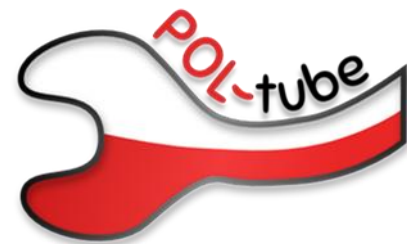


Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce - dane z rejestru POLtube

Marcin Zaniew, Maria Szczepańska, Anna Moczulska, Anna Rogowska-Kalisz, Małgorzata Mizerska-Wasiak, Katarzyna Gadomska-Prokop, Anna Niemirska, Iga Załuska-Leśniewska, Anna Wasilewska, Marcin Tkaczyk, Krzysztof Pawlaczyk, Jan Zawadzki, Przemysław Sikora

¹Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem, Poznań, ²Katedra i Klinika Pediatrii, Zabrze, SUM w Katowicach, ³Klinika Nefrologii Dziecięcej, Kraków, ⁴Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, ICZMP, Łódź, ⁵Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawa, ⁶Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, IP-CZD, Warszawa, ⁷Klinika Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży, Gdańsk, ⁸Klinika Pediatrii i Nefrologii, Białystok, ⁹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Poznań, ¹⁰Klinika Nefrologii Dziecięcej, Lublin

Genetyczny Rejestr Tubulopatii



Powołanie w 2012 r. rejestru wrodzonych tubulopatii pod patronatem PTNefD

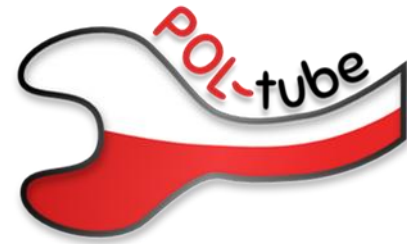
Cel: poprawa opieki nad pacjentami z wrodzonymi tubulopatiami

Poprzez:

- Identyfikacja i monitorowanie (skala problemu).
- Gromadzenie danych epidemiologicznych i klinicznych.
- Promowanie i pomoc w diagnostyce genetycznej.
- Promowanie problematyki.
- Określenie kierunku działań edukacyjnych i ich efektywności.

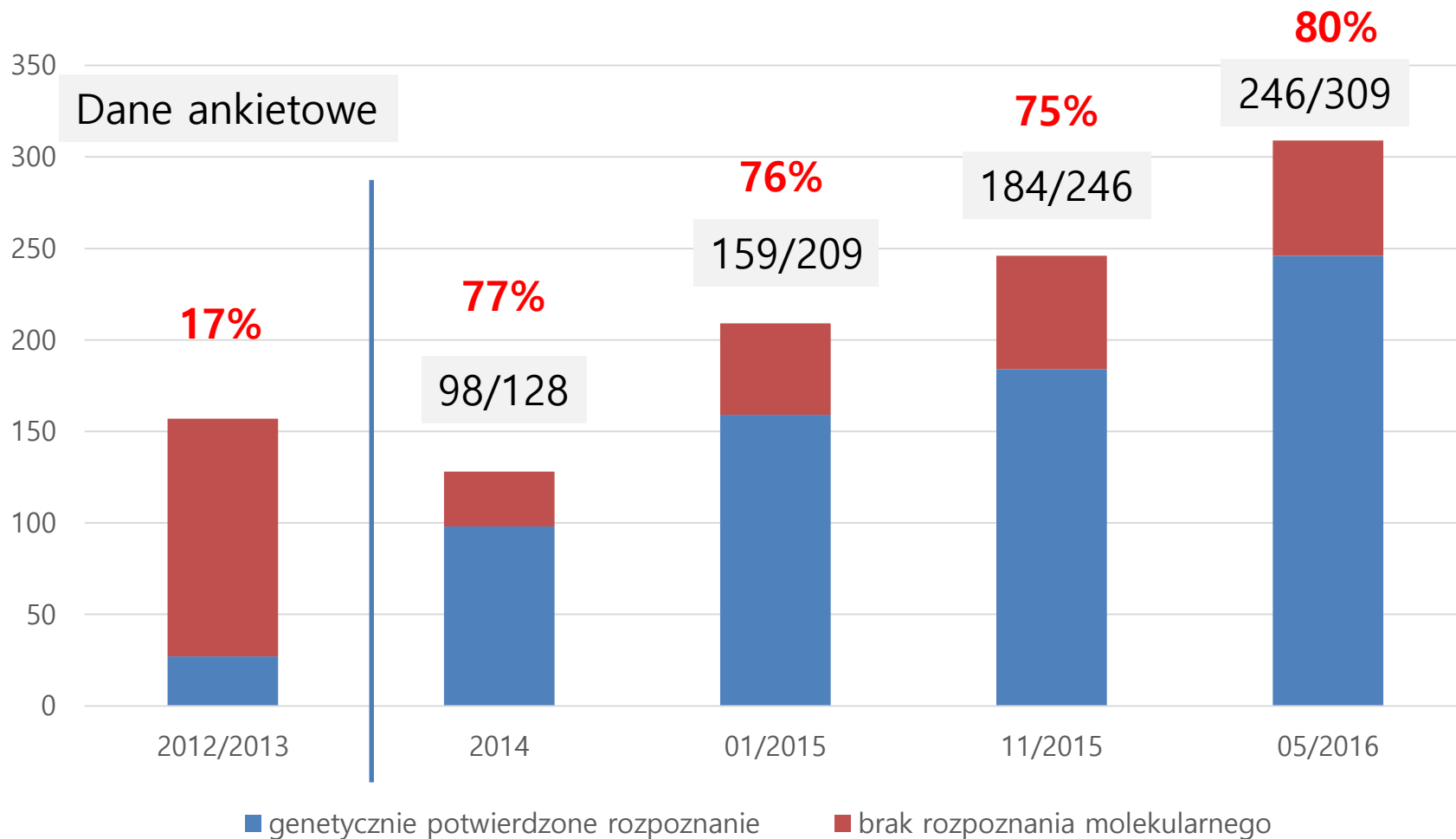
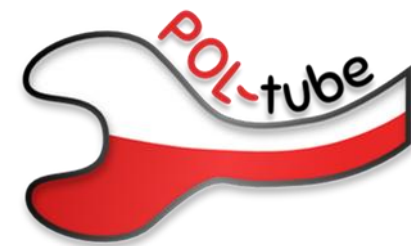
Wyniki – dane ogólne

(stan na maj 2016 r.)



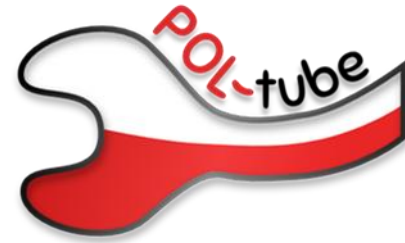
- Zebrano dane/krew > **309 chorych** pochodzących > 250 rodzin (ok. 20 rodzajów tubulopatii).
- U **246 pacjentów (80%)** rozpoznanie zostało potwierdzone genetycznie, poprzez ujawnienie mutacji określonych genów.
- U **23 (7,4%)** chorych nie udało się dotychczas uzyskać potwierdzenia genetycznego choroby; U 39 badanie w trakcie
- Przebadano > **100 krewnych**; u części (ok. 90) stwierdzono nosicielstwo określonych mutacji genetycznych.
- Współpraca z ok. 10 laboratoriami genetycznymi na świecie.

Liczba pacjentów w Rejestrze



	No. of pts	Pts with molecular diagnosis	Gen test - pending	Responsible gene (n)	No mutation	Not included to gen testing	Comments
FHHNC	36	36	0	CLDN16 (36), no CLDN19	-	-	Leu151Phe
dRTA	31	23	1	ATP6V1B1 (5)/ATP6V0A4 (6)/SLC4A1 (12)	7	-	idRTA (1)
Lowe	23	21	0	OCRL (23)	1	-	
Cystinuria	24	23	2	SLC3A1 (6)/SLC7A9 (13)/bigenic (2)	1	-	Bigenic mutations
NDI	28	21	7	AVPR2 (12)/AQP2 (9)	-	-	43% AQP2
Dent disease	24	18	2	CLCN5 (17), OCRL (1)	4	-	
Gordon	21	11	9	WNK1 (4)/KLHL3 (7), no WNK4, CUL3	-	1	
Bartter/Gitelman	26	16	1	SLC12A1 (4)/KCNJ (1)/CLCNKB (6)/SLC12A3 (5), BSND, CASR	8	1	Biegunka chlorkowa (1)
Glycosuria	11	3	8	SLC5A2 (3)	-	-	
Liddle s.	3	1	-	SCNN1B (1), no SCNN1G	2	-	
hypoMg	26	22	4	HNF1b (21), TRPM6 (1), no FXRD2, CNNM2, KCNA1, CASR	-	-	
zaburzenia Ca-P	38	38	-	CYP24A1 (6), SLC34A1 (21), SLC34A3 (11)			V91del7 (SLC34A1)
hiperurykemia	9	7	2	UMOD (7)	-	-	
Inne	4	1	3	hiperMg - CLDN10 (1) !!!	-	-	Nowy gen?
Fanconi s.	5	5	0	CTNS (3), HNF4A (1), VPS33B (1)	-	-	
total	309	246	39		23	2	

Częstość tubulopatii w Polsce



	Częstość	Aktualna liczba pacjentów w Rejestrze	Prawdopodobna liczba pacjentów w Polsce
FHHNC (CLDN16)	< 1 in 1.000.000	36	38
Dent disease (CLCN5/OCRL1)	1:400.000	18	28
Lowe syndrome	1 in 500.000	27	76
NDI	1 in 660.000	28	58
Cystinosis	1.7 in 1.000.000	3 (adults, n=10)	64
Bartter syndrome	1 in 1.000.000	11	38
Gitelman syndrome	1 in 40.000	5	950

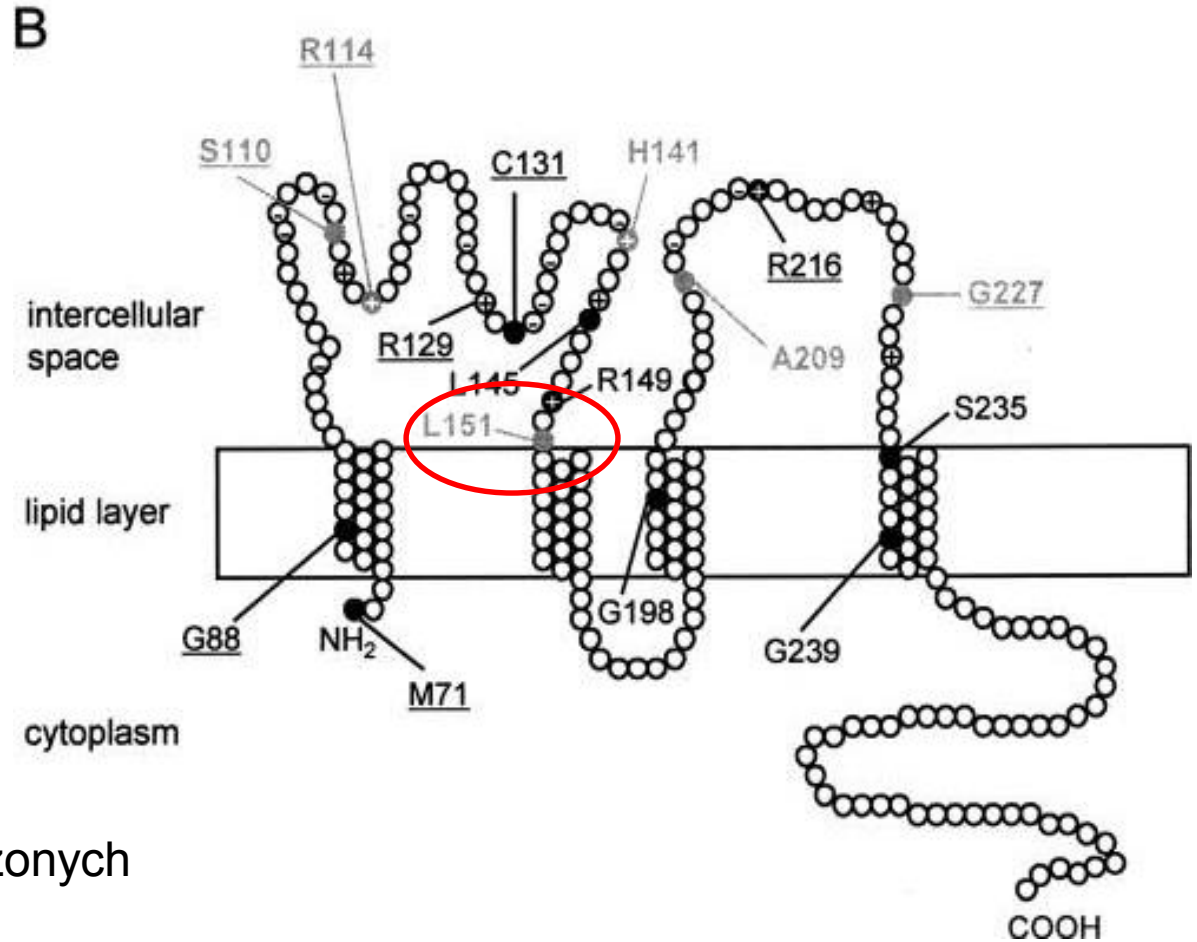
Retrospective cohort study of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis due to *CLDN16* mutations

Przemysław Sikora¹, Marcin Zaniew², Lea Haisch³, Barbara Pulcer⁴, Maria Szczepańska⁵, Anna Moczulska⁶, Anna Rogowska-Kalisz⁷, Beata Bieniaś¹, Marcin Tkaczyk⁷, Danuta Ostalska-Nowicka⁸, Katarzyna Zachwieja⁶, Lidia Hyla-Klekot⁴, Karl Peter Schlingmann³ and Martin Konrad³

Grupa badana - n=25 dzieci z FHHNC

- *CLDN16 (Leu151Phe)*, najczęstsza mutacja w Polsce.
- Normomagnezemia nie wyklucza FHHNC
- Tiazydy skuteczne w zakresie obniżania kalciurii u większości chorych (88%)
4.8 vs 8.9 mg/kg ($P < 0.001$)
- Zróżnicowanie terapeutyczne
suplementacja Mg (25/25), tiazydy (19/25), cytrynian K (18/25)

FHHNC (CLDN16)



Leu151Phe
Mutacja founder



52% homozygot
48% **Leu151Phe** allel u złożonych heterozygot
(Sikora P. et al. NDT, 2015)

Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome

Florian Recker • Marcin Zaniew • Detlef Böckenbauer • Nunzia Miglietti •
Arend Bökenkamp • Anna Moczulska • Anna Rogowska-Kalisz • Guido Laube •
Valerie Said-Conti • Belde Kasap-Demir • Anna Niemirska • Mieczysław Litwin •
Grzegorz Siteń • Krystyna H. Chrzanowska • Małgorzata Krajewska-Walasek •
Sidharth K. Sethi • Velibor Tasic • Franca Anglani • Maria Addis • Anna Wasilewska •
Maria Szczepańska • Krzysztof Pawlaczyk • Przemysław Sikora • Michael Ludwig

Grupa badana - n=28 dzieci (19 z POLtube)

- 10 nowych mutacji
- Korelacja genotypowo-fenotypowa (*p.Asp523Asn*) związana z późnym ujawnieniem się zaćmy (10 r.ż.) u dziecka z Polski
- Zaburzenia hematologiczne- 9 (32.1%); trombocytopenia/niskie Plt u 6 dzieci
- Hyperosmia/hyperacusis - 2 dzieci z Polski
- CKD \geq stage 2 (eGFR $<$ 90 ml/min) – 18/28 (64.3%)
10.7% (3/28) (eGFR $<$ 30 ml/min/1.73 m²)

Dent disease in children: diagnostic and therapeutic considerations

Maria Szczepańska*¹, Marcin Zaniew*², Florian Recker³, Małgorzata Mizerska-Wasiak⁴, Iga Załuska-Leśniewska⁵, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska⁶, Piotr Adamczyk¹, Jan Zawadzki⁷, Krzysztof Pawlaczyk⁸, Michael Ludwig³, and Przemysław Sikora⁹

Grupa badana - n=10 dzieci z POLtube

- 5 nowych mutacji
- Niska rozpoznawalność choroby Denta
- Zróżnicowanie terapeutyczne –
tiazyny (7/10), cytrynian K (0/10), ACEi (3/10)
- Skuteczność tiazydów – 4.95 vs 8.95 mg/kg/24 h;
normokalciuria - 2
- Brak efektu ACEi; GH – 3/10 (poprawa wzrostu)

**What is really new, what is
hot?**

Moczówka nerkowa

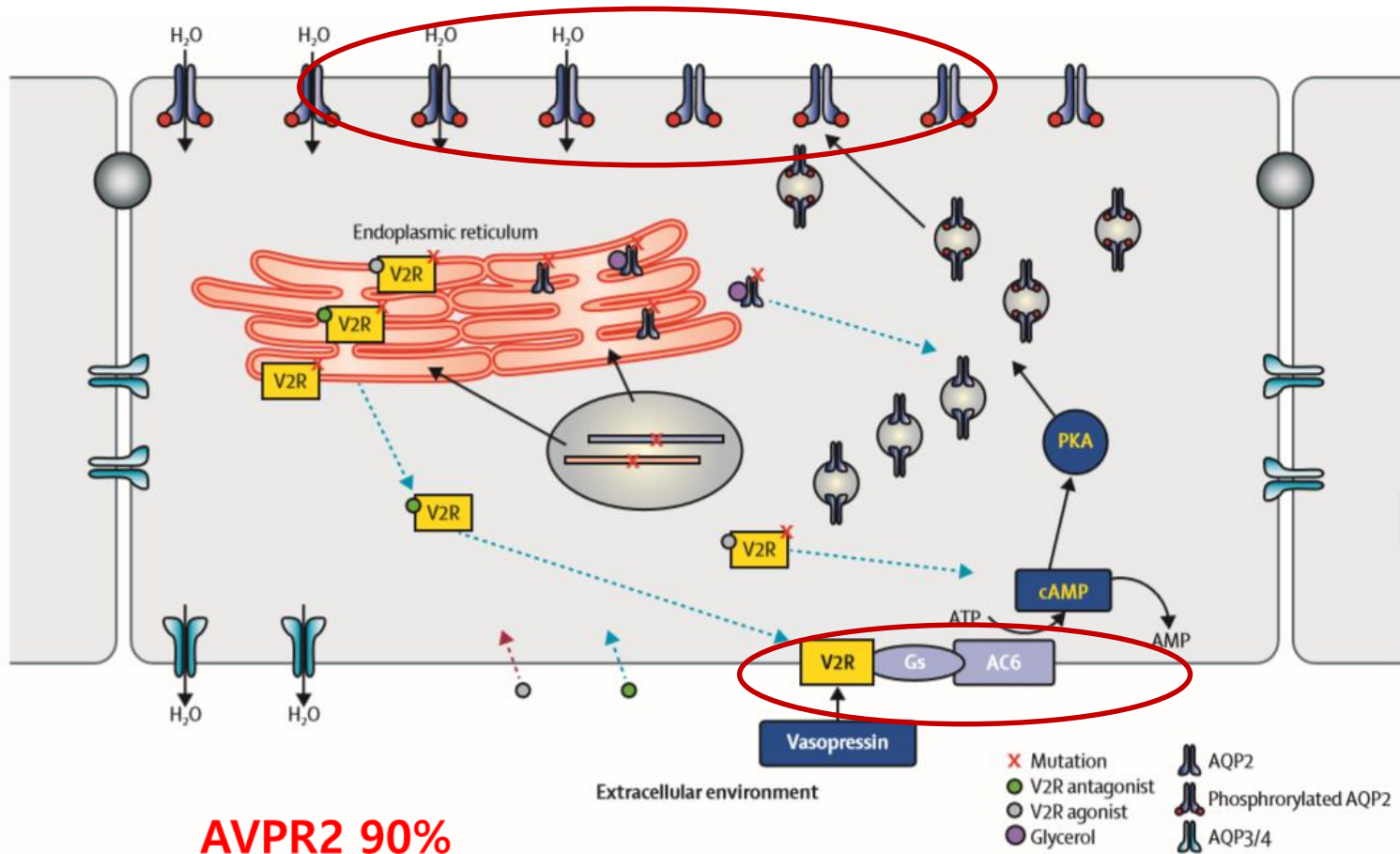


inheritance	gene	mutations	novel?	carrier status
X-linked	AVPR2	large del (10kb)		mother YES, sister NOT
X-linked	AVPR2	c.-4688del8115 (large del)		mother YES; sister NOT
X-linked	AVPR2	c.969 G>A; p. Trp323Stop		mother YES,
AD	AQP2	c.761_765 dup; p. Ser256Glyfs*81		no
X-linked	AVPR2	c.337C>T; p.Arg113Trp		mother YES; polyuria
X-linked	AVPR2	c.297G>A; p. Trp99Stop	Y	mother YES
X-linked	AVPR2	c.833T>A; p.Val278Asp	Y	mother NOT; de novo
X-linked	AVPR2	c.517C>T; p.Pro173Ser		mother YES
X-linked	AVPR2	c.355C>A; p.Gln119Lys		mother YES
X-linked	AVPR2	c.500C>T; p.Ser167Leu		mother YES; sister YES
AR	AQP2	c.361-2A>G; p.Ex2del???. c.439G>A; p.Ala147Thr	y	parents DNA
AR	AQP2	c.361-2A>G; p.Ex2del???. c.439G>A; p.Ala147Thr	y	parents DNA
X-linked	AVPR2	c.541C>T ; p. Arg181Cys		mother YES
AR	AQP2	c.439G>A ; p.Ala147Thr ; c.559C>T ; p.Arg187Cys		mother YES, father DNA
AR	AQP2	c.439G>A ; p.Ala147Thr		mother DNA
AR	AQP2	c.242T>C ; p. Val81Ala ; c.559C>T ; p.Arg187Cys		mother YES
X-linked	AVPR2	c.297G>T ; p. Trp99Cys		no
???	AQP2	c.559C>T ; p. Arg187Cys; second mut ???		mother YES
X-linked	AVPR2	c.375delC; p.Ser126Profs*4		mother YES
???	???	???		mother DNA
???	AQP2	???		father DNA
AD	AQP2	c.360+3G>A; IVS1+3G>A		no
???	AQP2	c.439G>A; p.Ala147Thr		???
X-linked	AQP2	c.439G>A; p.Ala147Thr		mother, father, grandparents

**AQP2 43%
!!!**

p.Ala147Thr
p.Arg187Cys

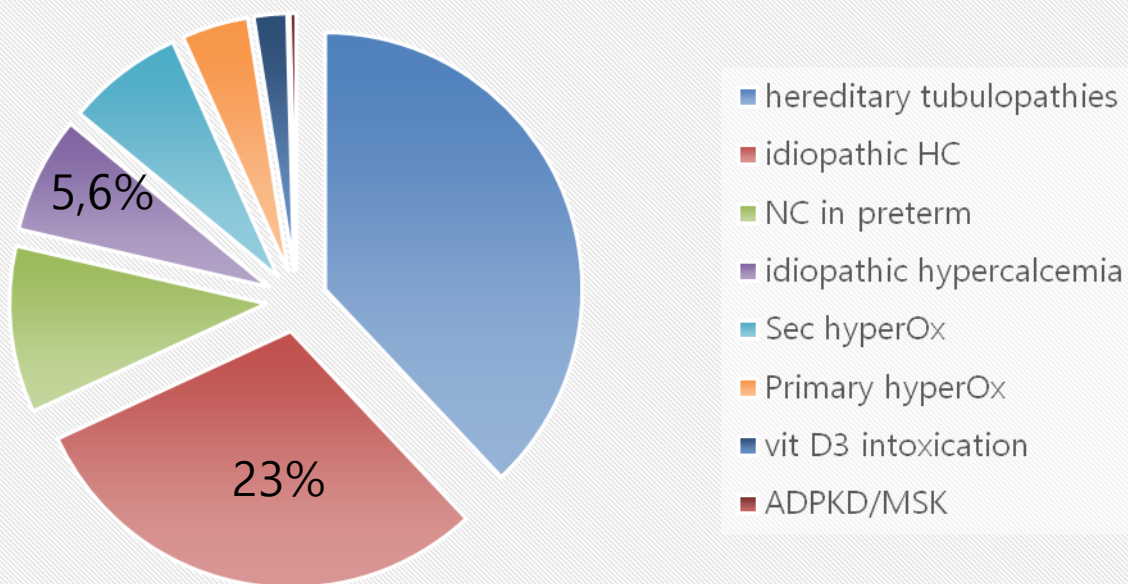
Moczówka nerkowa



AVPR2 90%
AQP2 10%

Nephrocalcinosis in Polish pediatric population - a multicenter study

Dzieci z nefrokalcynozą w Polsce w
2012 r.



CYP24A1	6
SLC34A1	21
SLC34A3	11

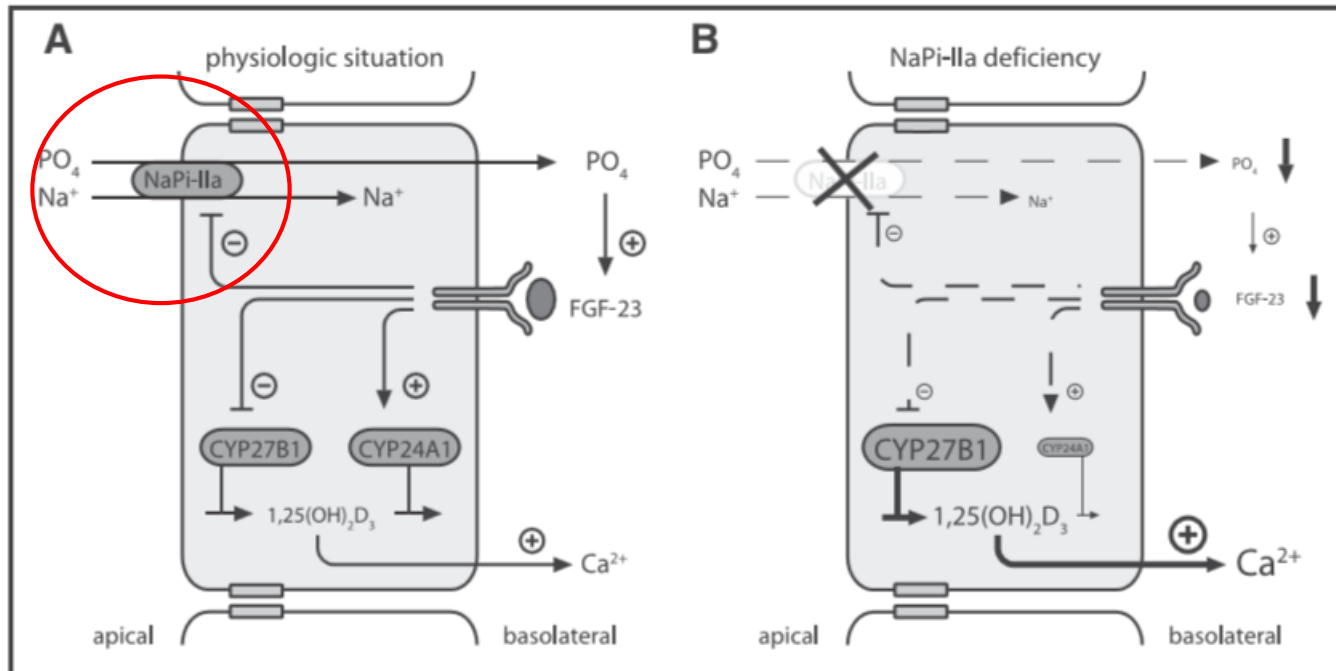
NC/HC/IIH

124 dzieci (70 chłopców, 54 dziewcząt)
wiek 0,1-17 lat

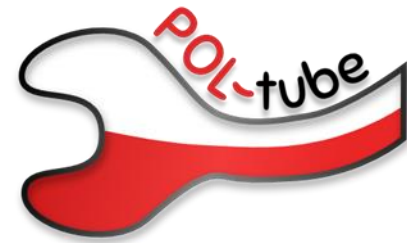
Mutacje SLC34A1

Autosomal-Recessive Mutations in *SLC34A1* Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia

Karl P. Schlingmann,* Justyna Ruminska,† Martin Kaufmann,‡ Ismail Dursun,*§ Monica Patti,†
Birgitta Kranz,* Ewa Pronicka,|| Elzbieta Ciara,|| Teoman Akcay,|| Derya Bulus,**
Elisabeth A.M. Cornelissen,†† Aneta Gawlik,‡‡ Przemysław Sikora,§§ Ludwig Patzer,|||
Matthias Galiano,¶¶ Veselin Boyadzhiev,*** Mirosław Dumic,††† Asaf Vivante,‡‡‡
Robert Kleta,§§§ Benjamin Dekel,‡‡‡ Elena Levchenko,|||| René J. Bindels,¶¶¶ Stephan Rust,*
Ian C. Forster,† Nati Hernando,† Glenville Jones,†**** Carsten A. Wagner,† and
Martin Konrath†*



Rejestr Tubulopatii (POLTube) - Korzyści



Diagnostyczne

- wzrost liczby chorych z genetycznym potwierdzeniem rozpoznania klinicznego
- badania genetyczne u członków rodzin (określenie nosicielstwa, podejrzenie łagodnego fenotypu); poprawa poradnictwa genetycznego

Epidemiologiczne

- określenie częstości poszczególnych tubulopatii (odniesienie do danych światowych)
- wykrycie nowych mutacji
- określono typowe mutacje dla polskiej populacji (*Leu151Phe genu CLDN16*, *V91del7 genu SLC34A1*)
- częstość występowania poszczególnych mutacji w Polsce (m.in. wysoki odsetek mutacji genu AQP2)

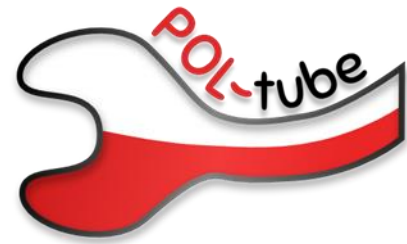
Terapeutyczne

- ujawniono rozbieżności terapeutyczne

Działania edukacyjne

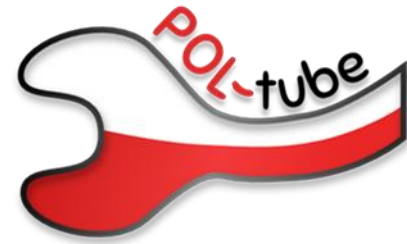
- prezentacja przypadków podczas sesji plakatowych
- warsztaty tubulopatyczne – PTNefDz, Toruń 2016 (11 prezentacji przypadków !!!)

Wnioski



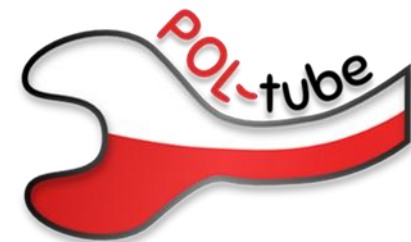
Rejestr POLtube dostarcza szereg istotnych informacji i może stanowić cenne narzędzie służące poprawie opieki nad chorymi z wrodzonymi tubulopatiami.

Dalsze działania



- Pierwotna kwasica cewkowa proksymalna ?
??
- **SLC22A12/SLC2A9** – hipourykemia
- **PHEX/FGF23** - krzywica hipofosfatemiczna
- **CASR** - (rodzinna hiperkalcemia hipokalcii
yczna, hipokalcemia hiperkalcii
yczna)
- **KCNJ10** - EAST (epilepsy, ataxia, deafness,
tubulopathy)
- Inne ...

Dalsze działania



- Ocena genotypowo-fenotypowa pacjentów z cystynurią (ujednolicenie leczenia- tioproniną oraz analiza skuteczności terapii) — koordynator prof. M. Tkaczyk/Dr. Katarzyna Gadomska-Prokop
- Analiza genotypowo-fenotypowa Polskich dzieci z NDI (mutacja founder???) — koordynator Doc. M. Szczepańska/Dr. M. Zaniew
- Analiza molekularna pacjentów z NC/kamicą i hiperkalciurią (ocena skuteczności terapii fosforanami) — współpraca z Prof. M. Konrad/Dr. KP. Schlingmann
- Analiza częstości PChN oraz czynników ryzyka u dzieci z ch. Denta (badanie międzynarodowe)