věkové údaje 54,3 let (PKD1) a 74 let (PKD2) (Hateboer, 1999). Rozdíly věkových mediánů tedy dosahuje 3,8 a 5,7 let a je samozřejmě otázkou, čemu tuto diskrepanci přičíst. Z možných vysvětlení se nabízí efekt stále se zlepšující nefroprotektivní péče, nelze však vyloučit ani důsledek odlišnosti souborů po stránce etnické/regionální. V komentované práci byl prokázán počet privátních (unikátních) mutací asi u 70 % pacientů. Tento podíl se neliší od nálezů v předchozích studiích a naznačuje, že i do budoucna nelze očekávat průkaz jedné či několika častějších mutací („hot spot“) u vyšetřovaných pacientů s ADPKD.

Literatura

- Harris PC, Hopp K. The mutation, a key determinant of phenotype in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:868–870.
- Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:131–139.
- Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103–107.
- Rossetti S, Burton S, Strmecki L, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1230–1237.
- Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75:848–855.
- Tan Y-C, Blumenfeld JD, Anghel R, et al. Novel method for genomic analysis of PKD1 and PKD2 mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mutat* 2009;30:264–273.
- Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2142–2151.