



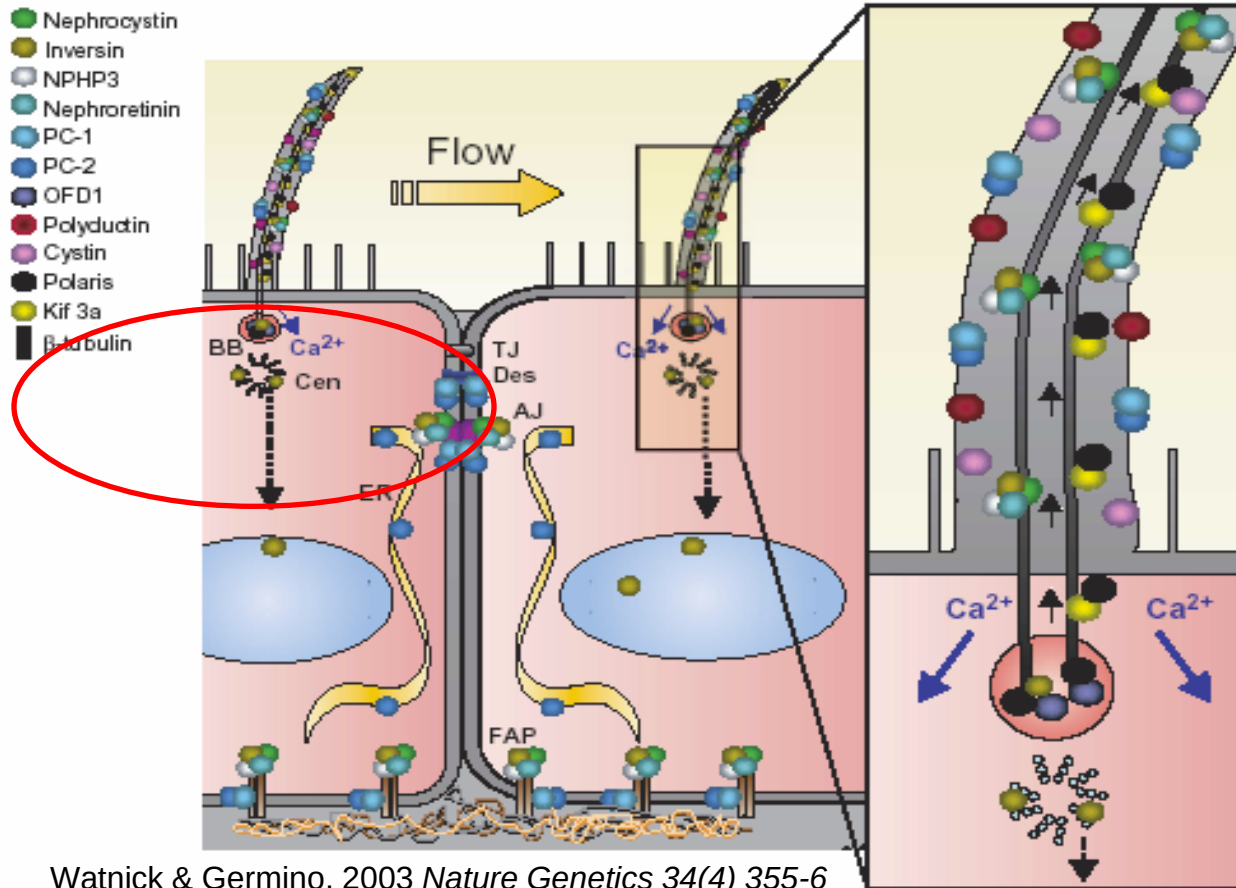
Acción estratégica en Galicia para la poliquistosis renal

Establecimiento de un registro gallego y diagnóstico genético
como una medida de prevención coste/eficiente.

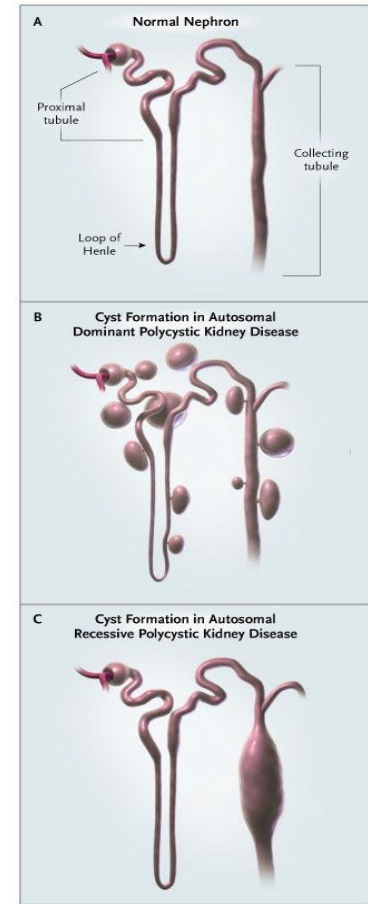
*MIGUEL A. GARCIA-GONZALEZ
III SOCIEDAD GALLEGA DE NEFROLOGÍA
XII SEMINARIO GALEGO DE ENFERMEDADES RENALES
OURENSE 29/10/2016*



Ciliopatías



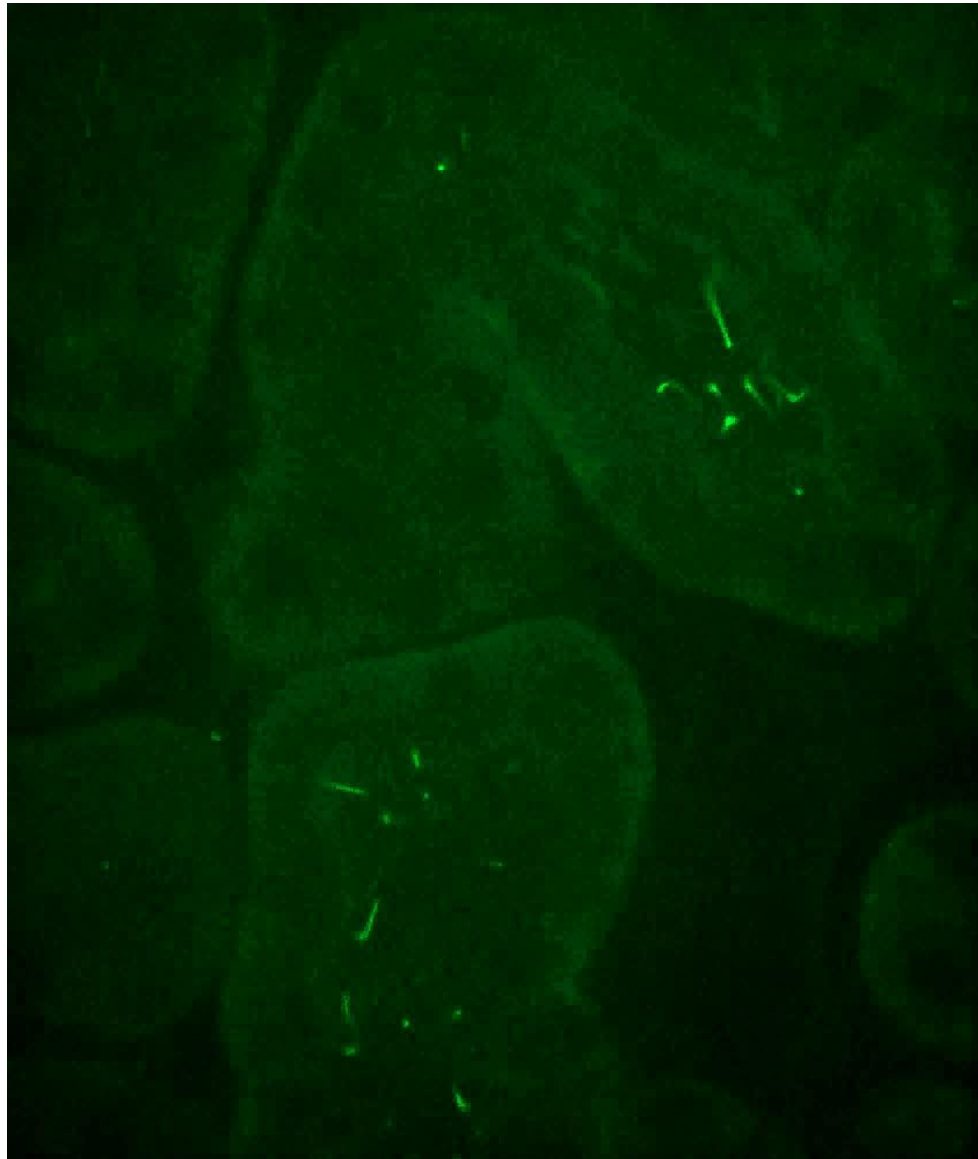
Watnick & Germino, 2003 *Nature Genetics* 34(4) 355-6



Wilson, 2004 *N Engl J Med.* 8;350(2):151-64

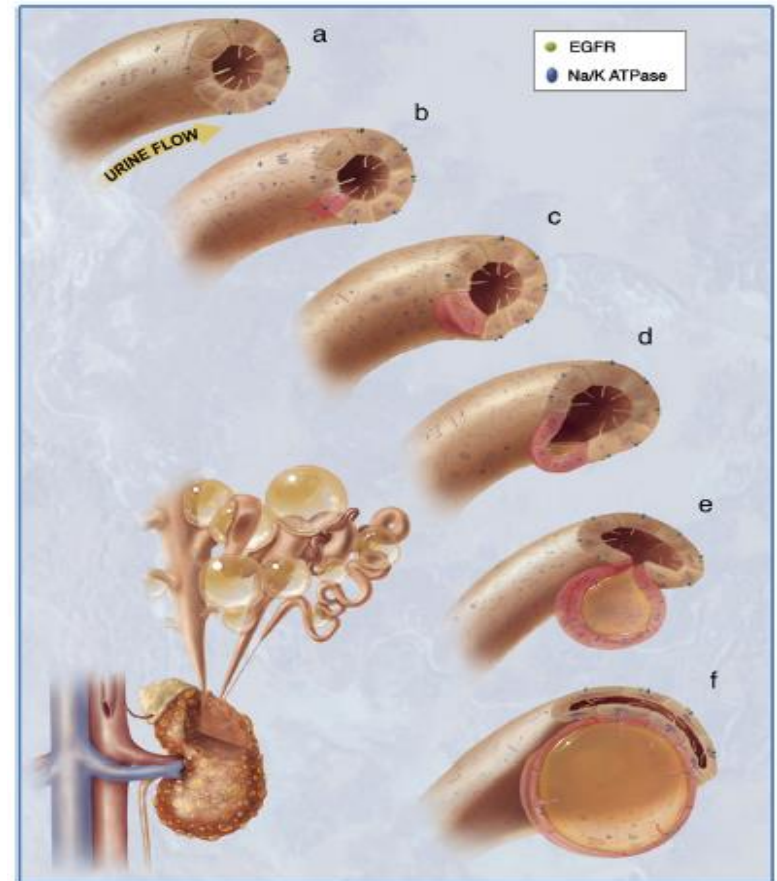
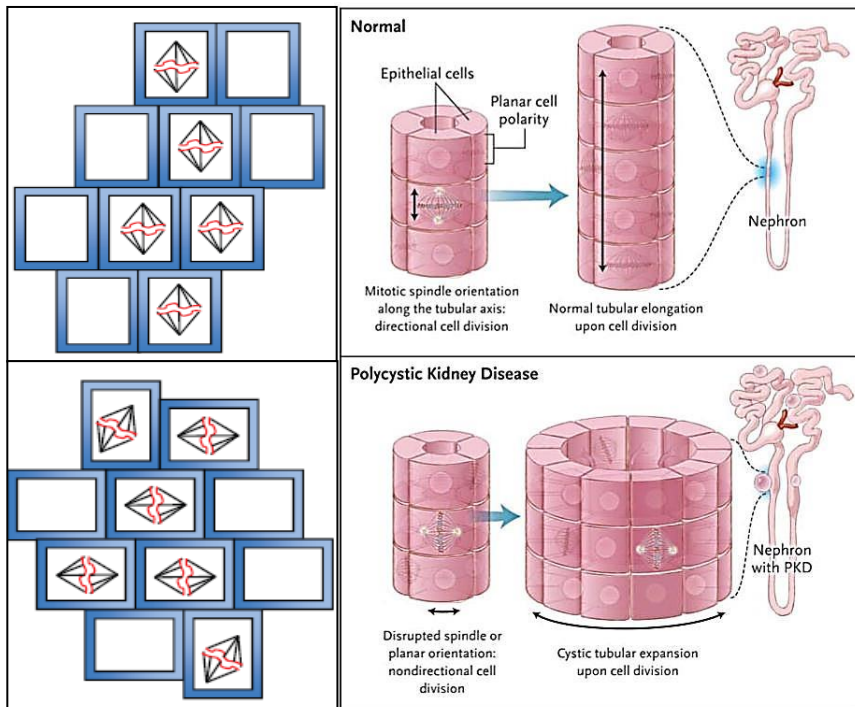


La cilia y la polaridad planar





La cilia y la polaridad planar



Antecedentes

- Las **pruebas genéticas** tienen el beneficio de asegurar un diagnóstico certero y adelantarse a la enfermedad, y sin embargo la limitación de un alto coste como para ser utilizadas en rutina diagnóstica.
- Nefrochus ha solventado esta limitación desarrollado un **test genético eficiente para todas las enfermedades poliquísticas y cuyo coste es reducido**:
 - *Enfermedad poliquística común (con los 8 genes más prevalentes)*
 - *Enfermedad poliquística rara y ultrarara (72 genes)*

PI11/00690, ISCIII-AES2011-.

Antecedentes

- Las **pruebas genéticas** tienen el beneficio de **asegurar un diagnóstico certero y adelantarse a la enfermedad**, y sin embargo la **limitación de un alto coste** como para ser utilizadas en rutina diagnóstica.
- Nefrochus ha solventado esta limitación desarrollado un **test genético eficiente para todas las enfermedades poliquísticas y cuyo coste es reducido**:
 - ***Enfermedad poliquística común (con los 8 genes más prevalentes)***
 - ***Enfermedad poliquística rara y ultrarara (72 genes)***
- La aplicación estratégica de este test en una población con enfermedad mendeliana, podría suponer una herramienta de incalculable valor para la prevención de la enfermedad, y un ahorro para el sistema de salud.

PI11/00690, ISCIII-AES2011-

PI15/00148, ISCIII-AES2015-

Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

- **La ecografía no puede proporcionar un suficiente grado de certeza en el diagnóstico de individuos “riesgo”, menores de 30 años de edad que deseen donar un riñón a un familiar con insuficiencia renal.**
- **Nos hemos encontrado con pacientes con PKD-atípica en los que el diagnóstico puede no ser obvio.**
- **Nuevas terapias para la PKD están en un horizonte cercano y hay pruebas que sugieren que estas pueden ser más eficaces si se inician temprano en el curso de la enfermedad, tal vez incluso antes de que la enfermedad quística sea evidente (Torres 2004; Grantham *et al.* 2006; Walz 2006).**
- *Dado que poseemos evidencias que sugieren que la cura de la enfermedad depende de su tratamiento en fases tempranas o pre-quísticas (Piontel *et al.* 2007), el diagnóstico por ecografía no es una herramienta efectiva para dicho fin.*

Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

ARegPKD-Newsletter 2016



1. What is the status of the registry?

By September 2016 93 centers from 23 mostly European countries have registered for the study, and >350 patients have been included. The majority of patients are currently followed in pediatric nephrology divisions, yet a substantial number has also been recruited by pediatric gastroenterologists or nephrologists from Internal Medicine. The largest cohorts have been enrolled at centers in Germany, Poland, Turkey and the United Kingdom. Data from more than 1400 visits of more than 300 patients were collected with a follow-up of up to 28 visits. To the best of our knowledge ARegPKD thus represents the largest multinational cohort of ARPKD patients with available detailed clinical data. Currently the first detailed data analyses are underway with a focus on the renal phenotype.

2. What are other important PKD news?

A new gene associated with ADPKD

(Porath B et al. Mutations in *GANAB*, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *The American Journal of Human Genetics*, 2016; 98:1193-1207)

ADPKD is known to be caused by mutations in the genes *PKD1* and *PKD2* encoding the proteins polycystin 1 and polycystin 2, and is accompanied by polycystic liver disease. Autosomal dominant polycystic liver disease (ADPLD) with absent or very few renal cysts is a separate disorder caused by *PRKCSH*, *SEC63* or *LRPS* mutations. Via whole-exome sequencing of genetically unsolved ADPKD and ADPLD families, Porath et al. recently identified mutations in *GANAB* encoding glucosidase II subunit a as new cause for ADPKD and ADPLD. Functional data suggest that glucosidase II is required for correct maturation and localization of the polycystin proteins.

Blood Pressure in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

(Schrier RW et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2014; 371: 2255-66. Torres VE et al. Angiotensin Blockade in Late Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, *The New England Journal of Medicine*, 2014; 371:2267-76)

The results of the HALT-PKD trial studying the effect of blood pressure control on ADPKD were published in two manuscripts in *The New England Journal of Medicine*.

In the study by Schrier et al. hypertensive patients in early ADPKD (aged 15 to 49 years with an estimated GFR >60 ml/min/1.73m²) were randomly assigned to either a standard blood-pressure target or a low blood-pressure target (120-130/70-80 mmHg vs. 95-110/60-75 mmHg) and to either an ACE inhibitor (lisinopril) plus ARB (telmisartan) or lisinopril plus placebo. Rigorous blood-pressure control was associated with a slower increase in total kidney volume as a surrogate marker for disease progression. Yet there was no change in overall estimated GFR, but a greater decline in left-ventricular-mass index and in urinary albumin excretion. The combination of ACEI and ARB did not significantly alter the rate of increase in total kidney volume compared to ACEI alone.

Similar results were shown in the manuscript of Torres et al. studying more progressed ADPKD patients (aged 18-64 years with an estimated GFR of 25-60 ml/min/1.73m²) who received either ACE inhibitor (lisinopril) and placebo or lisinopril and ARB (telmisartan) with doses adjusted to achieve blood pressures of 110-130/70-80 mmHg. There was no significant difference between the study groups with regard to blood pressure control, decline in eGFR and urinary albumin excretion. Interestingly, there was no significant difference in adverse events (hyperkalemia, acute kidney injury).

Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

2. What are other important PKD news?

A new gene associated with ADPKD

(Porath B et al. Mutations in *GANAB*, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *The American Journal of Human Genetics*, 2016; 98:1193-1207)

ADPKD is known to be caused by mutations in the genes *PKD1* and *PKD2* encoding the proteins polycystin 1 and polycystin 2, and is accompanied by polycystic liver disease. Autosomal dominant polycystic liver disease (ADPLD) with absent or very few renal cysts is a separate disorder caused by *PRKCSH*, *SEC63* or *LRP5* mutations. Via whole-exome sequencing of genetically unsolved ADPKD and ADPLD families, Porath et al. recently identified mutations in *GANAB* encoding glucosidase II subunit a as new cause for ADPKD and ADPLD. Functional data suggest that glucosidase II is required for correct maturation and localization of the polycystin proteins.

Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

(Irazabal MV et al. Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26:160-172)

Phenotype and progression to end-stage renal disease vary grossly among ADPKD patients. In order to select patients who are appropriate for clinical trials or likely benefit from a therapeutic option, the group classified ADPKD patients according to height-adjusted total kidney volume measured with computed tomography/magnetic resonance imaging and three or more eGFR measurements over ≥ 6 months in typical (Class 1) and atypical (Class 2) ADPKD. Atypical ADPKD encompassed unilateral, segmental, asymmetric or uni/bilateral kidney atrophy. Patients of typical (Class 1) ADPKD were further divided into class 1A to 1E, whereby classification and age at measurement of height-adjusted total kidney volume predicted the change in eGFR over time. This classification may e.g. be helpful for patient selection within the frame of clinical trials.

Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

see commentary on page 14

A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease

Harpreet Bhutani¹, Vikram Smith¹, Frederic Rahbari-Oskoui¹, Ankush Mittal¹, Jared J. Grantham², Vicente E. Torres³, Michal Mrug⁴, Kyongtae T. Bae⁵, Zhiyuan Wu⁵, Yinghui Ge⁵, Doug Landslittel⁵, Patrice Gibbs⁵, W. Charles O'Neill¹ and Arlene B. Chapman¹ for the CRISP Investigators

¹Emory University, Atlanta, Georgia, USA; ²Kansas University, Lawrence, Kansas, USA; ³Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁴University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA and ⁵University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

letter to the editor

5. Brouard S, Pallier A, Renaudin K *et al.* The natural history of clinical operational tolerance after kidney transplantation through twenty-seven cases. *Am J Transplant* 2012; 12: 3296-3307.

140 | . . .

In addition, Bhutani *et al.*,¹ while referring to HtTKV, argue that it is 'stronger than and replaces *PKD1* genotype'. We previously reported the determinant influence of not only the gene involved (*PKD1* vs. *PKD2*) but also of the type of *PKD1* mutation (truncating vs. non-truncating variants).⁴ To our knowledge, there are currently no data in the literature allowing the authors to draw conclusions on the superiority of HtTKV on this latter prognostic factor. We believe that taking into account patient's genotype together with imaging data may provide an earlier stratification of the risk of progression to renal insufficiency in ADPKD.

Furthermore, patients with an eGFR over 70 ml/min per 1.73 m² and a US KL over 16.5 cm represent a minority of the patients of our cohort. Therefore, we are unsure whether US KL can qualify as an early prognostic biomarker.

In addition, Bhutani *et al.*,¹ while referring to HtTKV, argue that it is 'stronger than and replaces *PKD1* genotype'. We previously reported the determinant influence of not only the gene involved (*PKD1* vs. *PKD2*) but also of the type of *PKD1* mutation (truncating vs. non-truncating variants).⁴ To our knowledge, there are currently no data in the literature allowing the authors to draw conclusions on the superiority of HtTKV on this latter prognostic factor. We believe that taking into account patient's genotype together with imaging data may provide an earlier stratification of the risk of progression to renal insufficiency in ADPKD.

dense deposit disease

To the Editor: C3 glomerulopathy results from dysregulation of the alternative pathway of complement with glomerular deposition of activated and breakdown components of complement system and ensuing glomerular inflammation. On the basis of ultrastructural studies, C3 glomerulopathy is further subdivided into dense deposit disease (DDD) and C3 glomerulonephritis (GN).¹

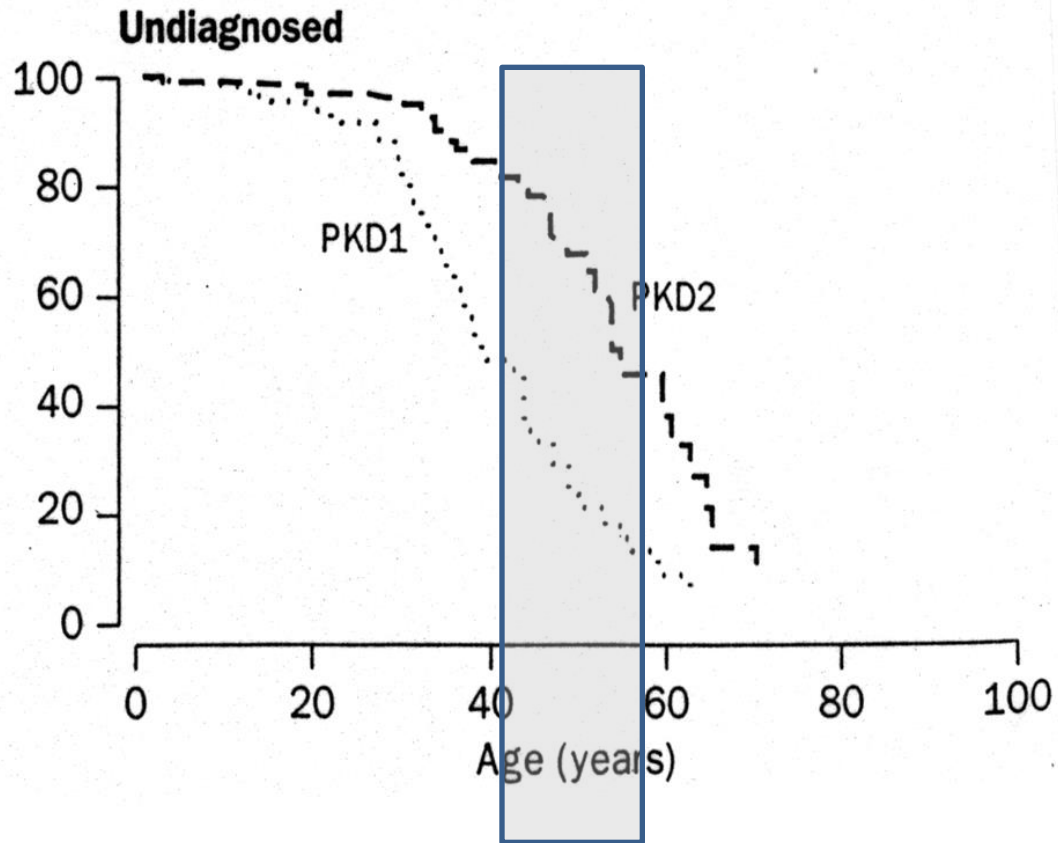
DDD is characterized by dense osmiophilic band-like deposits within the glomerular basement membranes and as rounded deposits in the mesangium. C3GN, in comparison, is typically characterized by subendothelial and mesangial deposits, although intramembranous and subepithelial deposits may also be present. In some cases, the deposits

Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

(Cornec-Le Gall E et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 27:942-951)

ADPKD shows significant phenotypic variability with some patients reaching ESRD before the age of 40 years and other never requiring renal replacement therapy. Cornec-Le Gall et al. developed a prognostic model to predict renal outcomes in ADPKD patients on the basis of genetic and clinical data via cross-sectional studying of 1341 patients. A scoring system was developed with factors male sex, hypertension before 35 years of age, first urologic event before 35 years of age and genotype (truncating and non-truncating *PKD1* and *PKD2* mutations) defining three risk categories with low, intermediate and high risk of progression to ESRD with corresponding median ages for ESRD onset of 70.6, 56.9 and 49 years. A score >6 predicts ESRD onset before 60 years of age with a positive predictive value of 90.9%. The score predicts renal outcomes in a heterogeneous cohort thereby enabling personalization of therapeutic management of ADPKD patients.



VEO

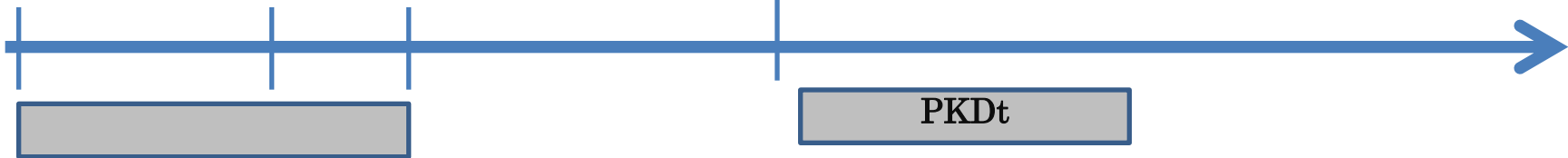
Typical

Conception

Birth

18 m

42y



Por qué diagnóstico genético como medida de prevención?

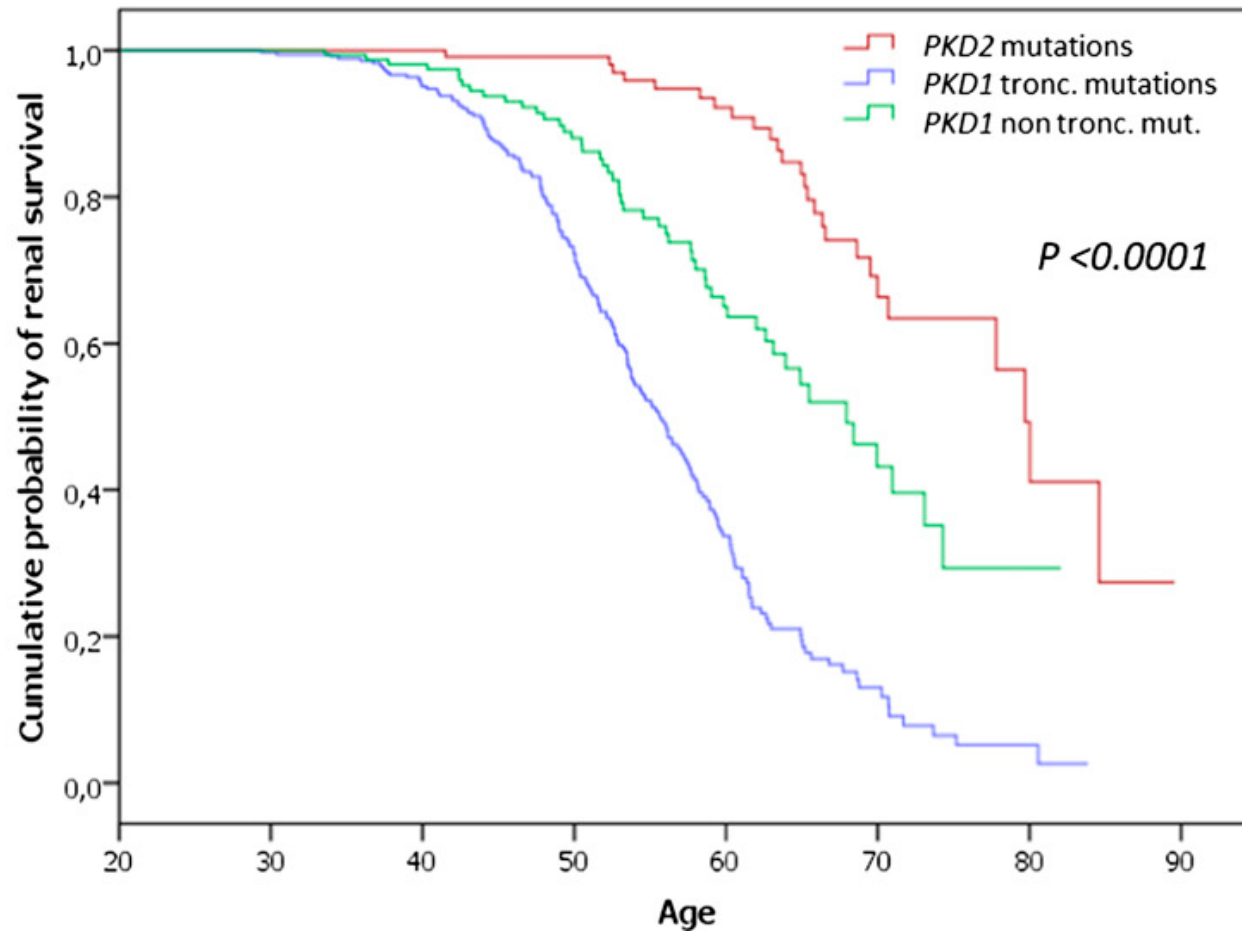
Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease

(Gansevoort RT et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; 31:337-348)

The vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan was approved for use in adult patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and chronic kidney disease stages 1-3 with evidence of rapidly progressing disease. The position statement of the ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice gives a hierarchical decision algorithm allowing risk-factor assessments in a descending order of reliability.

Included factors encompass CDK stage by age, eGFR decline, kidney growth, predicted progression by baseline height-adjusted total kidney volume indexed for age and/or genotype including the PRO-PKD score and predicted progression by family history. Thereby patients most benefitting from tolvaptan are aimed to be selected in order to improve benefit-to-risk ratio and cost-effectiveness of the treatment with tolvaptan.

El tipo de mutación influencia en la severidad de la enfermedad





Predicted Mutation Strength of Nontruncating *PKD1* Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

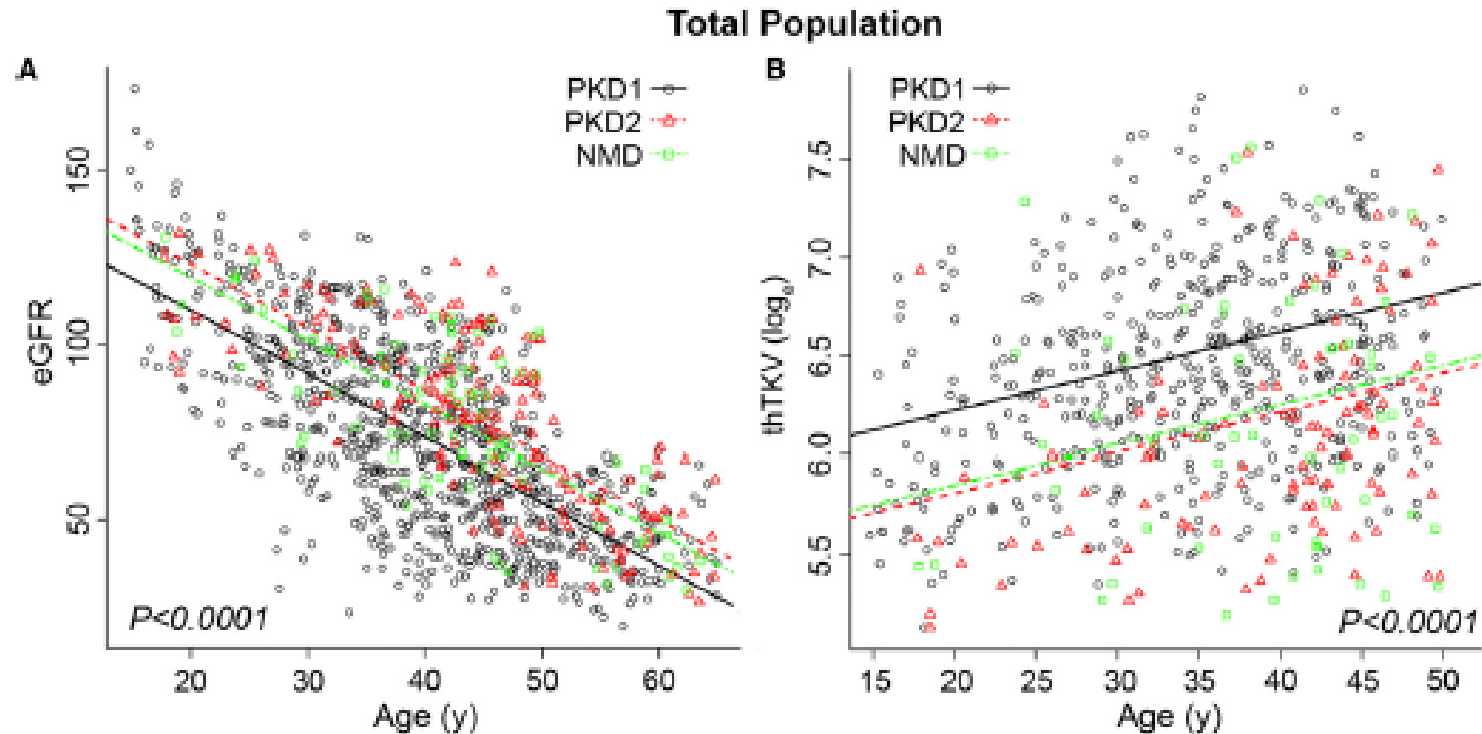
Christina M. Heyer,^{*} Jamie L. Sundsbak,^{*} Kaleab Z. Abebe,[†] Arlene B. Chapman,[‡] Vicente E. Torres,^{*} Jared J. Grantham,[§] Kyongtae T. Bae,^{||} Robert W. Schrier,[¶] Ronald D. Perrone,^{**} William E. Braun,^{††} Theodore I. Steinman,^{‡‡} Michal Mrug,^{§§} Alan S.L. Yu,[§] Godela Brosnahan,^{¶¶} Katharina Hopp,^{*} Maria V. Irazabal,^{*} William M. Bennett,^{|||} Michael F. Flessner,^{¶¶¶} Charity G. Moore,^{***} Douglas Landsittel,[†] and Peter C. Harris,^{*} for the HALT PKD and CRISP Investigators

**Ahora SI tiene valor saber la
mutación del paciente**



Efectos génicos en el fenotipo ADPKD

Gen vs eGFR

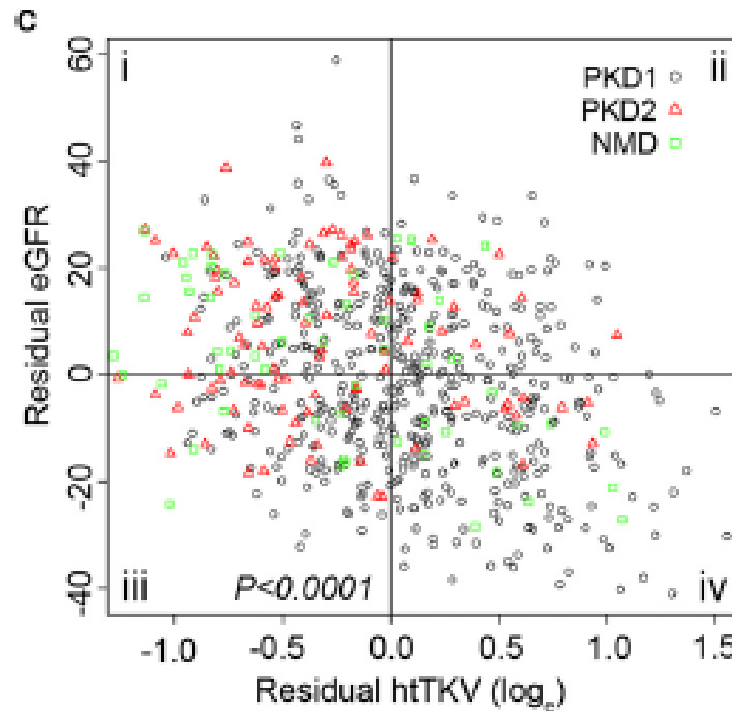


Claras diferencias entre mutaciones en el gen PKD1 y PKD2, siendo el eGFR más bajo y thTKV más alto para PKD1 vs PKD2 y NMD.



Efectos génicos en el fenotipo ADPKD

Gen vs eGFR/htTKV

**D**

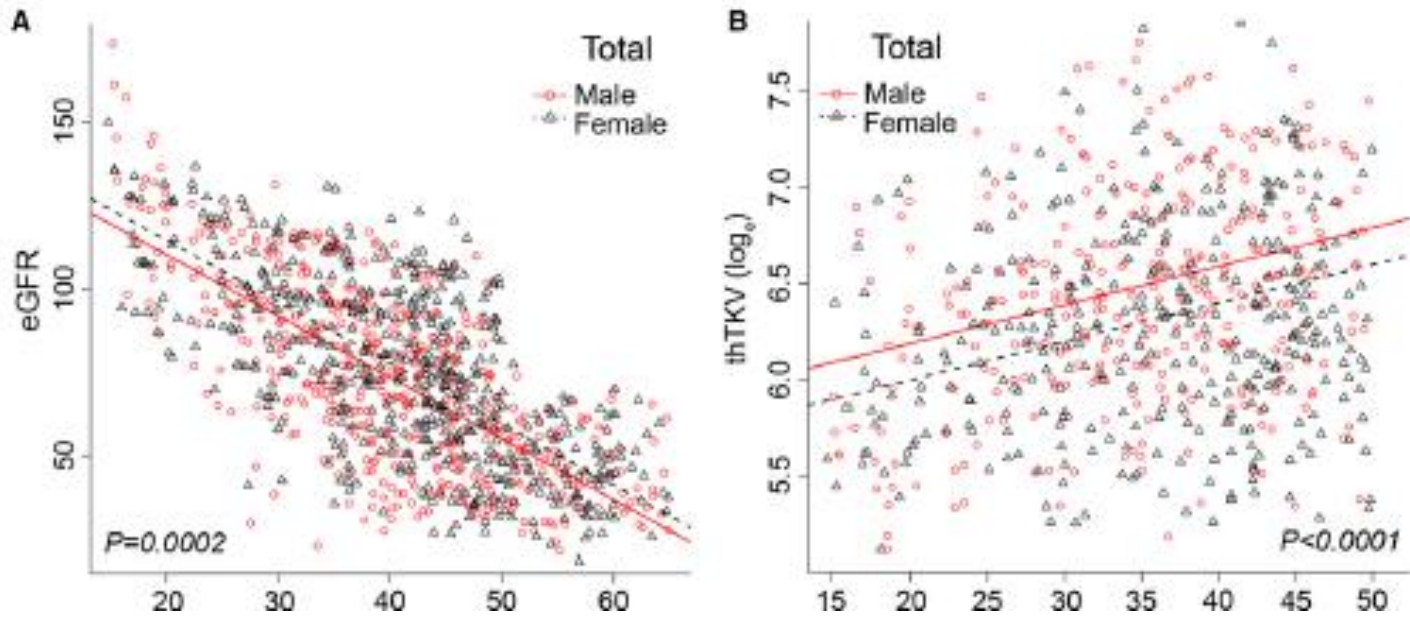
Analysis of residual data

Quadrant	Gene		
	PKD1 (%)	PKD2 (%)	NMD (%)
i	117 (60.3)	51 (26.3)	26 (13.4)
ii	109 (84.5)	12 (9.3)	8 (6.2)
iii	103 (72.0)	29 (20.3)	11 (7.7)
iv	173 (87.8)	11 (5.6)	13 (6.6)

**Riñones más grandes y peor función renal
en mutaciones PKD1 vs PKD2 y NMD**



Efectos del sexo sobre el fenotipo de ADPKD

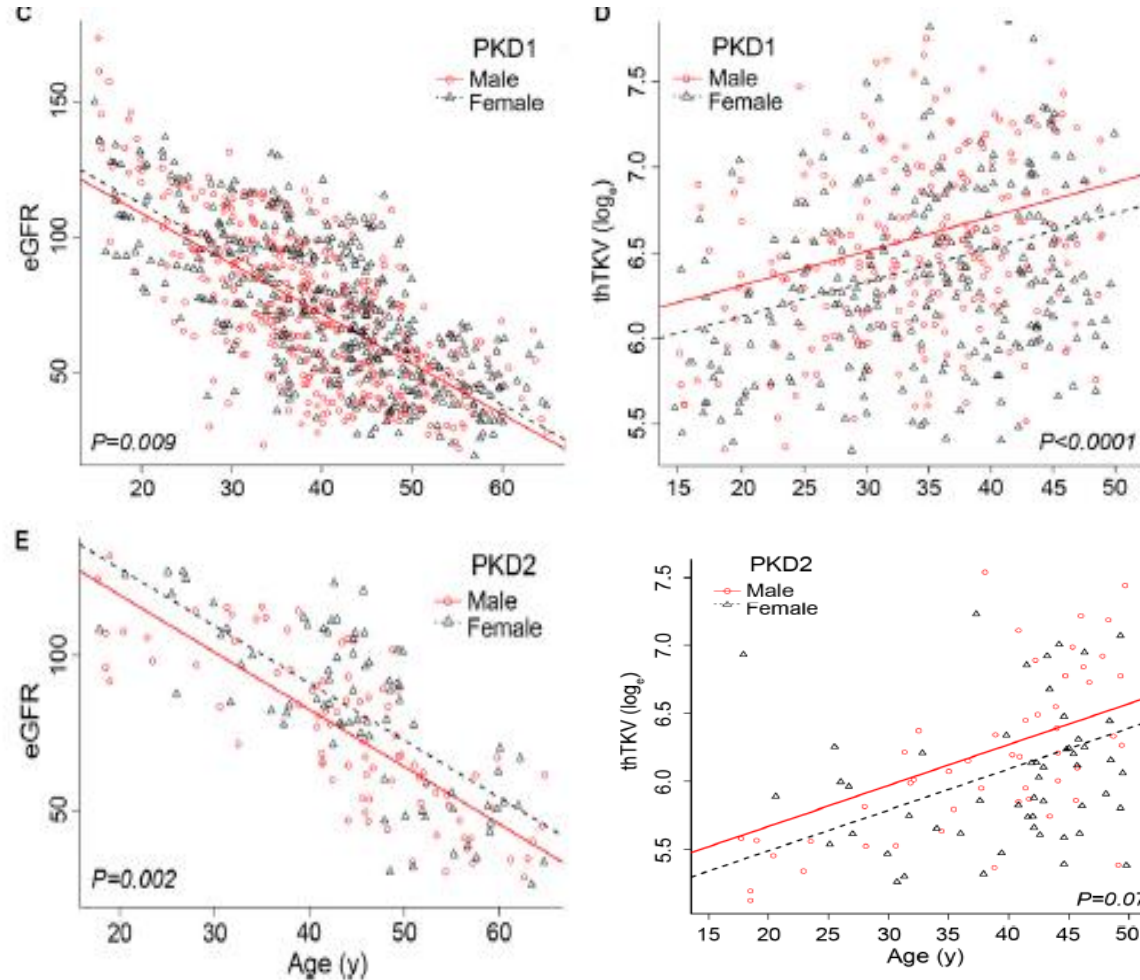


El sexo correlaciona con eGFR (funcional) y htTKV (estructural) población total con PKD

...



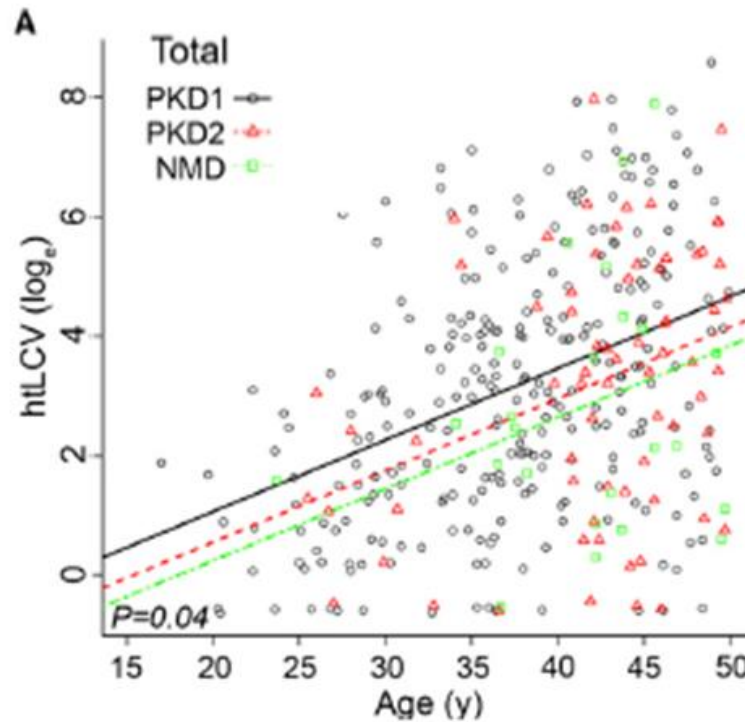
Efectos del sexo sobre el fenotipo de ADPKD



El sexo correlaciona con eGFR (funcional) y htTKV (estructural) población total con PKD como en las poblaciones *PKD1* y *PKD2* siendo los hombres los que padecen la enfermedad de forma más severa.



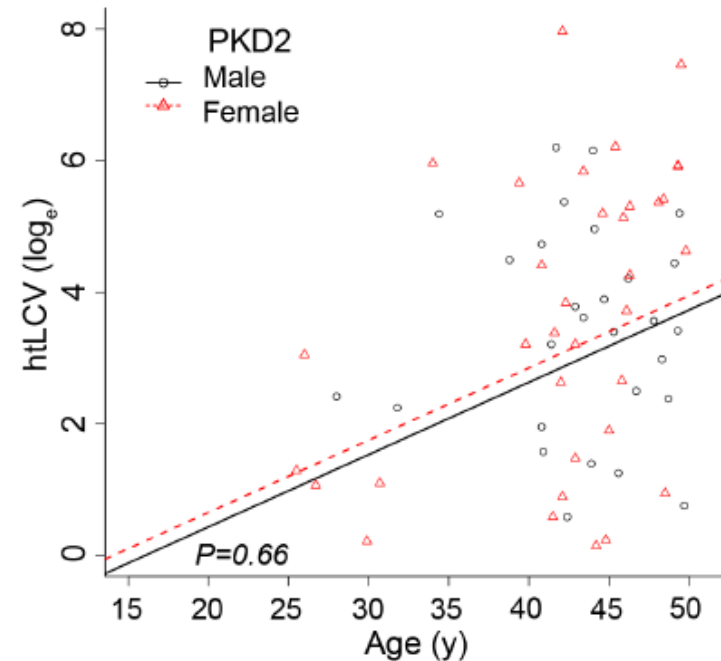
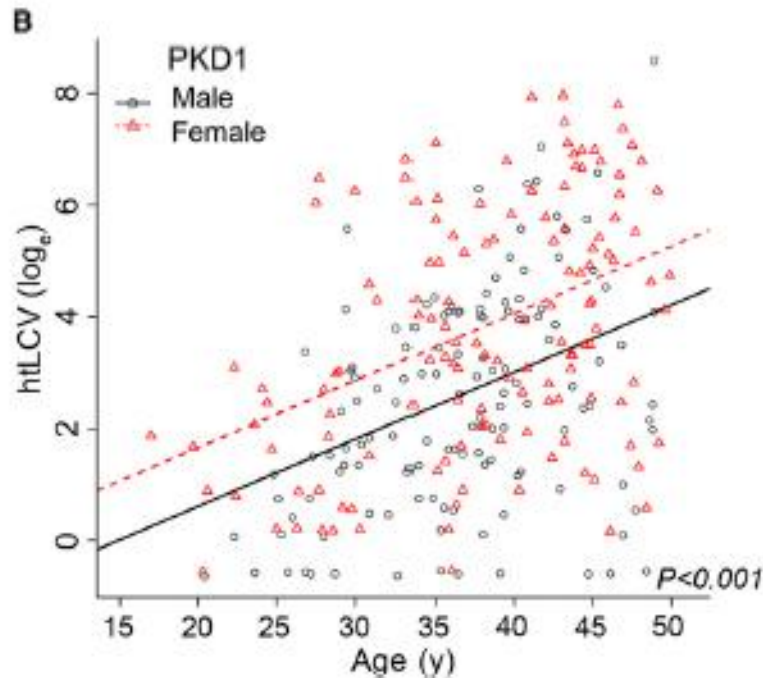
Qué sucede con el fenotipo hepático?



Aparentemente el tipo de mutación no influencia el fenotipo hepático ...



Qué sucede con el fenotipo hepático?



Aparentemente el tipo de mutación no influencia el fenotipo hepático ...

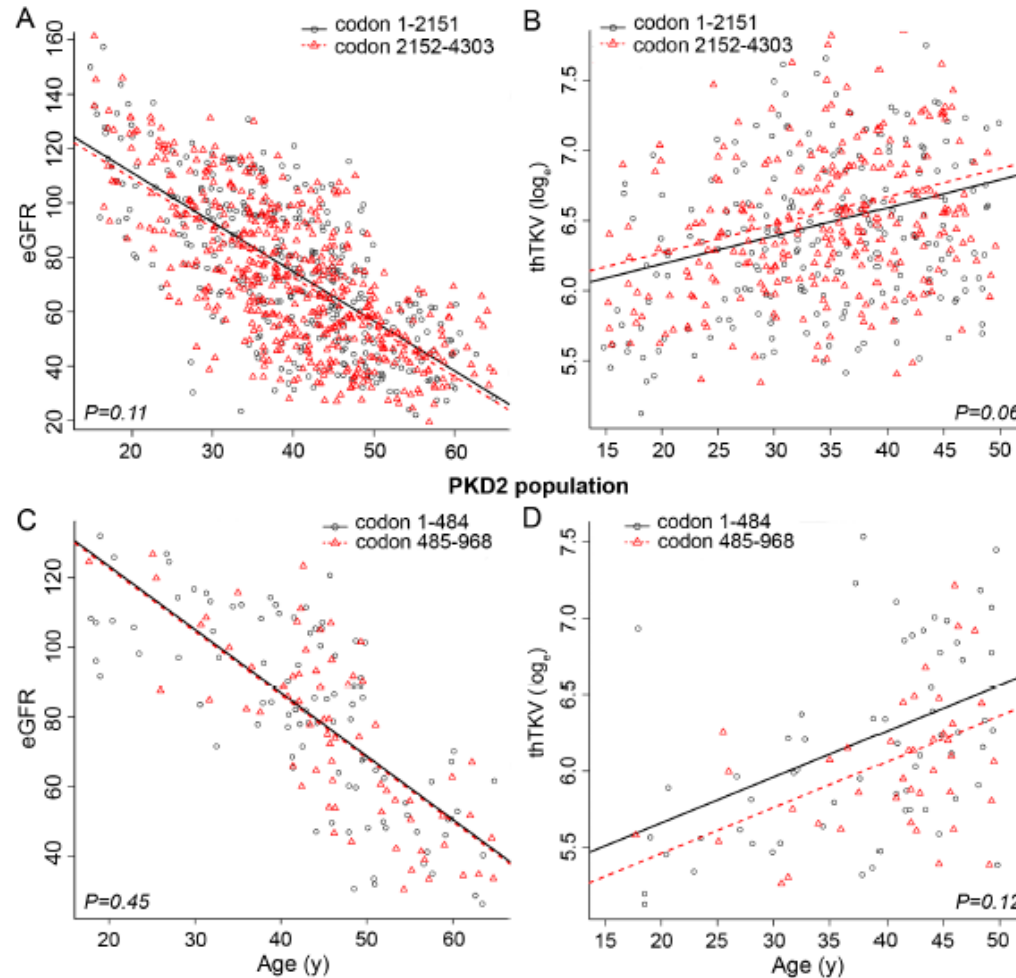
NO ES VERDAD: El sexo y la mutación importa

Mujeres con mutaciones PKD1 se asocian a un fenotipo hepático severo



Importa la posición génica de la mutación?

Supp. Fig. 2



NO, No importa!!!

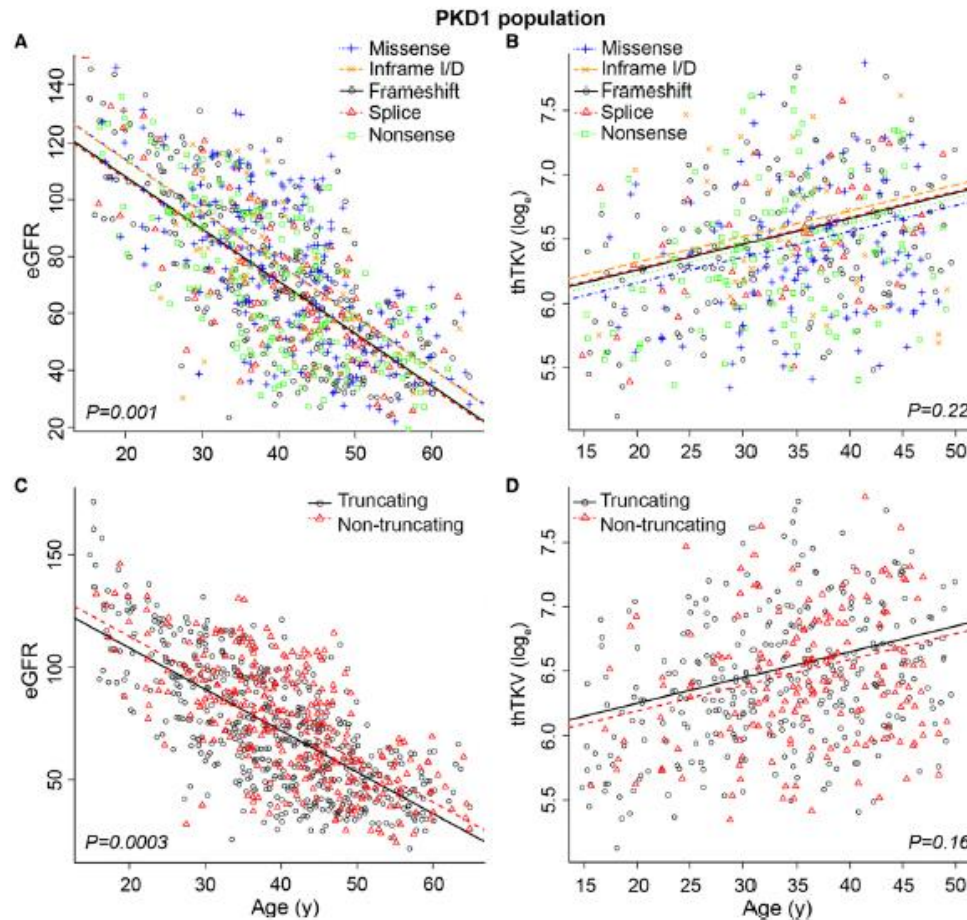


Importa el tipo de mutación en el gen *PKD1*?

<u>MENSAJE</u>	<u>ACG GGC TAG GGT ATG</u> <u>CON SOL MAS LUZ HAY</u>	
CONSERVATIVAS	<u>CON SOL MAS LUZ HA</u> <u>I</u>	SINÓNIMAS
NO-CONSERVATIVAS	<u>CON SOL</u> <u>NAS</u> <u>LUZ HAY</u>	NO-SINÓNIMAS NO-PAT
NO-TRUNCANTES	<u>CON</u> <u>SAL</u> <u>MAS</u> <u>LUZ HAY</u>	NO-SINÓNIMAS PAT
	<u>SOL MAS LUZ HAY</u>	DELECCIONES IN-FRAME
	<u>CON SOL</u> <u>---</u> <u>LUZ HAY</u>	SPLICING
TRUNCANTES	<u>CON SOL</u> <u>x--</u> <u>---</u> <u>---</u>	STOP CODON
	<u>CON</u> <u>UZH AY</u>	SPLICING
	<u>CON OLM ASL UZH AY</u>	FRAMESHIFT (DELECCION)
	<u>CON</u> <u>ESO</u> <u>LMA</u> <u>SLU</u> <u>ZHA</u> <u>Y</u>	FRAMESHIFT (INSERCCION)



Importa el tipo de mutación en el gen *PKD1*?

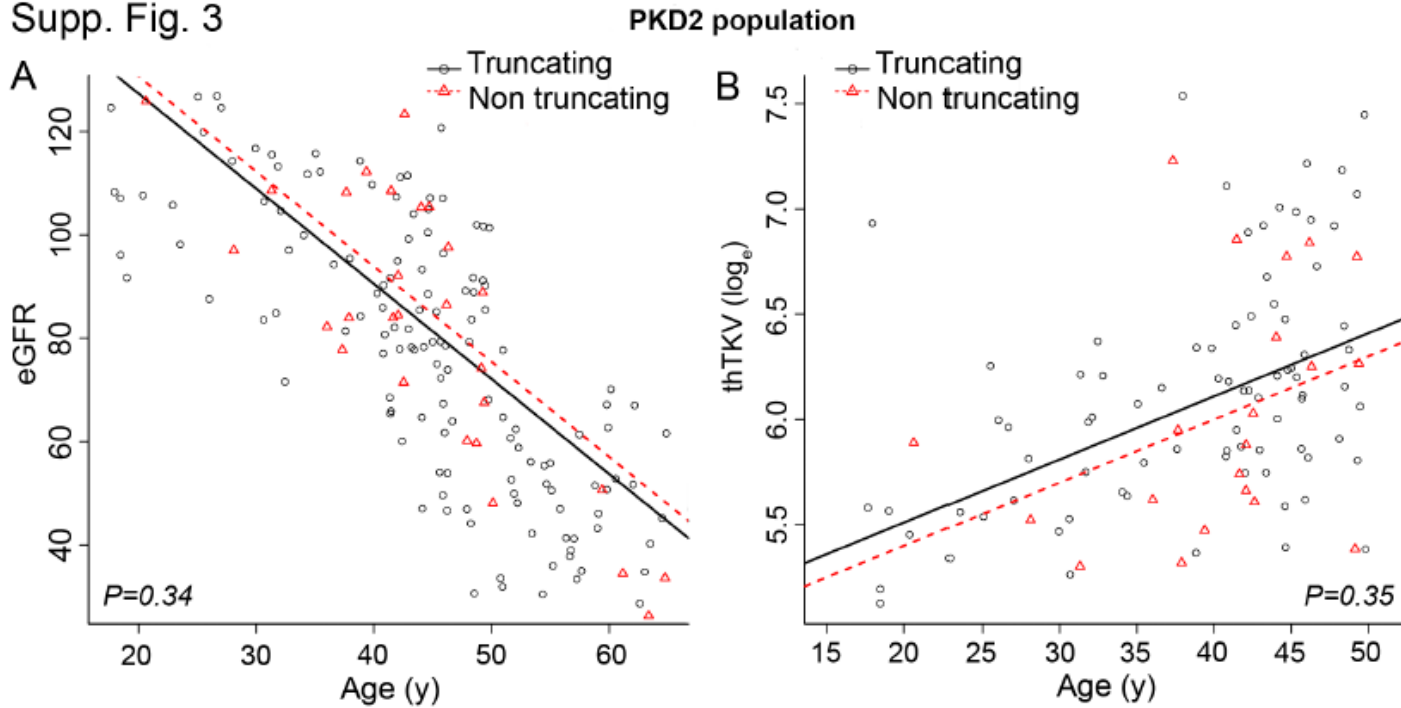


**SI, las mutaciones PKD1 TRUNCANTES (Frameshift, Splice y NonSense)
se asocian con un fenotipo renal más severo**



Importa el tipo de mutación en el gen *PKD2*?

Supp. Fig. 3



... Esto no sucede con las mutaciones en el gen *PKD2*



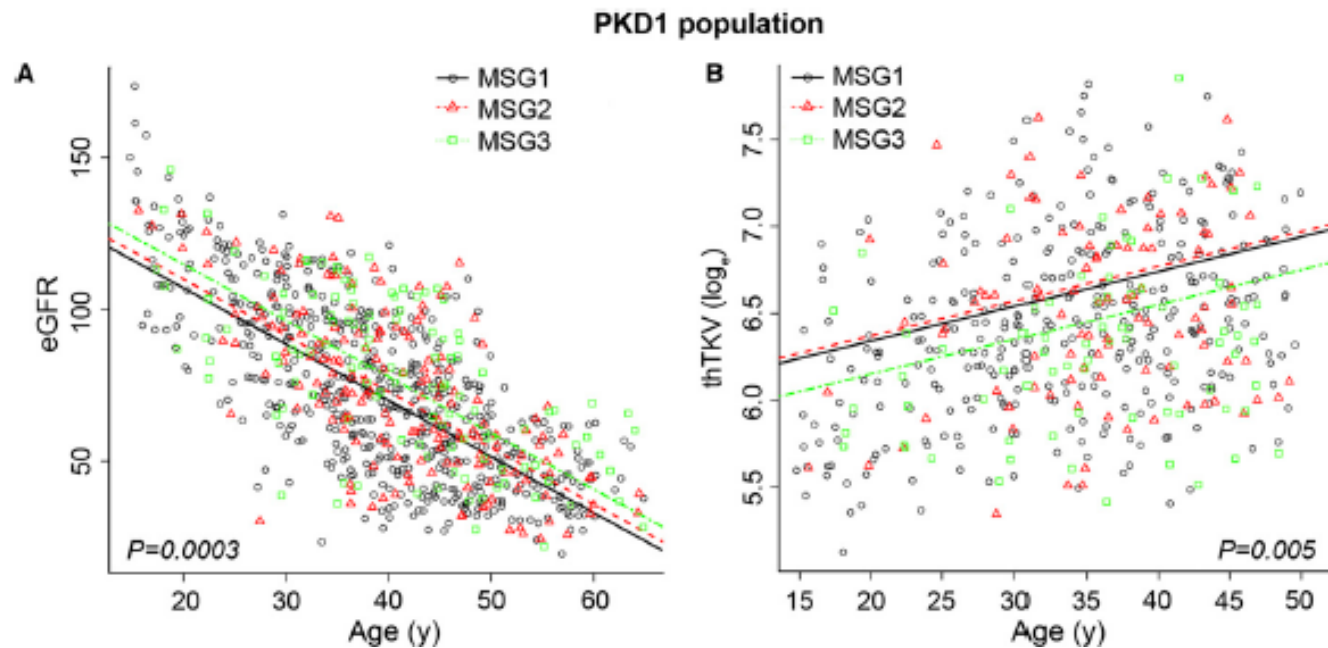
Podemos asociar las mutaciones no-truncantes a un pronóstico de la enfermedad?

Para estimar la penetrancia de las mutaciones de PKD1 no truncantes, los pacientes se dividieron en base a criterios bioinformáticos:

- mutación levemente patogénicas (MSG3)
- mutación predichas como fuertemente patogénicas (MSG2)
- cambios truncantes (MSG1).

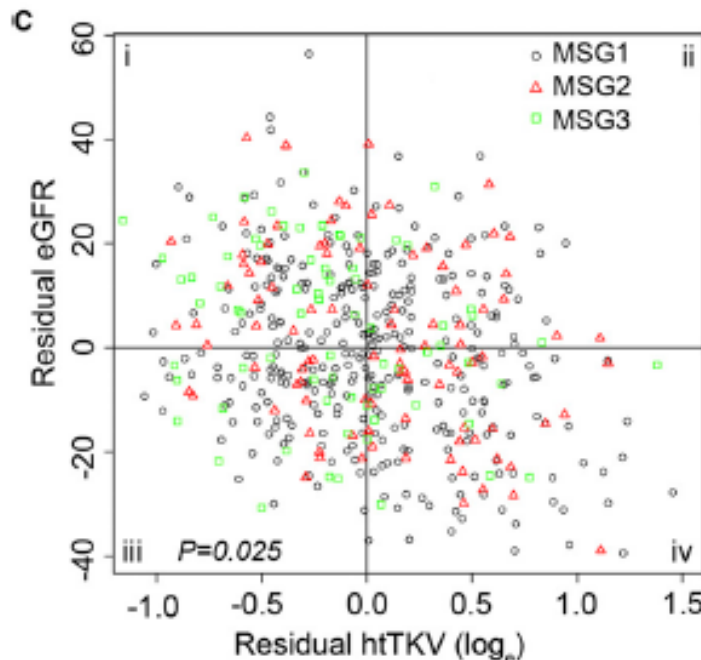


Podemos asociar las mutaciones no-truncantes a un pronóstico de la enfermedad?





Podemos asociar las mutaciones no-truncantes a un pronóstico de la enfermedad?

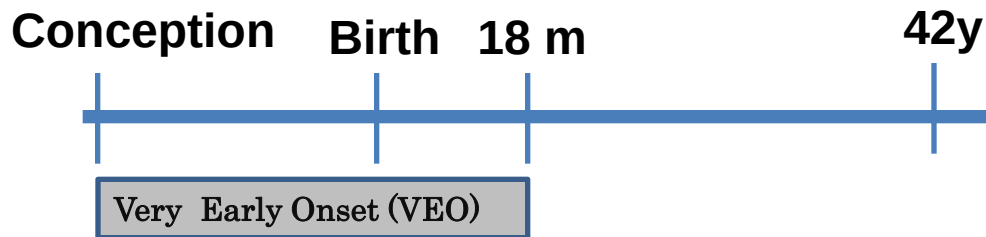
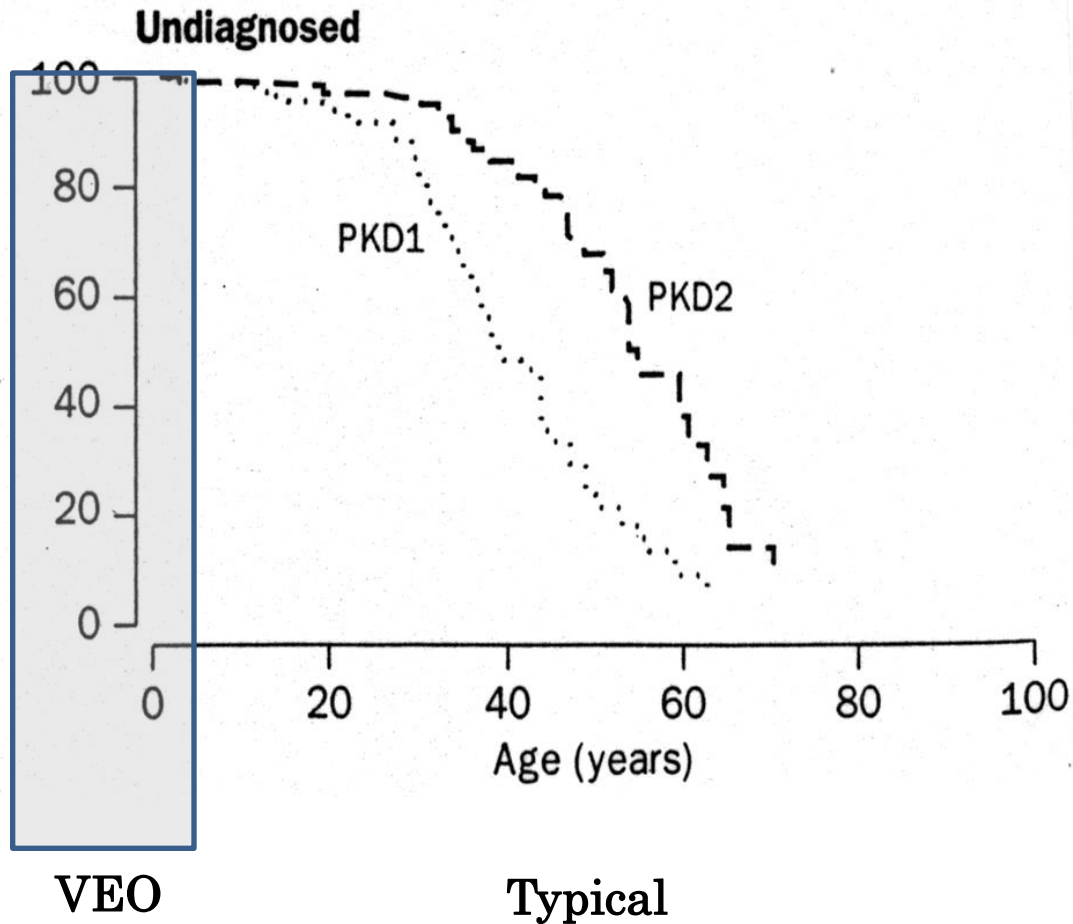


D

Analysis of residual data

Quadrant	Mutation strength group		
	MSG1 (%)	MSG2 (%)	MSG3 (%)
i	80 (57.6)	27 (19.4)	32 (23.0)
ii	72 (69.2)	23 (22.1)	9 (8.7)
iii	82 (70.7)	17 (14.7)	17 (14.7)
iv	95 (66.5)	31 (21.8)	16 (11.3)

- Las MSG3 se asociaban con una enfermedad significativamente más suave, mientras que MSG2 no.
- La comparación de MSGs mostró que aunque la población MSG2 no era diferente de la MSG1, la MSG3 tenía riñones significativamente más pequeños



Interacción génica

1. Hemos observado que la interacción génica (mutaciones en otros genes poliquísticos) acentúan o adelantan la enfermedad

*Human Molecular Genetics, 2007,
doi: 10.1093/hmg/ddm141
Advance Access published on June*

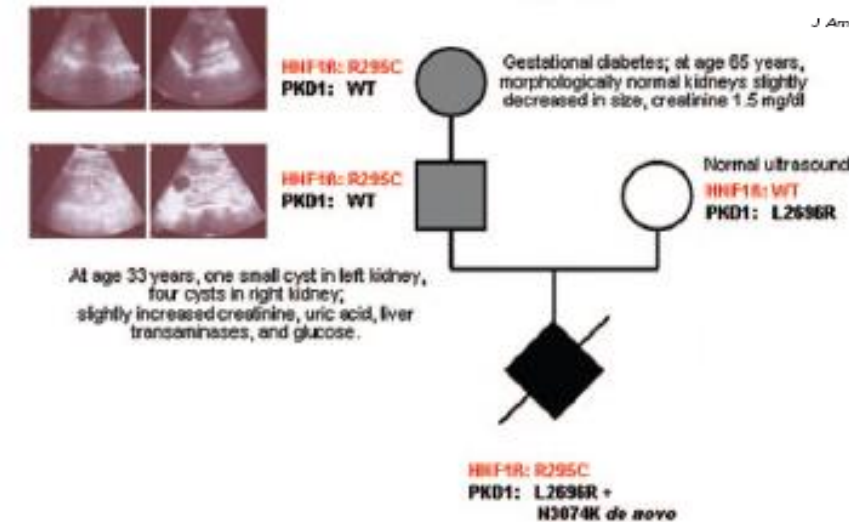
Mutations in Multiple PKD Genes May Explain Early and Severe Polycystic Kidney Disease

Carsten Bergmann,^{*,†} Jennifer von Bothmer,[†] Nadina Ortiz Brühlle,[†] Andreas Venghaus,[†] Valeska Frank,^{*} Henry Fehrenbach,[‡] Tobias Hampel,[‡] Lars Pape,[§] Annegret Buske,^{||} Jon Jonsson,^{||**} Nanette Sarioglu,^{††} Antónia Santos,^{‡‡} Jose Carlos Ferreira,^{‡‡} Jan U. Becker,^{§§} Reinhold Cremer,^{||} Julia Hoefele,^{||†} Marcus R. Benz,^{||†} Lutz T. Weber,^{||†} Reinhard Buettner,^{***} and Klaus Zerres[†]

J Am Soc Nephrol 22: 2047–2056, 2011. doi: 10.1681/ASN.2010101060

Genetic interaction studies link autosomal dominant and recessive polycystic kidney disease in a common pathway

Family B



Antecedentes

- Las **pruebas genéticas** tienen el beneficio de **asegurar un diagnóstico certero y adelantarse a la enfermedad**, y sin embargo la **limitación de un alto coste** como para ser utilizadas en rutina diagnóstica.
- Nefrochus ha solventado esta limitación desarrollado un **test genético eficiente para todas las enfermedades poliquísticas y cuyo coste es reducido**:
 - ***Enfermedad poliquística común** (con los 8 genes más prevalentes)*
 - ***Enfermedad poliquística rara y ultrarara** (72 genes)*
- La aplicación estratégica de este test en una población con enfermedad mendeliana, podría suponer una herramienta de incalculable valor para la prevención de la enfermedad, y un ahorro para el sistema de salud.

PI11/00690, ISCIII-AES2011-

PI14/00148, ISCIII-AES2014-

Propuesta

- Establecer un **modelo de estrategia poblacional (estudio genético en cascada) coordinada** entre los hospitales de referencia de **todas las áreas sanitarias de la comunidad autónoma de Galicia**
- **Facilitar la identificación, registro y diagnóstico genético de las familias con enfermedad poliquística renal**
- Mejor **conocimiento** de la enfermedad y un *mejor seguimiento de nuestros pacientes*
- *Mínimo coste.*

HIPÓTESIS

En primer lugar, Siguiendo una acción estratégica coordinada de prevención entre los hospitales de referencia de Galicia:

- Jefes de Servicio de nefrología,
- Registro Gallego de Enfermedades Renales,
- la Sociedad Gallega de Nefrología,
- Laboratorio de Genética Renal de Santiago,
- ANASBABI Ciliopatías (Asociación Española de Pacientes con Ciliopatía)

Seremos capaces de **establecer un registro de familias gallegas con Poliquistosis Renal (Autosómica Dominante, Autosómica Recesiva y formas Atípicas)** que recoja el árbol genealógico de cada familia (con individuos afectados y sanos), junto con los datos clínicos relevantes de la enfermedad renal y extrarenal.

HIPÓTESIS

En segundo lugar, dado que un gran porcentaje de familias Gallegas ya han sido estudiadas genéticamente por el Laboratorio de Nefrología de Santiago (81%, 3820 pacientes), deberíamos ser capaces de:

Disease	1/	Worldwide	Spain	ASGalicia	% PKD-Galicia
ADPKD (85%: PKD1; 15% PKD2)*	1000	7.000.000	47.000	4.580	73%
ARPKD (disease)*	10000	700.000	4.700	458	7%
TSC (80%: TSC2, 20% TSC1)*	6000	1.166.667	7.833	763	12%
Renal cysts and diabetes syndrome	UNKNOWN			0	0%
Joubert syndrome	100000	70.000	470	46	1%
Bardet-Biedl syndrome	125000	56.000	376	37	1%
Senior-Loken syndrome	1000000	7.000	47	5	0%
Oral-facial-digital syndrome	83333	84	564	55	1%
Jeune syndrome	500000	14.000		0	0%
Meckel syndrome	25000	280.000	1.880	183	3%
Polycystic kidney liver disease	UNKNOWN			0	0%
Medular Cystic Kidney disease	95238	73.500	494	48	1%
Nephronophthisis	50000	140.000	940	92	1%
Jeune Asphyxiating thoracic dystrophy	500000	14.000	94	9	0%
Short rib-polydactyly syndrome	UNKNOWN			0	0%
TOTAL		9.521.251	64.398	6.275	
ARPKD (carrier)*	70	100000000	671490	65434,55745	10%

HIPÓTESIS

En segundo lugar, dado que un gran porcentaje de familias Gallegas ya han sido estudiadas genéticamente por el Laboratorio de Nefrología de Santiago (81%, 3820 pacientes), deberíamos ser capaces de:

- **identificar y analizar genéticamente la práctica totalidad de la población con Poliquistosis Renal de Galicia**
- **descubrir nuevos genes asociados a poliquistosis renal en aquellas familias que no se identificó mutaciones en los genes conocidos.**
- **Establecer una correlación genotipo/fenotipo en los individuos genotipados, que ayude al entendimiento de la variabilidad fenotípica inter- e intrafamiliar, de las manifestaciones extrarenales**
- **base de datos de mutaciones y variantes génicas identificadas mundialmente que junto con las identificadas en la población gallega nos ayude a establecer un score patogénico mutacional.**

HIPÓTESIS

Por último, Galicia debería estar en disposición de coordinar un **mejor seguimiento, prevención y posible tratamiento de enfermos** poliquísticos, y establecer una estrategia de consejo genético pre-implantacional que **disminuya dramáticamente la incidencia poblacional de la enfermedad minimizando en impacto económico en el sistema de salud.**

Composición

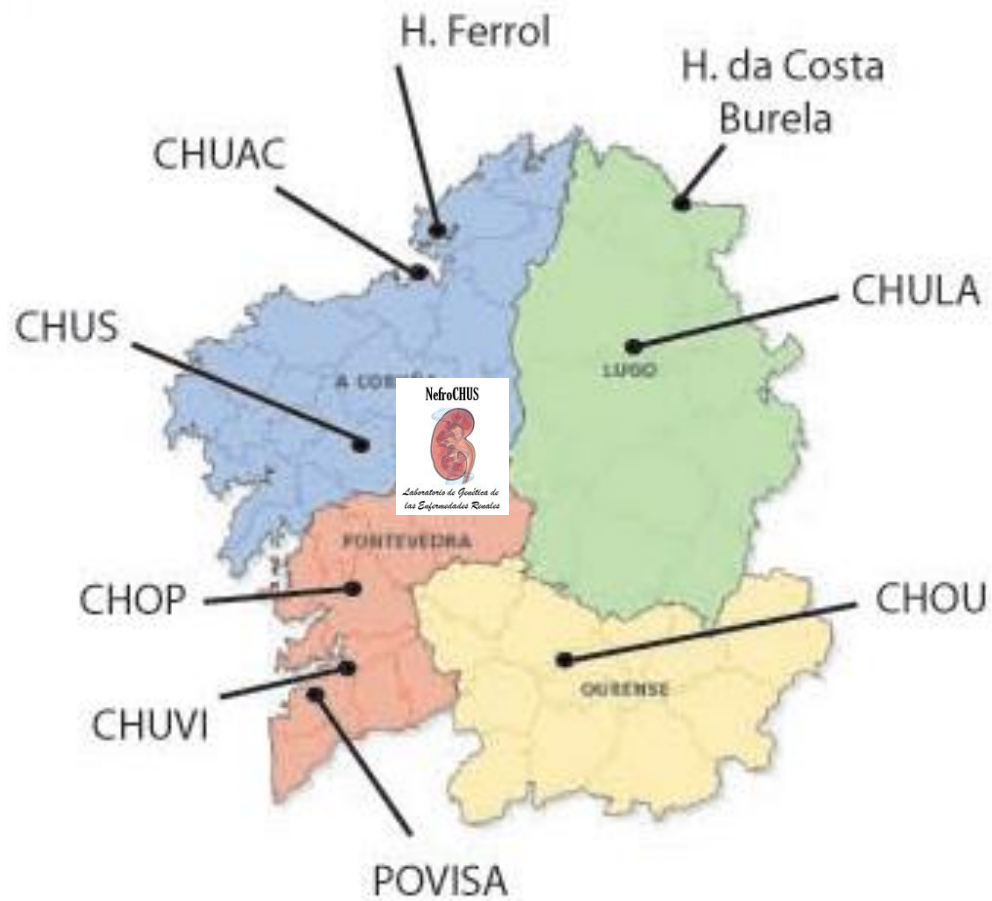
DATOS DEL PROYECTO	
Duración en años	3
Número total de investigadores	15
¿Ha presentado este proyecto a una convocatoria AES anterior?	NO
¿Es un investigador con actividad asistencial?	Sí
Tipo de Proyecto	Multicéntrico con un centro beneficiario
Nombre coordinador	
Centro del coordinador	
Localidad del coordinador	
Dirección de correo electrónico a efectos de comunicaciones	Natalia.Vazquez.Lopez@sergas.es
Área temática	1.2. Predicc., diagnóst. y seguim. de enfermedades.
Área de evaluación de la ANEP	Biomedicina
Comisión de Evaluación	Enfermedades crónicas, respiratorias, inflamatorias y nefrológicas

Composición

CENTRO SOLICITANTE Y BENEFICIARIO	
Código	1500
Nombre del Centro	FUNDACION RAMON DOMINGUEZ
CIF	G15796683
Representante legal	MARIA JESUS GOMEZ-REINO GARRIDO

CENTRO DE REALIZACIÓN DEL PROYECTO	
Código	2443
Nombre del Centro	INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (IDIS)

Equipo



Equipo de Investigación

INVESTIGADOR

PABLO BOUZA PIÑEIRO

JESUS CALVIÑO VARELA

LUZ MARIA CUIÑA BARJA

CANDIDO DIAZ RODRIGUEZ

JOSE MARIA LAMAS BARREIRO

ALFONSO OTERO GONZALEZ

BEATRIZ PAZOS ARIAS

MIGUEL PEREZ FONTAN

ANGEL ALONSO HERNANDEZ

FERNANDA ARROJO ALONSO

SECUNDINO CIGARRAN GULDRIS

ANA MARIA BARCIA DE LA IGLESIA

MIGUEL A GARCIA GONZALEZ

MARINA GARCIA VIDAL

OLAYA LAMAS GONZALEZ

PATRICIA REGUEIRO CASUSO

LISBETH SOUSA SILVA

MARTA DURAN BELOSO

CENTRO

Hospital Arquitecto Marcide

Complexo Hospitalario Universitario Lucus Augusti

Complexo Hospitalario de Pontevedra

Complexo Hospitalario Universitario de Santiago

Complexo Hospitalario Universitario de Vigo

Complexo Hospitalario Universitario de Ourense

Hospital de Povisa

Sociedad Gallega de Nefrología

Hospital Clínico Universitario de la Coruña

Hospital Arquitecto Marcide

Nefrología Hospital Costa de Burela

NefroCHUS

NefroCHUS

NefroCHUS

NefroCHUS

NefroCHUS

NefroCHUS

Complexo Hospitalario Universitario de Santiago

Objetivo 2019

1) Establecimiento del Registro Gallego de Enfermedad Poliquística (ReGEP).

- a) Creación de un flujo de trabajo coordinado por la **Sociedad Gallega de Nefrología** que comience en los **hospitales de referencia de Galicia**, la recepción de muestras, recogida de datos y creación del registro sea realizado por el **Laboratorio de Santiago** y cuyo **centro neurálgico sea el Registro Gallego de Enfermedades Renales** (Xunta de Galicia, Servicio Gallego de Salud, SERGAS)
- b) **Establecimiento de una seroteca y una base de datos con árboles genealógicos** asociados a los registros clínicos y genéticos identificados ya por el Laboratorio de Nefrología de Santiago que sirva de germen estratégico para la inclusión y asociación familiar de nuevos pacientes, y sea **compatible con** la historia electrónica del SERGAS (**IANUS**). Permitirá que los hospitales de Galicia y el Registro Gallego de Enfermedades renales tengan información de los pacientes en tiempo real.

**HEALTH INNOVATION
I INTERNATIONAL MEETING**

Santiago de Compostela, April 28th and 29th 2014



Proyecto PRIS.

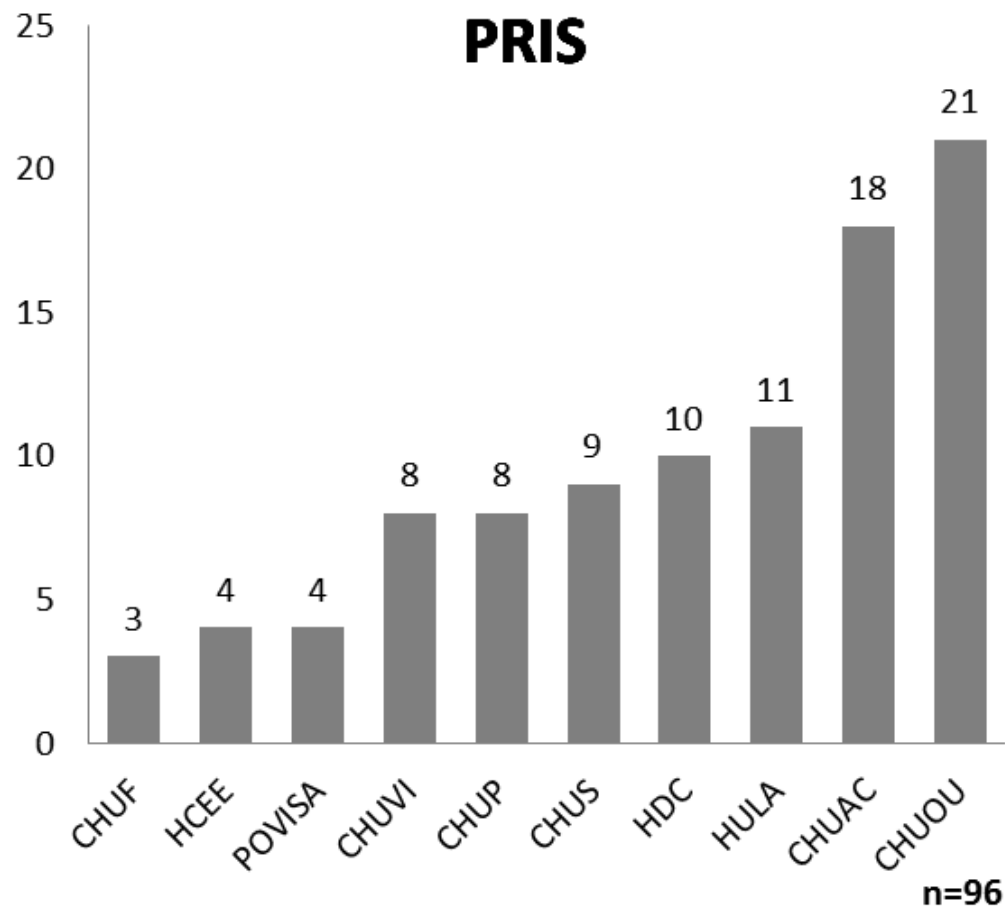
**Programa de desarrollo pre-comercial de los
resultados de investigación del Sistema
Público de Salud de Galicia**

Miguel A García-González

Group of Genetics and Developmental Biology of Renal Diseases

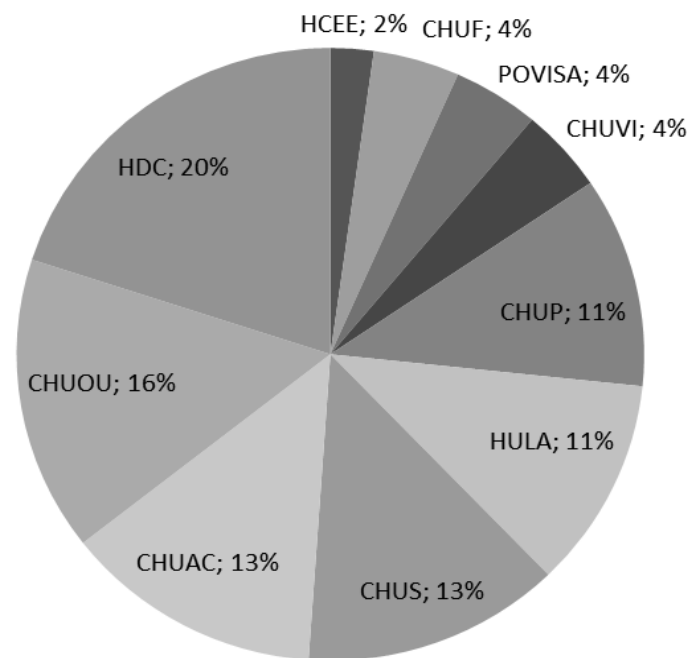
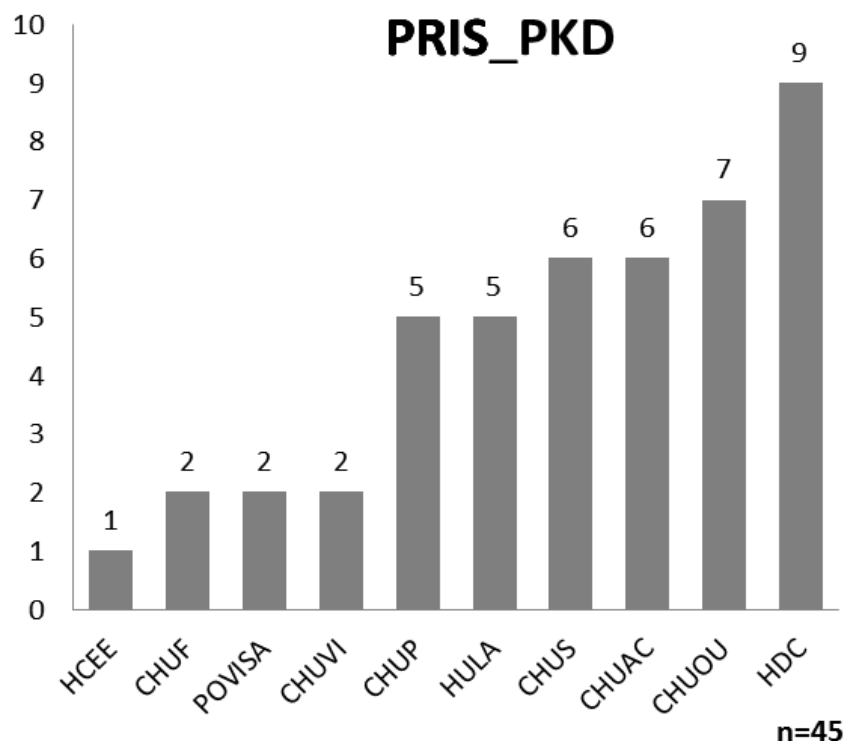
Cómo va el reclutamiento?

Proyecto PRIS: 1 Agosto-30 Septiembre 2015



Cómo va el reclutamiento?

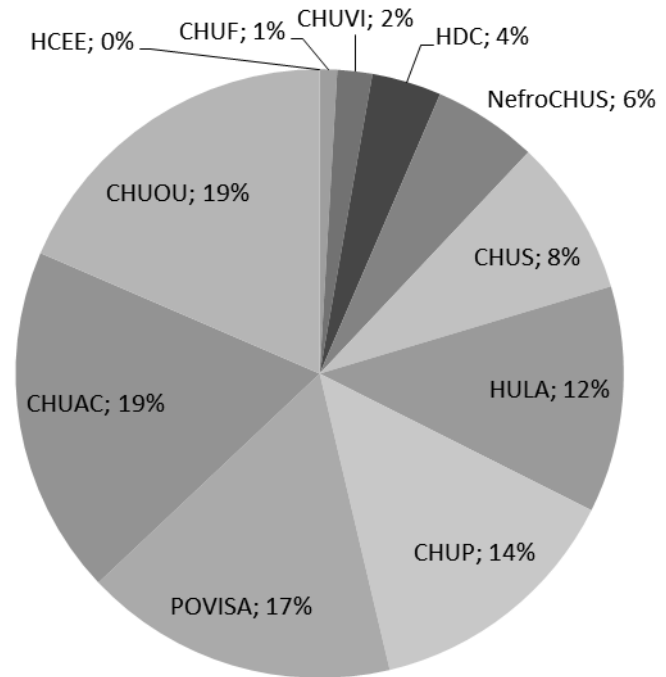
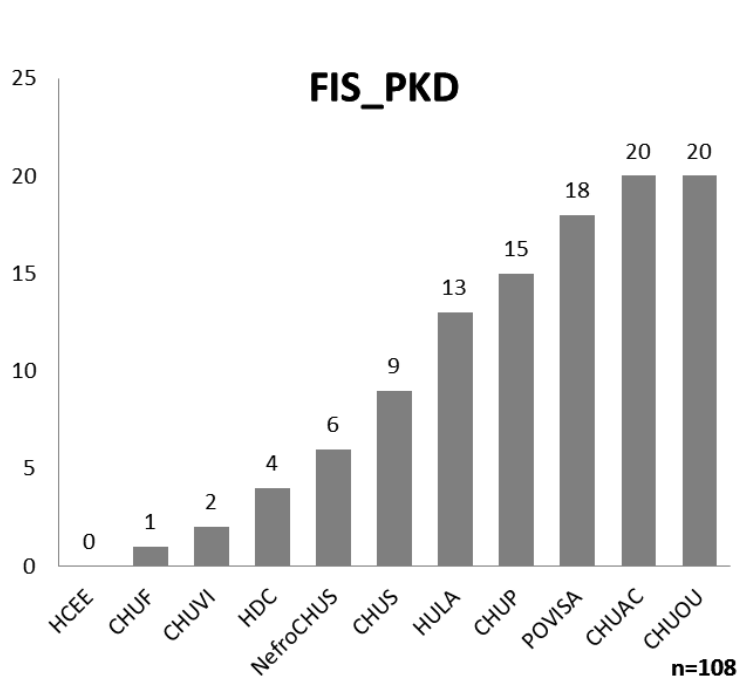
Proyecto PRIS: 1 Agosto-30 Septiembre 2015



Cómo va el reclutamiento?

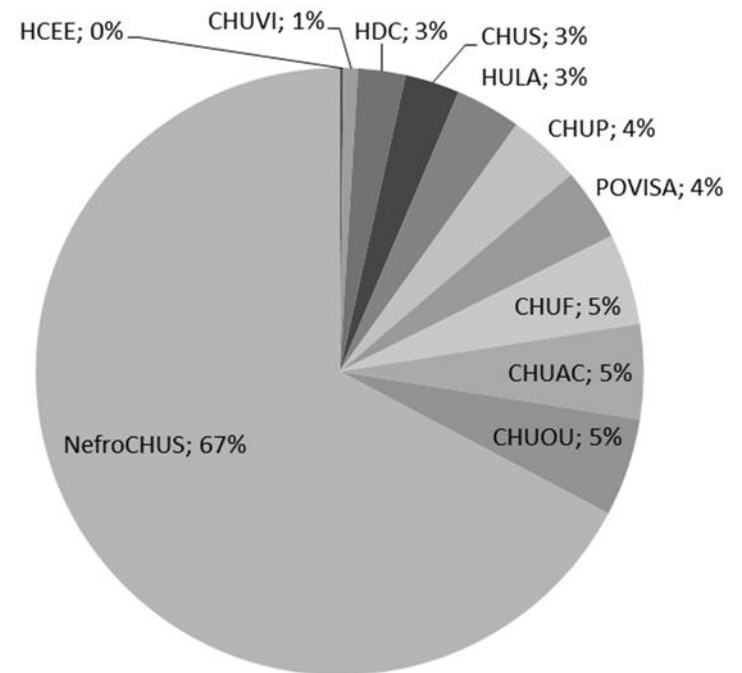
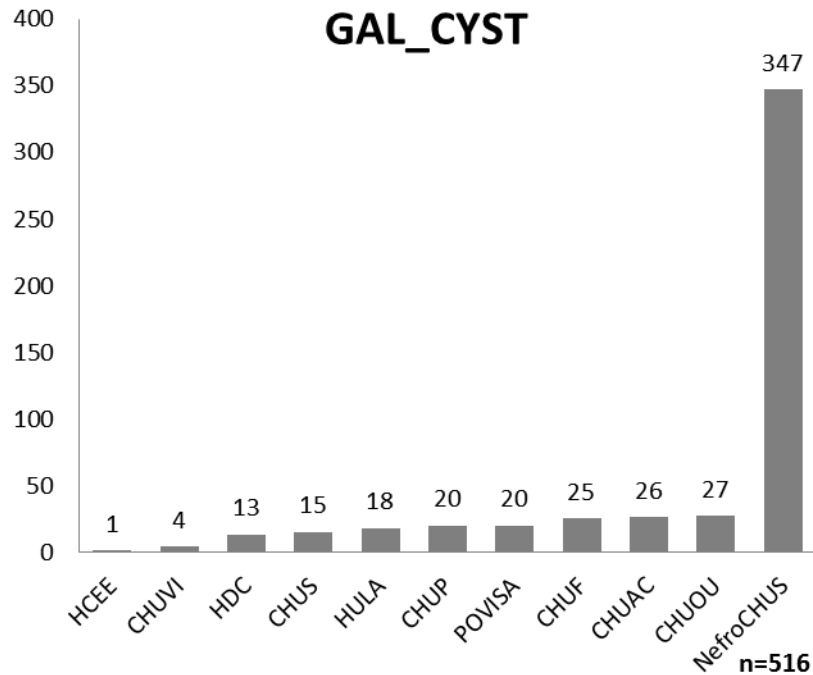
Proyecto PRIS: 1 Agosto-30 Septiembre 2015

Proyecto FIS: 1 Enero 2016 -1 Enero 2018

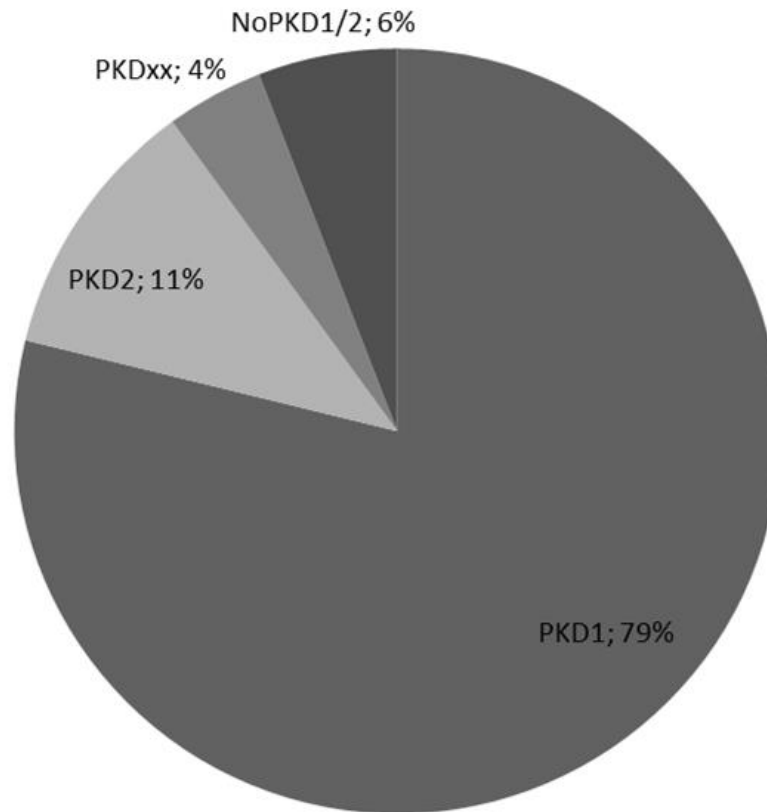


Cómo va el reclutamiento?

GAL_CYST (¿?)



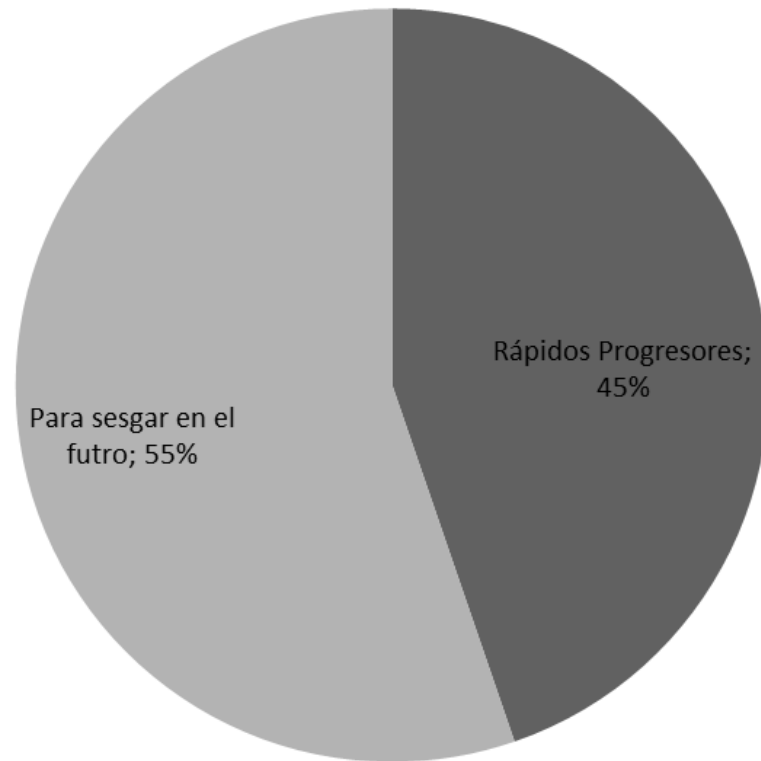
Diagnostico Genético Cohorte GAL_CYST



Mutaciones en el gen PKD1 son mayoritariamente responsables de la PKD Gallega

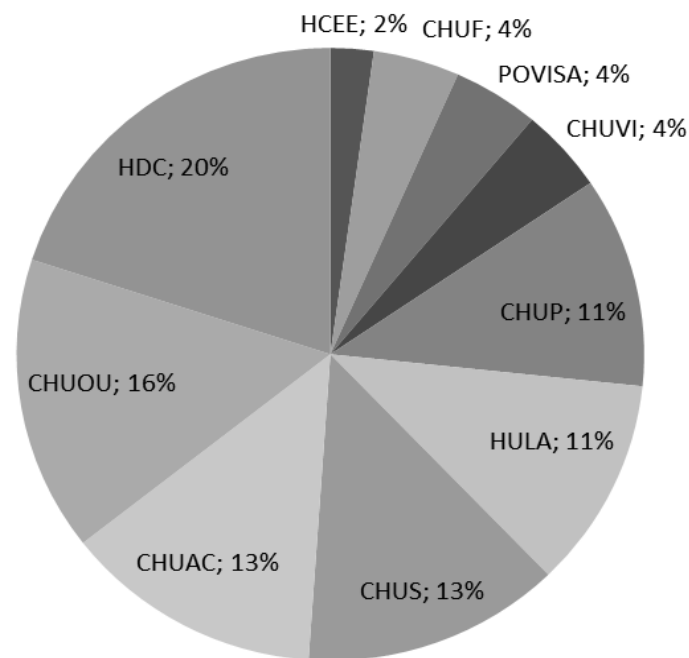
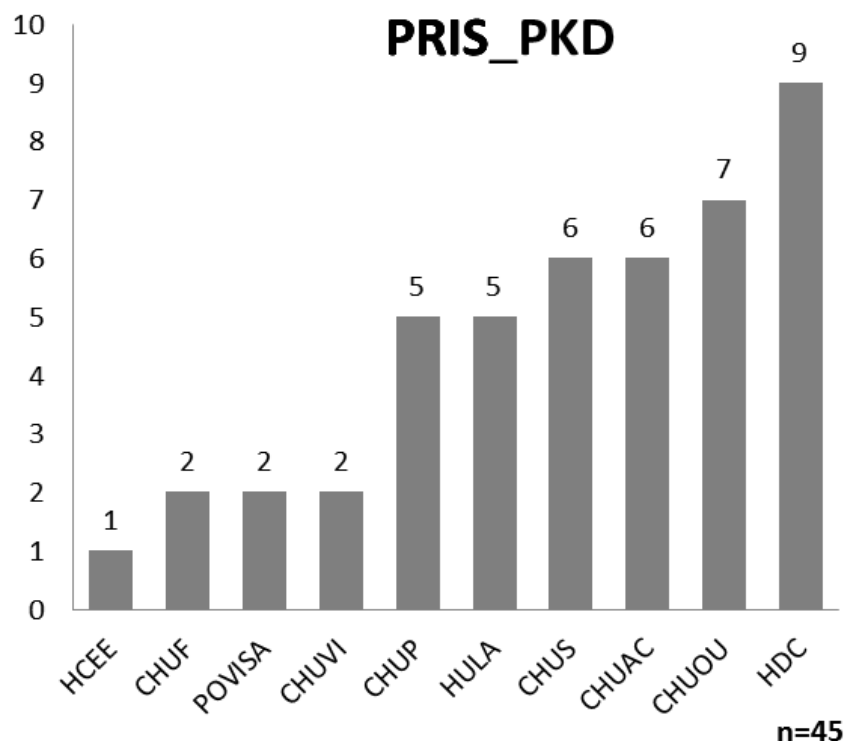
Diagnostico Genético Cohorte GAL_CYST

¿Cuántos rápidos progresores?



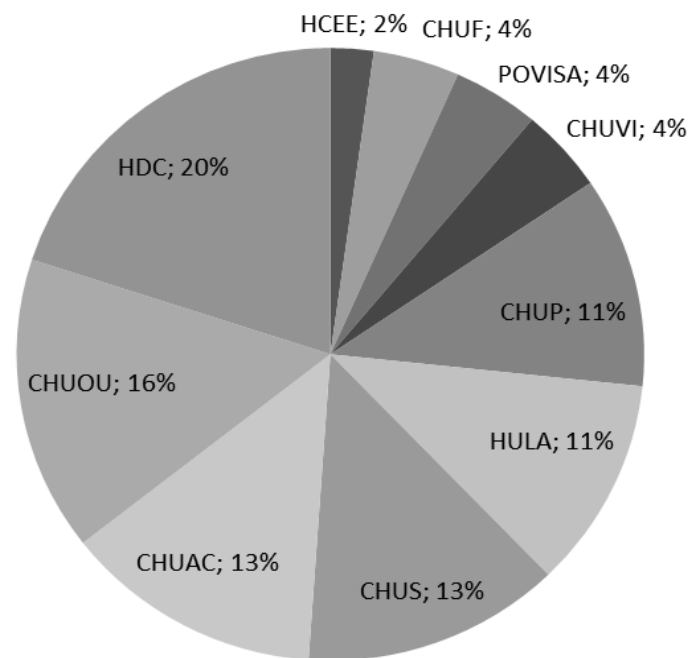
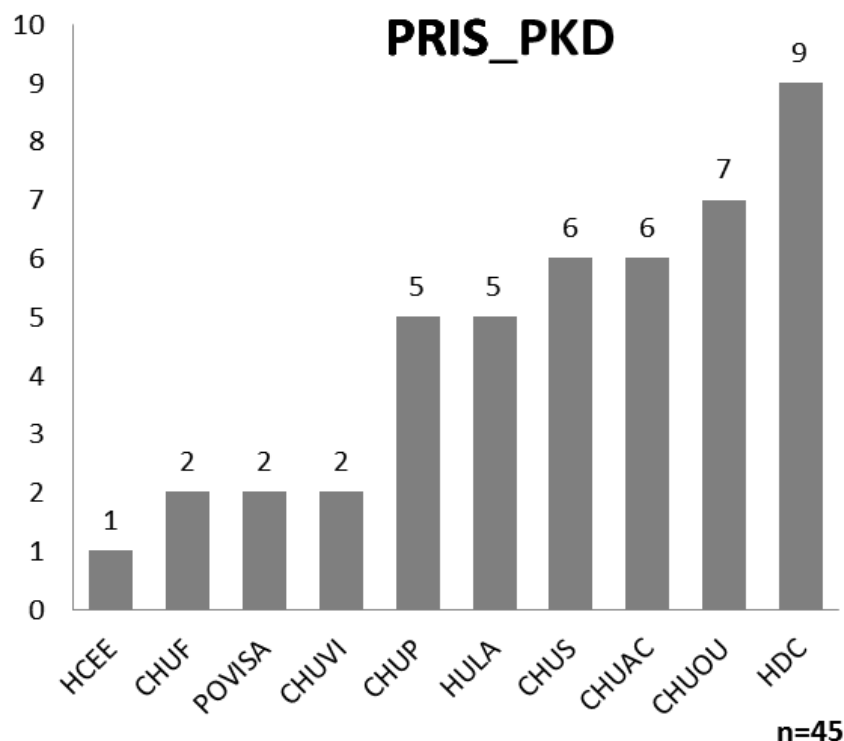
Cómo va el reclutamiento?

Proyecto PRIS: 1 Agosto-30 Septiembre 2015



Cómo va el reclutamiento?

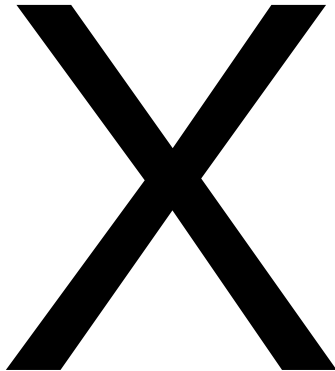
Proyecto PRIS: 1 Agosto-30 Septiembre 2015



Próximos Hitos dentro del proyecto

- Seguimos reclutando Familias (hasta 1/1/2018)
- **Seguimos realizando diagnósticos genéticos**
- **1/1/2017 (Primera anualidad):**
 - Entrega de diagnósticos a los investigadores del proyecto ????
 - Fenotipado de Pacientes 2016
- **1/1/2018 (Primera anualidad): entrega de diagnósticos a los investigadores del proyecto.**
 - Entrega de diagnósticos a los investigadores del proyecto ????
 - Fenotipado de Pacientes 2017
 - Implementación de resultados en IANUS
- **1/1/2019 Cierre de proyecto:**
 - Memoria a los investigadores
 - Entrega de la Base de Datos al Registro Gallego de Enfermedades Renales (SERGAS)

GAL_CYST Group



Instituto de Investigación Sanitaria
SANTIAGO DE COMPOSTELA



Group of Genetics and Developmental Biology of Renal Diseases



2014

Laboratorio de Nefrología (Dr. Garcia-Gonzalez)
Servicio de Nefrología del CHUS (Dr. Cándido Díaz)

