

# Klinický význam genetického testování u časně nastupujících renálních chorob: sedm nejčastěji zodpovědných genů

Dominigo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players.

*Nephrol Dial Transplant* 2022;37:687–696.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** Alportův syndrom – celogenomové sekvenování – cystická onemocnění ledvin – renální panel genů – tubulointersticiální nefritidy

Vrozené a dědičné choroby ledvin jsou jednou z nejčastějších příčin chronického selhání ledvin u pacientů ve věku do 30 let. U dětí jsou jednoznačně nejčastější příčinou selhání ledvin vrozené vývojové vady ledvin a močového systému, které tvoří až 50 % selhání v dětském věku. Následovány jsou glomerulopatiemi (20 %), které také mívají genetický původ, dále cystickými onemocněními ledvin (6–10 %) a tubulopatiemi (2 %).

V této multicentrické studii bylo geneticky testováno 460 pacientů s časným nástupem onemocnění ledvin. Jednalo se o pacienty z celého Španělska vyšetřované mezi lety 2014–2018. Na základě klinické diagnózy byli rozděleni do pěti skupin: 1. cystická onemocnění ledvin (i nejasné hyperechogenní ledviny na ultrazvuku plodu během těhotenství) (208 pacientů), 2. glomerulopatie (131 pacientů), 3. kongenitální anomálie urogenitálního traktu (CAKUT) (82 pacientů), 4. tubulopatie (33 pacientů) a 5. autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritida (6 pacientů). Celkem 308 analyzovaných pacientů zahrnovalo děti do 17 let (111 s manifestací ve věku do 3 měsíců a 287 s manifestací ve věku mezi 4 měsíci a 17 lety), 152 pacientů bylo v době manifestace onemocnění ledvin ve věku 18 až 30 let; 49 % mělo pozitivní rodinnou anamnézu stran chronického onemocnění ledvin, 36 % pacientů mělo extrarenální projevy systémového onemocnění.

Za použití sekvenování nové generace (NGS) bylo provedeno sekvenování panelu 316 genů, u nichž bylo již dříve zjištěno, že jsou zodpovědné za renální choroby. Dále byl proveden cílený screening duplikace cytosinu v genu *MUC1* (c.428dupC), která je zodpovědná za autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritidu.

Genetická příčina onemocnění byla zjištěna u 65 % (300/460) pacientů, 55 % mělo potvrzenou autozomálně dominantní chorobu ledvin (u 23 pacientů byla nalezena *de novo* mutace, u 2 pacientů mozaika), 31 % pacientů mělo autozomálně recesivní chorobu a 10 % pacientů X-vázanou chorobu ledvin. Molekulárně geneticky byla diagnóza potvrzena u 77 % pacientů s cystickým postižením ledvin, u 61 % s glomerulopatií, u 38 % se syndromem CAKUT, u 76 % s tubulopatií a u 67 % pacientů s autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritidou. Po molekulárně genetické analýze bylo 18 % chorob v rámci skupiny překlasifikováno, a dokonce u 7 % byla molekulárně genetická diagnóza zcela odlišná od klinické diagnózy. Jednoznačně patogenní varianta byla nalezena v 64 různých genech. Mutace v sedmi genech (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, *HNF1B*, *PKD1*, *PKD2*, *PKHD1*) byly zodpovědné za 66 % genetických diagnóz. Genetická diagnóza byla nejčastěji potvrzena u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou a extrarenálními příznaky, věk manifestace choroby nehrál roli. U syndromu CAKUT byla genetická diagnostika potvrzena v nejmenším procentu případů, nejčastěji se jednalo o pacienty s renální dysplazií nebo hypoplazií. Nejčastěji byla u této skupiny nalezena mutace v genu *HNF1B*. U glomerulopatií a tubulopatií byla nejčastěji zjištěna kauzální zodpovědná mutace.

Závěrem lze tedy říci, že molekulárně genetická diagnostika u pacientů s časným nástupem renální choroby stanovila jednoznačnou diagnózu u 65 % pacientů, což umožňuje cílenější léčbu a genetickou konzultaci v oblasti prenatalní diagnostiky u těchto nemocných.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Vzhledem k rozvíjejícím se metodám molekulární genetiky je stále častěji analyzován celý panel genů, které mohou být zodpovědné za onemocnění ledvin. Další možností je sekvenování celého genomu (většinou exonů). Velmi důležitá je v této oblasti vzájemná spolupráce nefrologa, klinického a molekulárního genetika. Nefrolog by měl poskytnout klinické a laboratorní nálezy pacienta a navrhnout, o kterou diagnózu (nebo skupinu diagnóz) se pravděpodobně jedná. Na tuto oblast genů se i nejprve zaměří molekulární genetika. Ve VFN nejprve dle suspektního onemocnění analyzujeme geny, u nichž předpokládáme, že jsou za onemocnění zodpovědné. V případě negativního výsledku jsou pak pacienti analyzováni celogenomovým sekvenováním. Obtížná je pak interpretace některých nalezených, především záměnných mutací a mutací v genech, které jsou spojeny s autozomálně recesivními chorobami. Důležité je dovyšetření celé rodiny.

V této studii u pacientů s nástupem onemocnění ledvin do věku 30 let byla nalezena genetická příčina onemocnění v 65 % (300/460) případů. Mutace byly identifikovány v 64 různých genech z celkového počtu 316 analyzovaných genů. Sedm genů bylo mutováno u 66 % pacientů. Jednalo se o všechny tři geny COL4 (COL4A5, COL4A4, COL4A3), které jsou zodpovědné za různé formy Alportova syndromu, a o čtyři geny (PKD1,2, PKHD1 a HNF1B), které nejčastěji způsobují různé formy polycystózy ledvin. Mutace v genu HNF1B mo-

hou způsobovat široké spektrum fenotypů, od diabetes mellitus 2. typu s časným nástupem přes polycystózu ledvin s různou závažností po těžké vývojové vady ledvin.

Kromě analýzy velkého množství genů najednou existuje možnost celogenomového sekvenování. V nedávné studii bylo sekvenováno 3 000 dospělých pacientů s renálním, pravděpodobně geneticky podmíněným onemocněním. Přestože se jednalo o již dospělé pacienty, nejčastější mutace byly také nalezeny v genech COL4 a genech PKD. Nebyly nalezeny mutace v genu PKDH1 a v genu HNF1B, jelikož choroby s těmito mutacemi se často manifestují již v dětském věku. Navíc byly zjištěny časté mutace v genu UMOD, který je zodpovědný za autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritidu u dospělých pacientů.<sup>1</sup>

Velký záchyt mutací v této studii je jistě dán tím, že se jednalo o pacienty s nástupem onemocnění do 30 let a u 49 % byla pozitivní rodinná anamnéza ohledně renálního onemocnění. Při analýze dospělých pacientů bez pozitivní rodinné anamnézy, kteří neměli jednoznačné monogenní onemocnění, dosahoval záchyt celogenomovým sekvenováním pouze 10–20 %.<sup>2</sup>

Přínosem této studie je zjištění velkého záchyty jednoznačných mutací u dětských pacientů s pravděpodobným genetickým onemocněním v rodině. Zajímavé je zjištění, že i celogenomové sekvenování u dospělých pacientů s renálním, pravděpodobně genetickým onemocněním zjistilo mutace v obdobných genech.

## LITERATURA

1. Riedhammer KM, Braunisch MC, Gunthner R, et al. Exome sequencing and identification of phenocopies in patients with clinically presumed hereditary nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2020;76:460–470.
2. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med* 2019;380:142–151.