

„Poszukiwanie mutacji w genach COL4A3, COL4A4 i COL4A5 odpowiedzialnych za występowanie i przebieg kliniczny glomerulopatii w populacji polskich pacjentów z krwinkomoczem rodzinnym, z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania nowej generacji.”

Rodzinne występowanie krwinkomoczu kłębuszkowego spowodowane jest najczęściej nefropatią cienkich błon podstawnych (ang. thin basement membrane nephropathy - TBMN) lub zespołem Alporta (ang. Alport syndrome - AS). Zespół Alporta należy do tzw. chorób rzadkich. Rodziny dotknięte chorobami rzadkimi narażone są na liczne problemy i frustracje, związane z brakiem szerokiej wiedzy specjalistycznej o ich schorzeniu. AS został opisany wiele lat temu jako postępująca choroba nerek z narastającym białkomoczem, nadciśnieniem tętniczym oraz utratą funkcji nerek (wymagającą dializoterapii lub przeszczepienia nerki), przebiegająca z obustronną głuchotą oraz zmianami ocznymi. Osoby z TBMN prezentują jedynie zmiany nerkowe pod postacią krwinkomoczu, czasami także z niewielkim białkomoczem. TBMN uważane jest za chorobę łagodną.

Obydwie choroby spowodowane są nieprawidłowościami w strukturze łańcuchów α kolagenu IV, będącego podstawowym budulcem błon podstawnych. Błonę podstawną kłębuszków nerkowych, struktur ucha oraz oka budują składające się z łańcuchów $\alpha 3$, $\alpha 4$ oraz $\alpha 5$ protomery kolagenu IV. Zaburzenia w ich budowie lub funkcji prowadzą do uszkodzenia nerek, utraty słuchu i zmian w obrębie narządu wzroku. Spowodowane są mutacjami w genach kodujących białka łańcuchów α kolagenu IV: $\alpha 3$ (COL4A3), $\alpha 4$ (COL4A4) i $\alpha 5$ (COL4A5). Ten ostatni znajduje się na chromosomie X i mutacje w jego obrębie odpowiadają za sprzężony z płcią sposób dziedziczenia AS. Mutacje w genach COL4A3 i COL4A4, znajdujących się na chromosomie 2, odpowiadają za autosomalny recesywny sposób dziedziczenia AS (kiedy każdy z rodziców przekazuje jedną mutację dziecku), a także za rozwój TBMN - dziedziczonego w sposób autosomalny dominujący. TBMN uznawane jest za nosicielstwo autosomalnego recesywnego AS. Ponadto w literaturze istnieją sprzeczne doniesienia co do występowania autosomalnego dominującego sposobu dziedziczenia AS, wymagające weryfikacji w dalszych badaniach naukowych.

Rozróżnienie przyczyn krwinkomoczu rodzinnego (AS i TBMN) jest bardzo trudne na podstawie samych objawów klinicznych czy badania biopsyjnego nerki. Specyficzny obraz kliniczny pojawia się stosunkowo późno (przez kilkanaście pierwszych lat stwierdza się zwykle jedynie krwinkomocz), a obraz biopsyjny często jest niecharakterystyczny lub niejednoznaczny i stwarza ryzyko błędu diagnostycznego. Współcześnie nowoczesne techniki molekularnych badań genetycznych (sekwencjonowanie nowej generacji - NGS) umożliwiają wczesne, stosunkowo szybkie oraz precyzyjne wykrycie mutacji w genach kodujących białka łańcuchów α kolagenu IV. Występowanie mutacji w tych genach w grupie pacjentów z krwinkomoczem rodzinnym szacuje się na około 40-50%. Wynik badania genetycznego w zestawieniu z obrazem klinicznym pozwala na różnicowanie pomiędzy AS oraz TBMN. Poznanie tła genetycznego umożliwia ponadto ustalenie rokowania co do dalszego przebiegu choroby, wyodrębniając grupę pacjentów zakwalifikowanych do wczesnego włączenia leczenia nefroprotektoryjnego, opóźniającego rozwój niewydolności nerek.

W Polsce diagnostyka AS i TBMN była oparta dotychczas na obrazie klinicznym oraz wynikach biopsji nerki. Rozpoznanie powyższych chorób w populacji pediatrycznej było więc niezwykle trudne. Diagnostyczne badania genetyczne nie były do tej pory dostępne. Rozpoczęte w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym badania międzyośrodkowe zrzeszające niemal wszystkie polskie ośrodki nefrologii dziecięcej mają na celu określenie jakie mutacje COL4A3, COL4A4 oraz COL4A5 występują w polskiej populacji u rodzin z glomerulopatią dziedziczną. Utworzono bazę danych online, w której zbierane będą dane kliniczne pacjentów. Wykonano badanie pilotażowe w grupie 38 pacjentów z krwinkomoczem rodzinnym, u których przeprowadzono jednoczesną analizę sekwencji kodujących genów COL4A3, COL4A4 i COL4A5 z wykorzystaniem techniki NGS. Wstępne wyniki wykazały istnienie różnorodnych mutacji w w/w genach u 89% badanych. Projekt zakłada przeprowadzenie dalszych badań genetycznych, które pozwolą poznać profil mutacji w genach COL4A3, COL4A4 i COL4A5 w populacji polskich rodzin z krwinkomoczem rodzinnym oraz opracować korelacje pomiędzy typem mutacji a obrazem klinicznym choroby. W przyszłości ułatwi to udzielenie pacjentom precyzyjnej porady genetycznej oraz określenie rokowania co do dalszego przebiegu choroby u osób z obecną mutacją, a więc też wyodrębnienie grupy wymagającej wczesnej interwencji terapeutycznej. Dodatkowo realizacja projektu pozwoli wyselekcjonować grupę rodzin, u której nie wykryto mutacji - do dalszych badań genetycznych we współpracy międzynarodowej w ramach powstałej w Europie sieci referencyjnej dla rzadkich chorób nerek (ERKNet), do której ośrodek gdański został włączony.