



Acción Estratégica en Galicia para la Poliquistosis Renal. actualización año 3

Dr. Miguel A. García-González

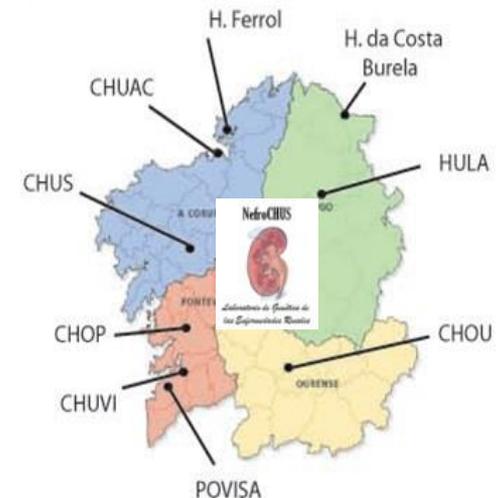
Jefe de Laboratorio NefroChus (IDIS)- Adjunto de Genética Molecular (FPGMX)



Equipo

Consorcio Gallego para la Poliquistosis *GAL-CIST*

INVESTIGADOR	CENTRO
PABLO BOUZA PIÑEIRO	Hospital Arquitecto Marcide
JESUS CALVIÑO VARELA	Complejo Hospitalario Universitario Lucus Augusti
LUZ MARIA CUIÑA BARJA	Complejo Hospitalario de Pontevedra
CANDIDO DIAZ RODRIGUEZ	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
JOSE MARIA LAMAS BARREIRO	Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
ALFONSO OTERO GONZALEZ	Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
BEATRIZ PAZOS ARIAS	Hospital de Povisa
MIGUEL PEREZ FONTAN	Sociedad Gallega de Nefrología
ANGEL ALONSO HERNANDEZ	Hospital Clínico Universitario de la Coruña
SECUNDINO CIGARRAN GULDRIS	Nefrología Hospital da Costa de Burela
Miguel Ángel García González	NefroChus
Lara Besada Cerecedo	NefroChus
Ana Barcia de la Iglesia	NefroChus
María García Murias	NefroChus
Alba María García Enriquez	NefroChus
Carmen Vázquez	CHUS
Nisrine Arhda	CHUS

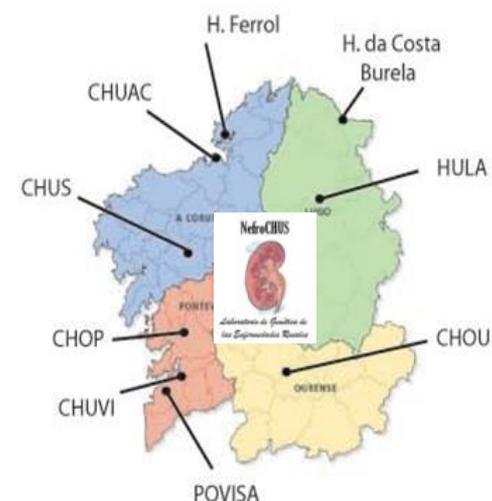




Equipo

Consortio Gallego para la Poliquistosis *GAL-CIST*

INVESTIGADOR	CENTRO	INVESTIGADOR	CENTRO
Dra. Díaz Mareque	CHUOU	Dra. María Porto	CHUS
Dra. González Tabares	HULA	Dr. Manuel Fidalgo	CHUS
Dr. Peláez Pérez	CHUP	Dra. Cillero Rego	HULA
Dr. Tresancos Fernández	CHUAC	Dra. Moreiras/Dr. Reparaz	CHUVI
Dra. Arrojo Alonso	CHUF	Dra. Millán Díaz	HULA
Dr. López Muñiz	CHUAC	Dra. Adeva Andani	CHUAC
Dra. Rodríguez-Carmona	CHUAC	Dra. Azcarate Ramírez	CHUVI
Dra. Cabana Carcasi	POVISA	Dra. Rodríguez Goyanes	CHUVI
Dra. Castro Villanova	CHUP	Dra. Santana	CHUVI
Dra. Samprón Rodríguez	POVISA	Dra. Castro López	CHUP
Dr. Tresancos/Dr. Bolaños	CHUAC	Dra. Clara Gil	CHUOU
Dr. Fernández Fleming	CHUVI	Dra. Teresa	CHUAC
Dra. Tamara Ferreiro	CHUAC	Dr. Pérez Pérez	CHUVI
Dra. Delfina Yetman	VITHAS (H. Fátima)	Dra. Hernansanz	CHUVI
Dr. Santos Nores	CHUP	Dra. Feijoo Piñeiro	CHUP
Dra. García Rodríguez	CHUF	Dr. Iglesias Forneiro	CHUOU
Dra. Vello	POVISA	Dra. González Piñeiro	CHUP
Dr. Reparaz Andrade	CHUVI	Dra. Berta Rodríguez	CHUAC
Dra. Conde Rivera	CHUP	Dra. Montserrat Rodríguez	CHUAC





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.*



Objetivos

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

a) Recepción de las muestras y recogida de datos para el establecimiento de una seroteca y una base de datos con los árboles genealógicos asociados a los registros clínicos y genéticos identificados ya por el Laboratorio de Nefrología de Santiago que sirve de germen estratégico para la inclusión y asociación familiar de nuevos pacientes.

2) Diagnóstico genético de la población gallega con Poliquistosis Renal.

a) Realización del test genético en individuos probando de familias sin diagnóstico genético conocido y análisis genético en cascada (método Sanger, más económico) al resto de miembros de la familia.

b) Estudio de correlación genotipo/fenotipo con el fin de predecir la severidad de la enfermedad renal o la posible aparición de manifestaciones extrarrenales (poliquistosis hepática, poliquistosis pancreática, aneurismas, disección aórtica, hernias inguinales, retraso en el crecimiento,...) inusualmente asociadas con la enfermedad.



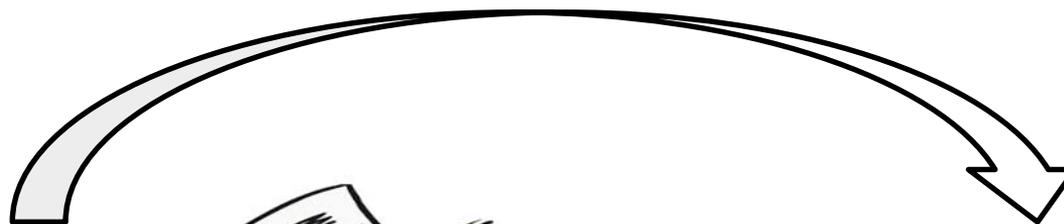
Criteria

Inclusion of patients within the Project

- Patient undergoing testing with family history of one or more affected individuals in the family.
- Submission of two EDTA tubes from the patient undergoing testing.
- Complete genealogical trees of the maximum generations with names and surnames of each member of the family affected and not affected.
- Informed consent signed.



Criteria



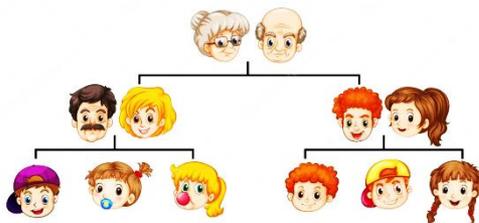
Consulta Nefro



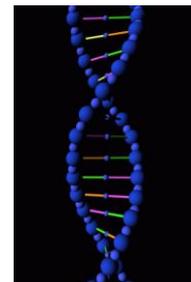
Sangre



Consentimiento



Arbol Genealógico



NefroCHUS



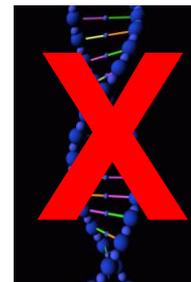
Criteria



Consulta Nefro



Sangre



NefroCHUS

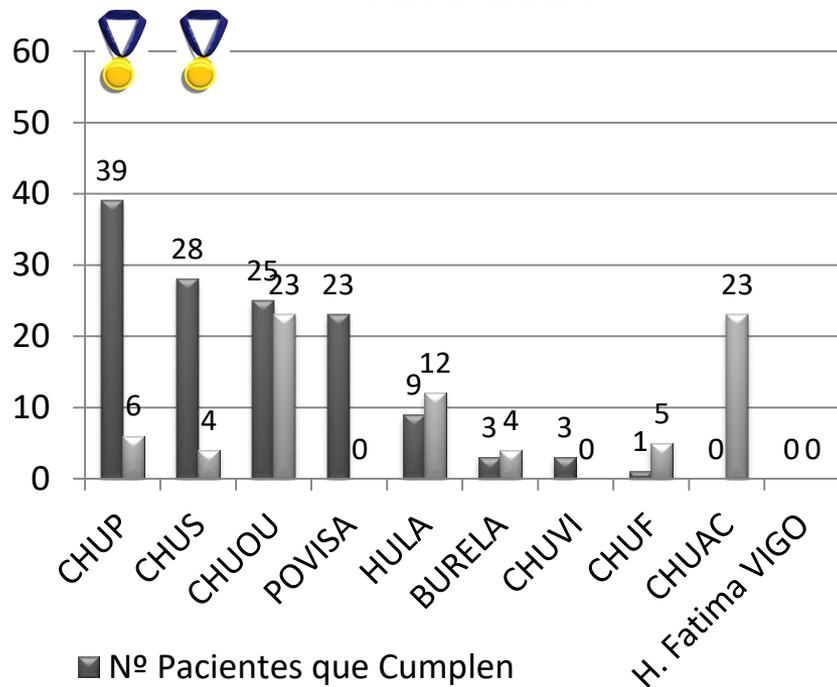
Aviso de incumplimiento de criterios de inclusión (email/tlf)



Criterios

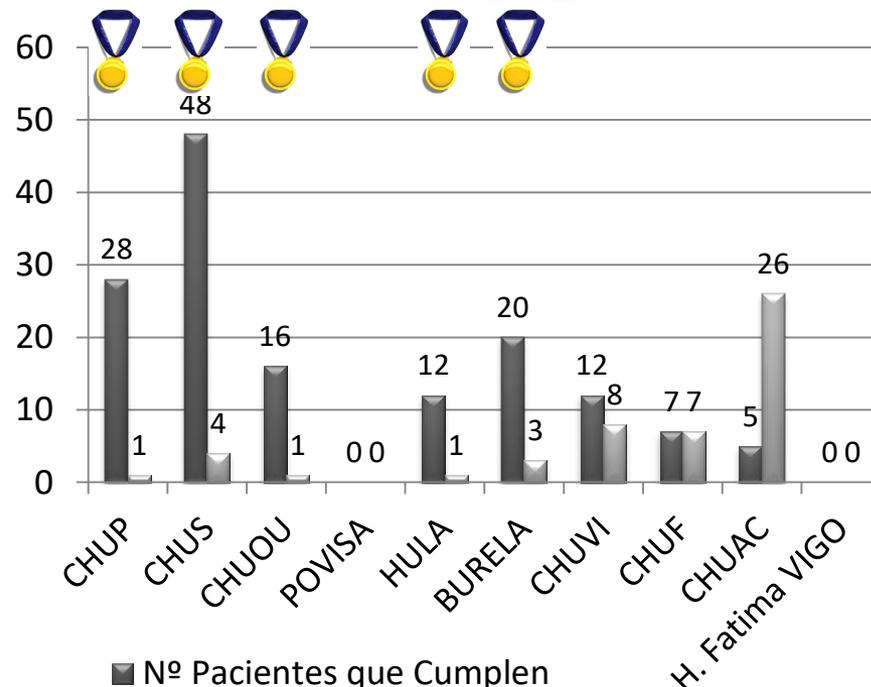
Inclusión de pacientes dentro del Proyecto

Año 2016



- Nº Pacientes que Cumplen Criterios (n=131)
- Nº Pacientes que No Cumplen Criterios (n=77)

Año 2017



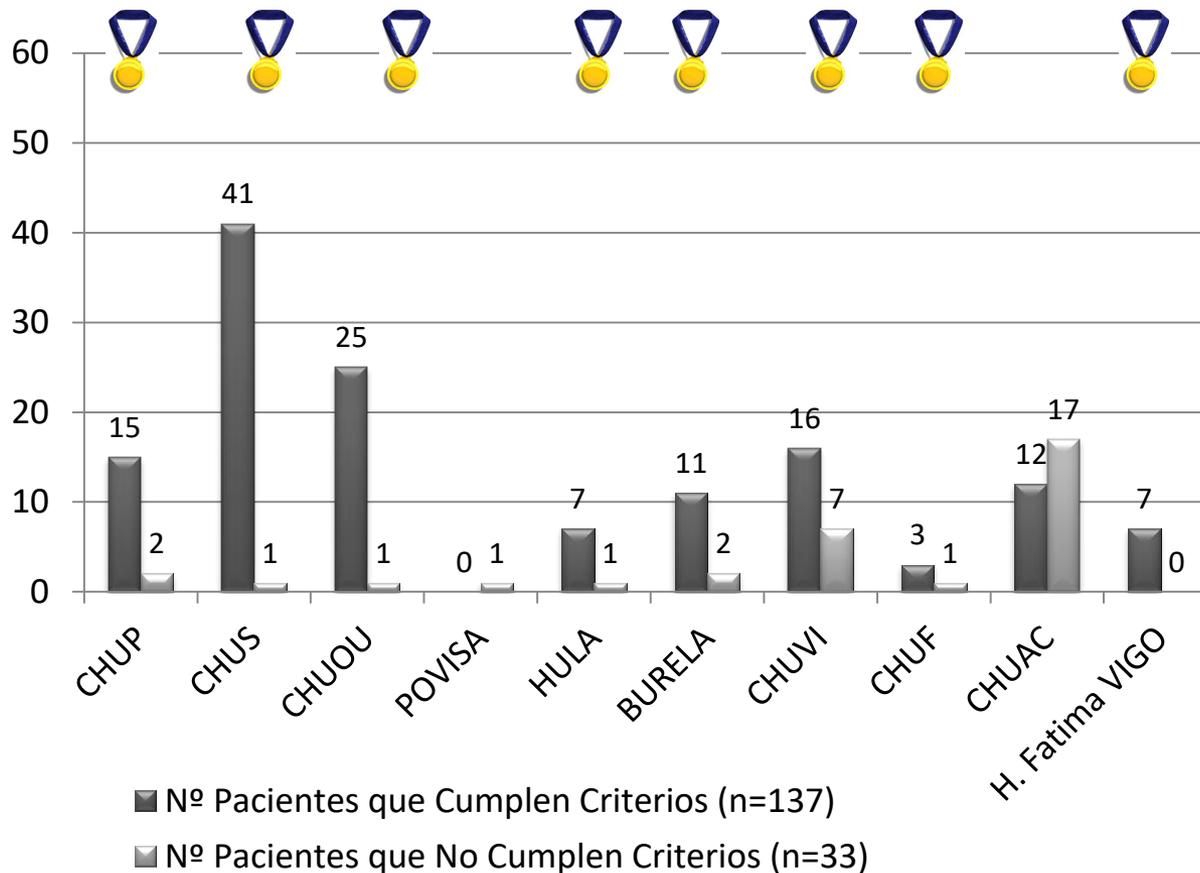
- Nº Pacientes que Cumplen Criterios (n=148)
- Nº Pacientes que No Cumplen Criterios (n=51)



Criteria

Inclusion of patients within the Project

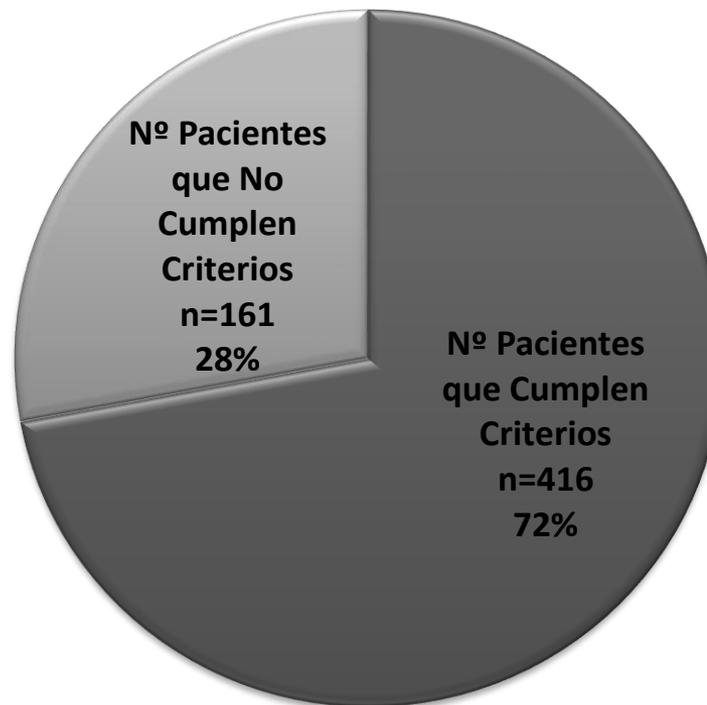
Año 2018





Criterios

Inclusión de pacientes dentro del Proyecto

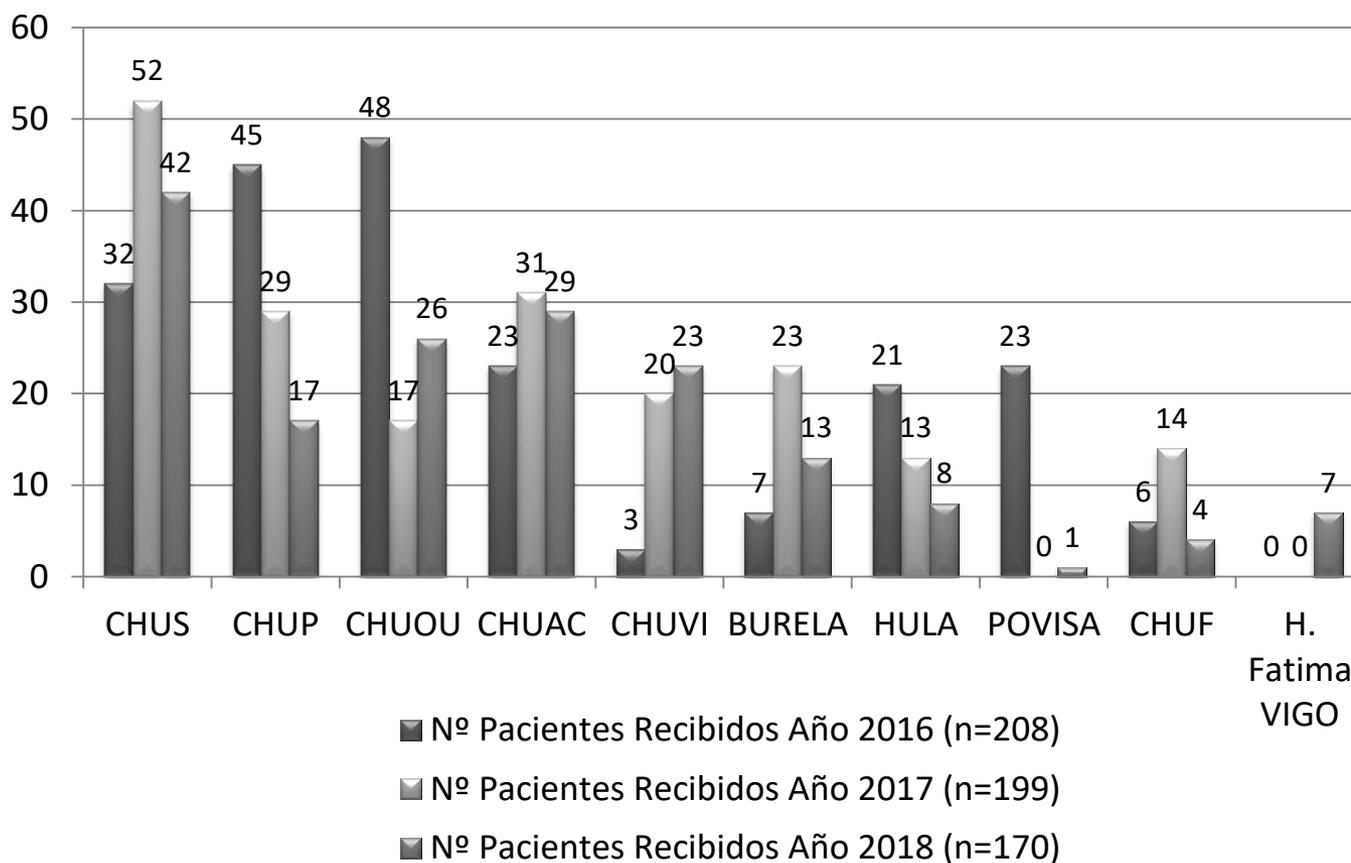




Registro

Número de pacientes recibidos por hospital y año a partir de Enero de 2016

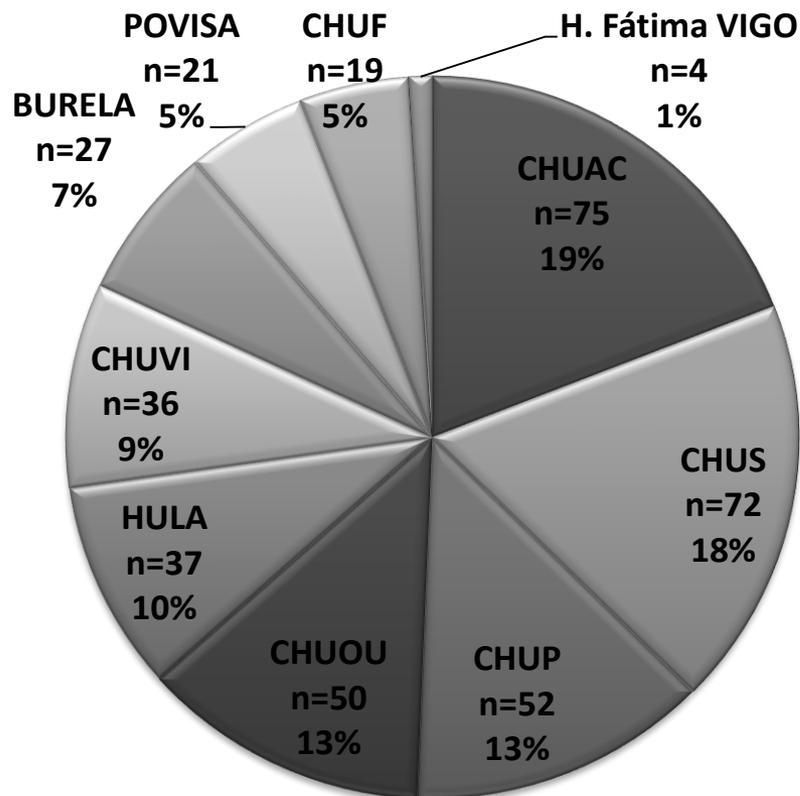
N = 577





Registro

Número de familias al que corresponden los pacientes recibidos a partir de Enero de 2016





Registro

Número de familias identificadas antes del comienzo del Proyecto (Registro NefroChus)

Registro NefroCHUS con 264 familias PQRAD
identificadas

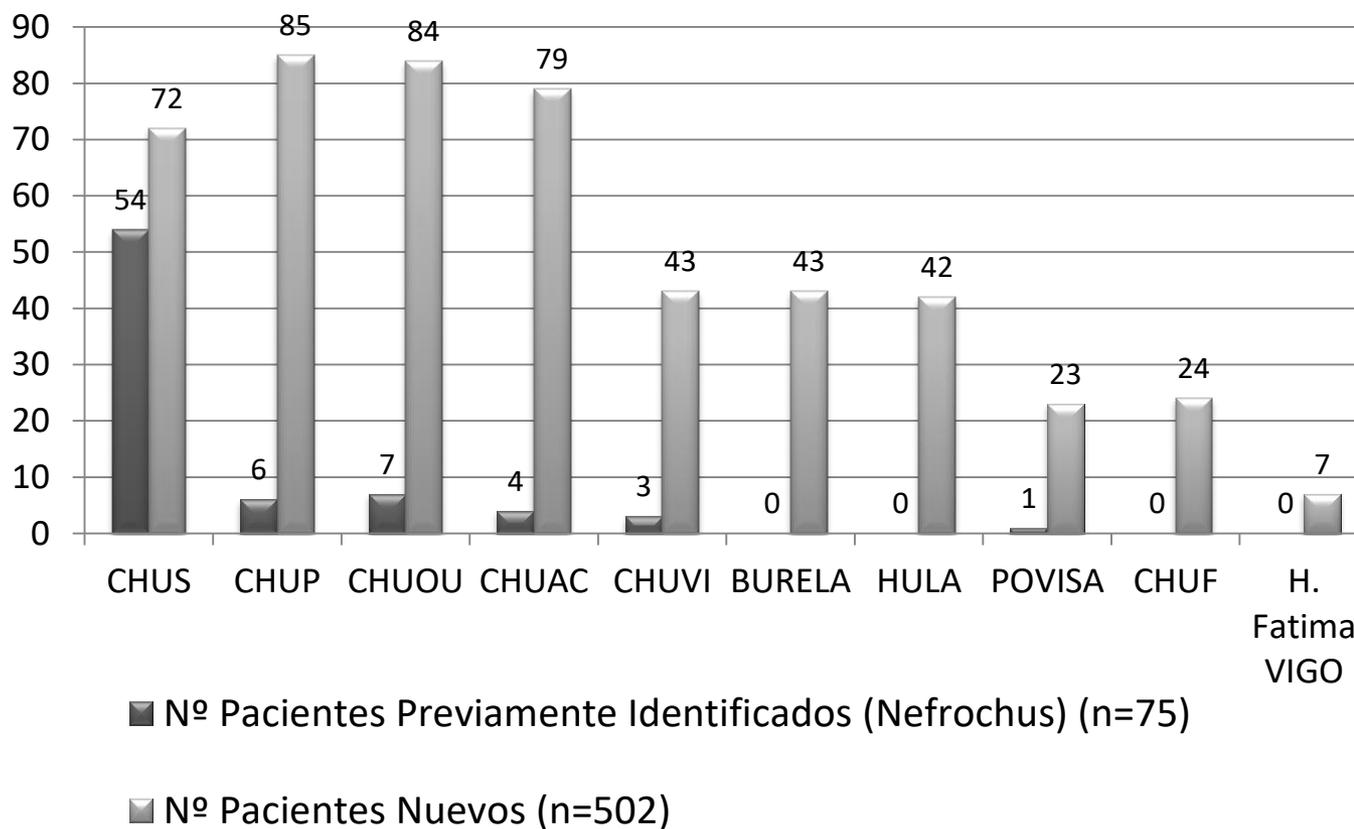
**De los 577 pacientes recibidos desde que
empezó el proyecto, ¿cuántos ya teníamos
identificados...?**

**... o cuántos son pacientes nuevos pero
que pertenecen a una familia ya
identificada previamente?**



Registro

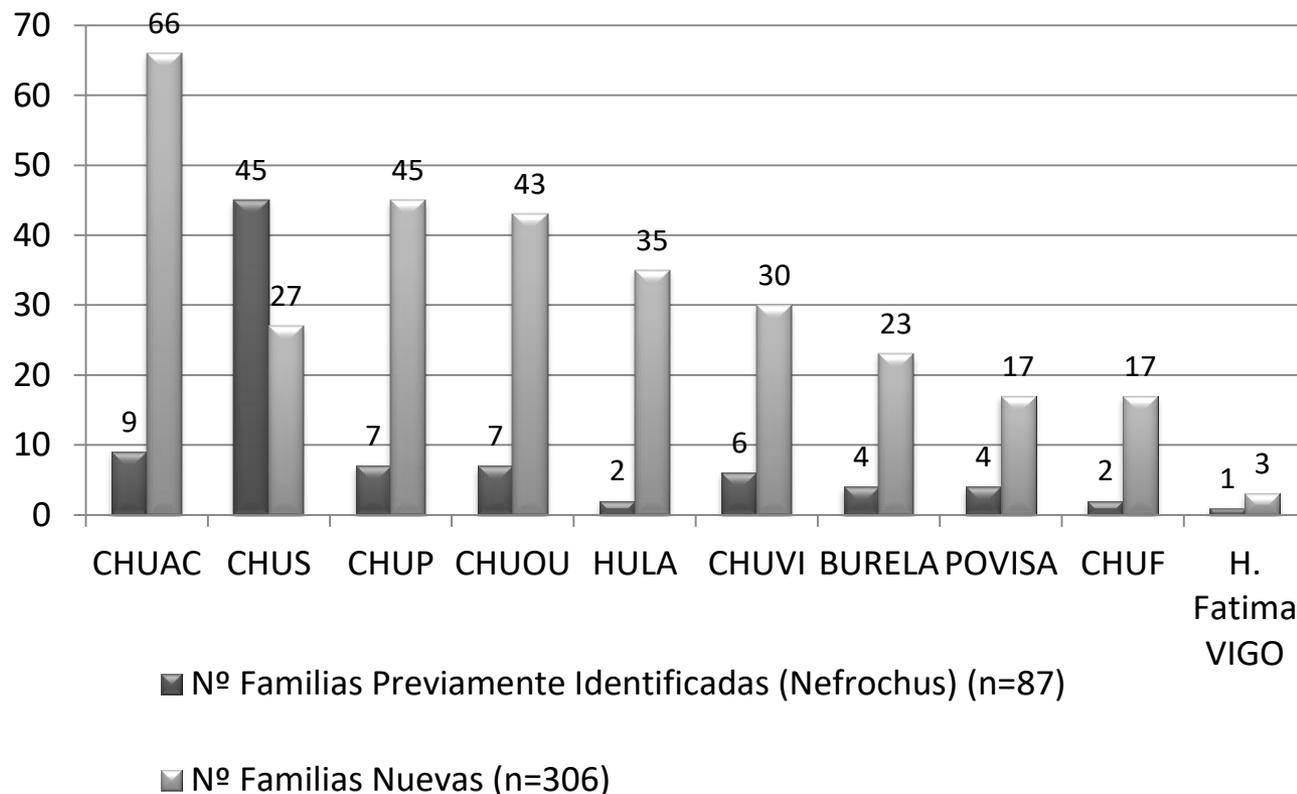
Número de pacientes nuevos *versus* número de pacientes identificados previamente (NefroChus) por cada hospital





Registro

Número de familias nuevas *versus* número de familias identificadas previamente (NefroChus) por cada hospital

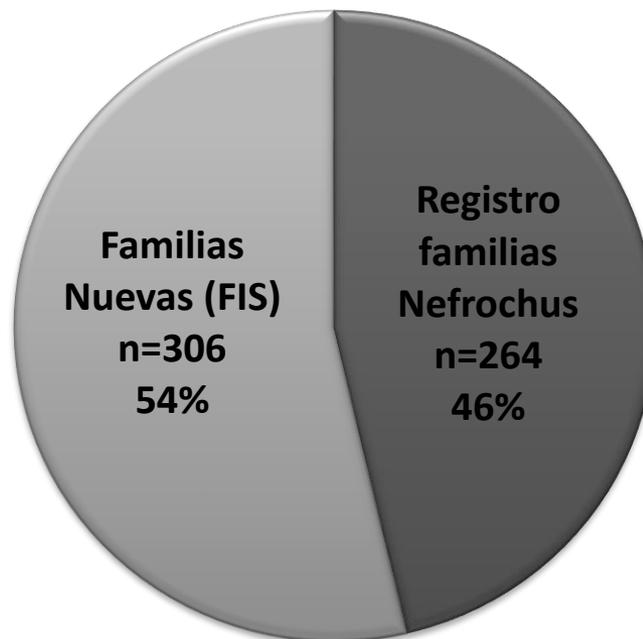




Registro

Familias PQRAD identificadas

N = 570





Registro

Contribución de cada facultativo al Proyecto en base al número de nuevas familias enviadas

Facultativo	Procedencia	Nº familias nuevas enviadas (nº pacientes)	Facultativo	Procedencia	Nº familias nuevas enviadas (nº pacientes)
Dra. Díaz Mareque	CHUOU	42(77)	Dra. Conde Rivera	CHUP	2 (3)
Dra. Carmen Vázquez	CHUS	23 (66)	Dra. María Porto	CHUS	2 (3)
Dr. Cigarrán Guldrís	BURELA	23 (43)	Dr. Manuel Fidalgo	CHUS	2 (3)
Dr. Peláez Pérez	CHUP	20 (50)	Dra. Cillero Rego	HULA	2 (2)
Dra. González Tabares	HULA	20 (24)	Dr. Pérez Fontán	CHUAC	2 (2)
Dr. Lamas Barreiro	CHUVI	15 (21)	Dr. Lamas/Dr. Reparaz	CHUVI	2 (2)
Dr. Tresancos Fernández	CHUAC	13 (13)	Dra. Goyanes /Dr. Reparaz	CHUVI	2 (2)
Dra. Arrojo Alonso	CHUF	12 (18)	Dra. Millán Díaz	CHUOU	1 (4)
Dr. Calviño Varela	HULA	12 (15)	Dra. Moreiras/Dr. Reparaz	CHUVI	1 (2)
Dra. Cúñia Barja	CHUP	9 (12)	Dra. Millán Díaz	HULA	1 (1)
Dr. López Muñiz	CHUAC	8 (10)	Dra. Adeva Andani	CHUAC	1 (1)
Dra. Castro Villanova	CHUP	7(9)	Dr. Fleming/Dr. Reparaz	CHUVI	1 (1)
Dra. Rodríguez-Carmona	CHUAC	7 (8)	Dra. Azcarate Ramírez	CHUVI	1 (1)
Dra. Cabana Carcasi	POVISA	6 (8)	Dra. Rodríguez Goyanes	CHUVI	1 (1)
Dra. Samprón Rodríguez	POVISA	5 (6)	Dra. Santana	CHUVI	1 (1)
Dr. Santos Nores	CHUP	5(6)	Dra. Feijoo Piñeiro	CHUP	1 (1)
Dra. García Rodríguez	CHUF	5 (6)	Dra. Castro López	CHUP	0 (2)
Dr. Reparaz Andrade	CHUVI/CHUP	3(5)/1(1)	Dra. Clara Gil	CHUOU	0 (2)
Dr. Tresancos/Dr. Bolaños	CHUAC	4 (5)	Dra. Teresa	CHUAC	0 (1)
Dra. Pazos Arias	POVISA	4 (5)	Dr. Pérez Pérez	CHUVI	0 (1)
Dra. Tamara Ferreiro	CHUAC	3 (8)	Dra. Hernansanz	CHUVI	0 (1)
Dra. Delfina Yetman	VITHAS (H. Fátima)	3 (7)	Dr. Iglesias Forneiro	CHUOU	0 (1)
Dr. Fernández Fleming	CHUVI	3 (5)	Dra. González Piñeiro	CHUP	0 (1)
Dra. Vello	POVISA	2 (4)	Genética Coruña (Dras. Rodríguez)	CHUAC	28 (31)



Objetivos

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

a) Recepción de las muestras y recogida de datos para el establecimiento de una seroteca y una base de datos con los árboles genealógicos asociados a los registros clínicos y genéticos identificados ya por el Laboratorio de Nefrología de Santiago que sirve de germen estratégico para la inclusión y asociación familiar de nuevos pacientes.

2) Diagnóstico genético de la población gallega con Poliquistosis Renal.

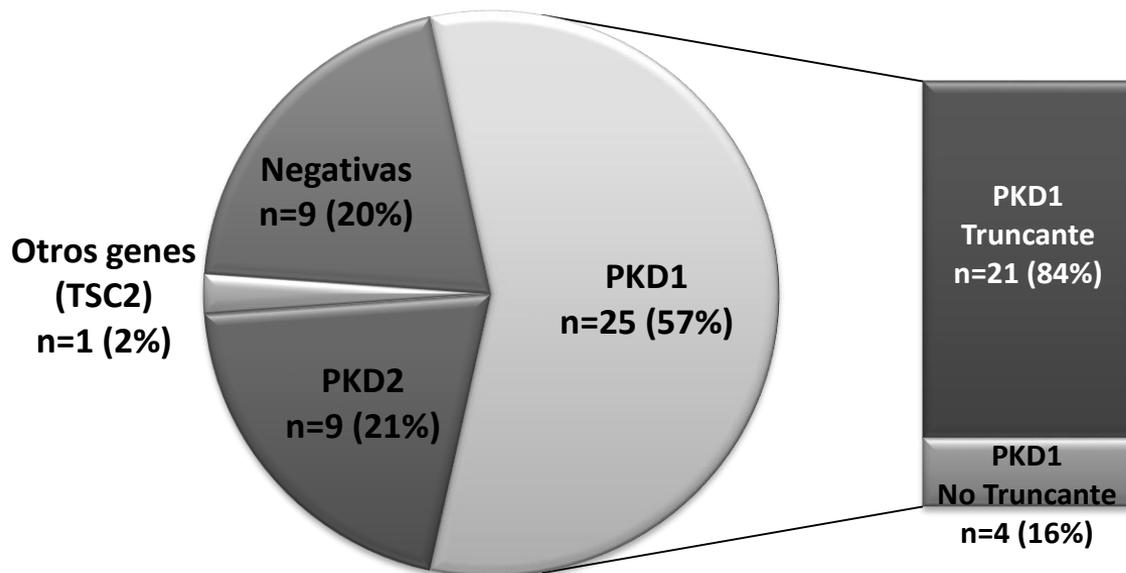
a) Realización del test genético en individuos probando de familias sin diagnóstico genético conocido y análisis genético en cascada (método Sanger, más económico) al resto de miembros de la familia.



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria Vigo-Ourense

Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHUP)



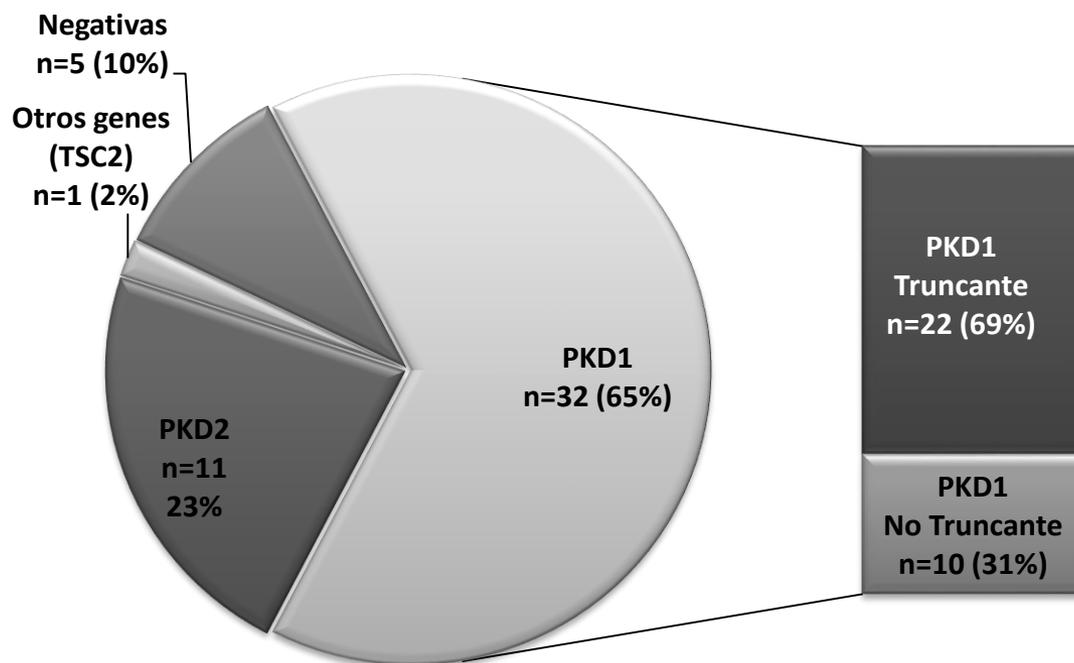
21 pacientes (13 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria Vigo-Ourense

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUOU)



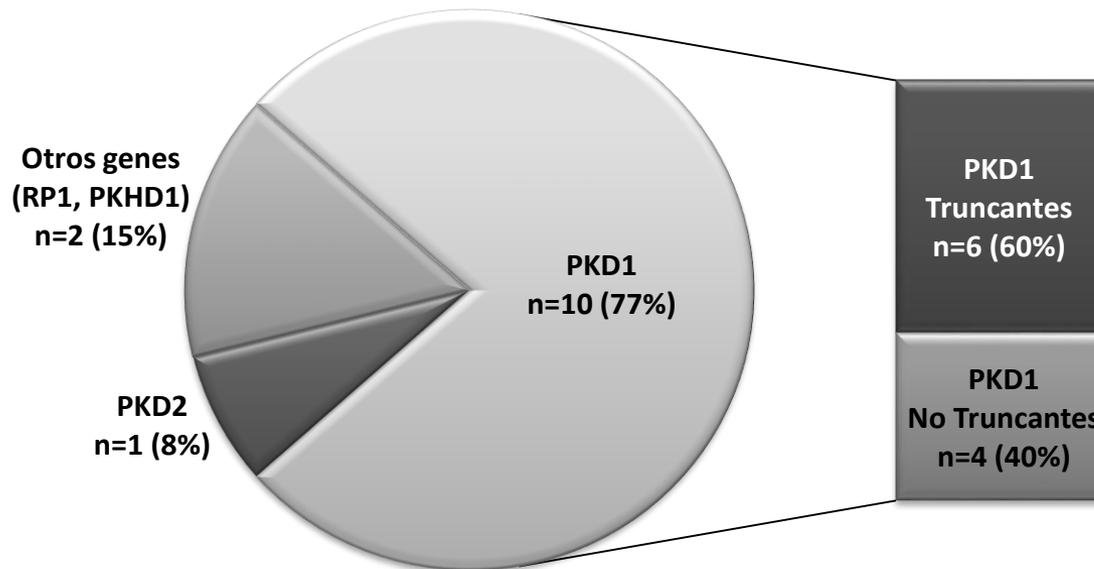
22 pacientes (10 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria Vigo-Ourense

Hospital de Povisa



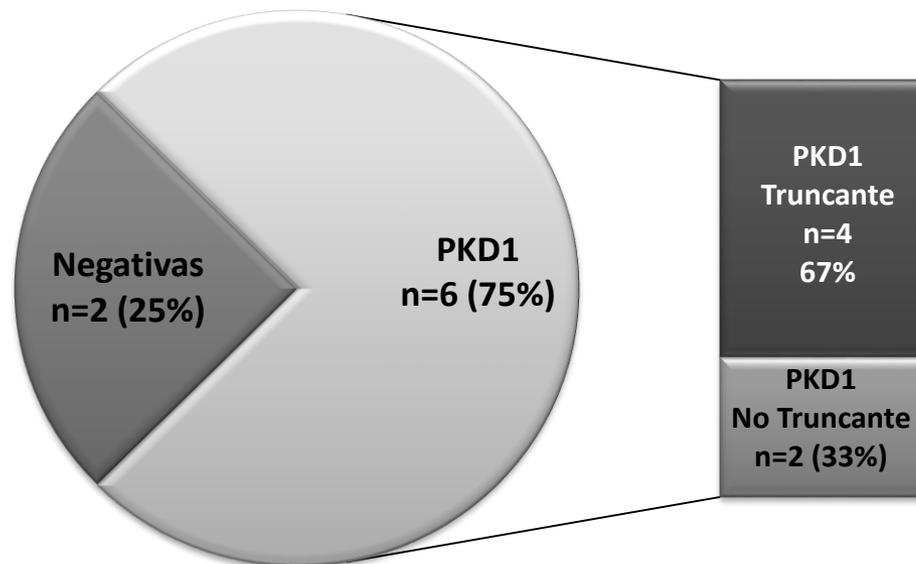
6 pacientes (5 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria Vigo-Ourense

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI)



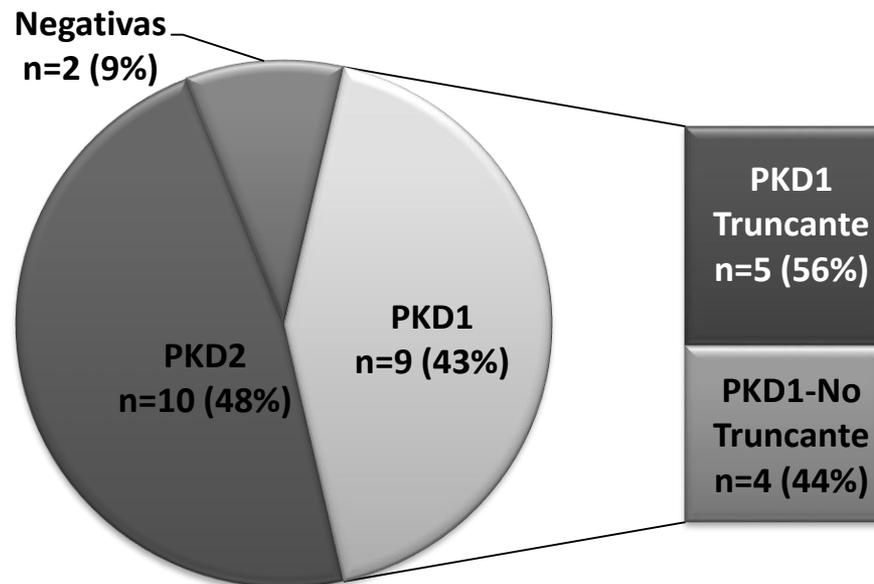
4 pacientes (3 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria A Coruña-Ferrol

Hospital Clínico Universitario de A Coruña (CHUAC)



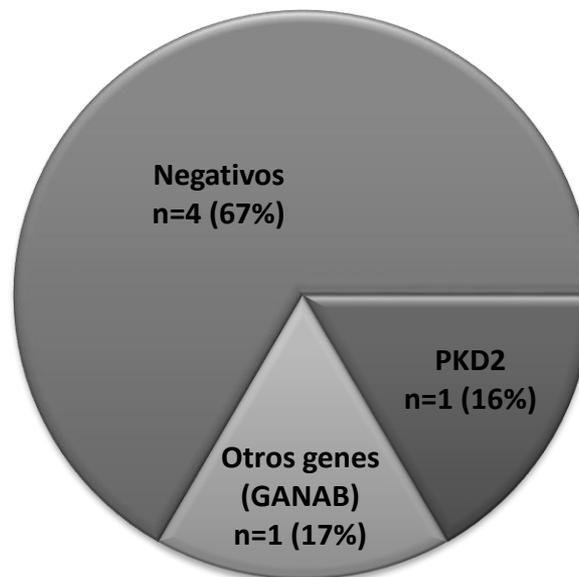
5 pacientes (5 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria A Coruña-Ferrol

Hospital Arquitecto-Marcide Ferrol (CHUF)



PKD1-
Truncantes
N=0; 0%
PKD1-No
Truncantes
N=0; 0%

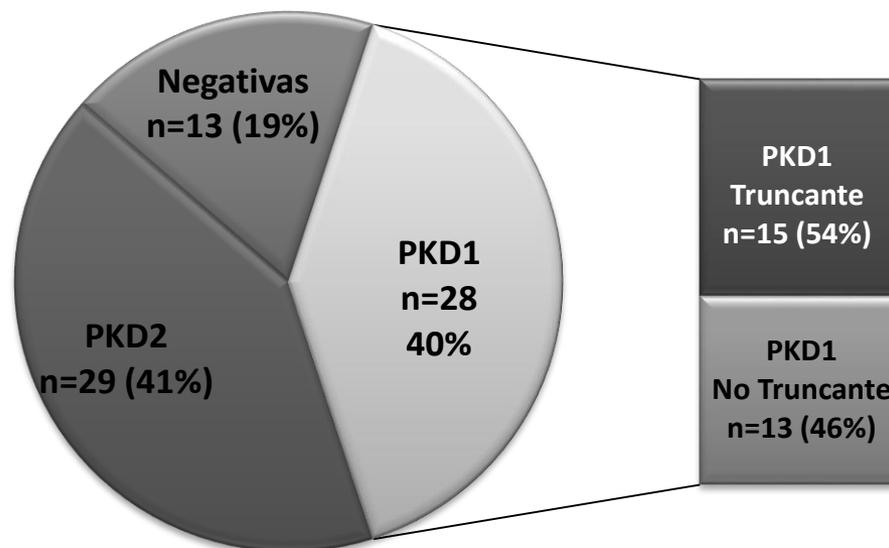
0 pacientes (0 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria Santiago-Lugo

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)



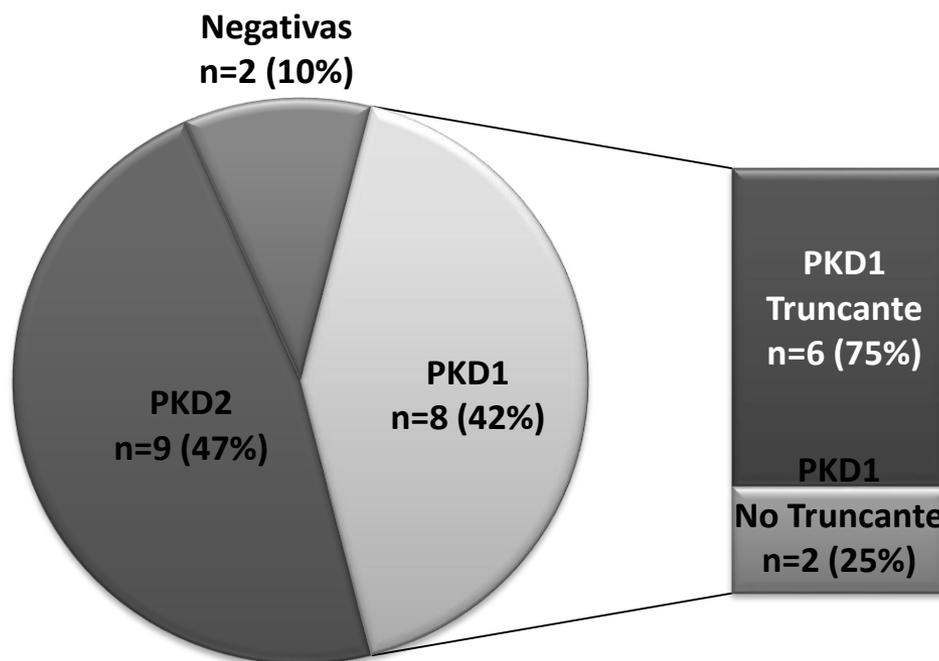
15 pacientes (11 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria Santiago-Lugo

Hospital Clínico Universitario Lucus Augusti (HULA)



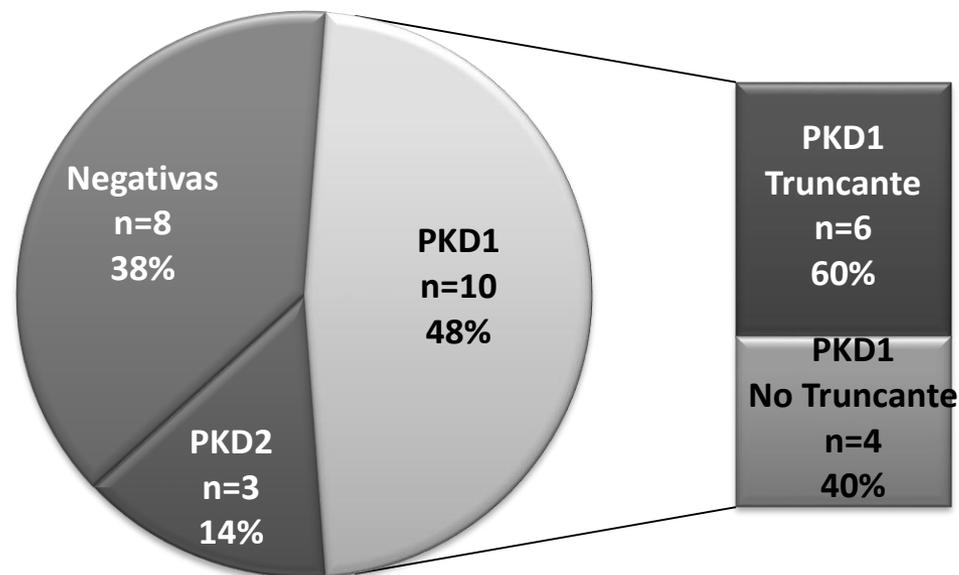
6 pacientes (6 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

Área Sanitaria Santiago-Lugo

Hospital da Costa (BURELA)

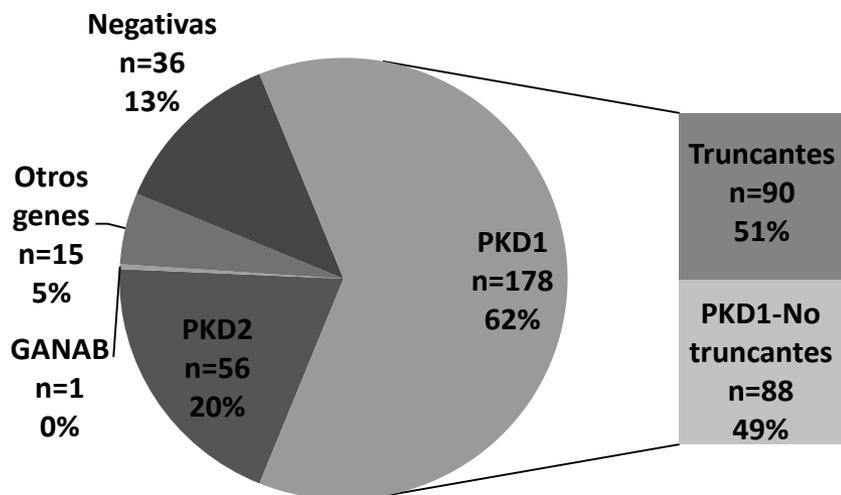


6 pacientes (3 familias) portadores de mutación truncante en *PKD1*



Diagnóstico Genético

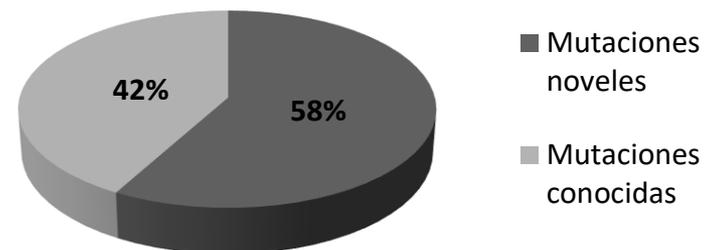
Mutagénesis de ADPKD Gallega



Clasificación mutaciones

168 pacientes (90 familias)
portadores de mutación
truncante en *PKD1*

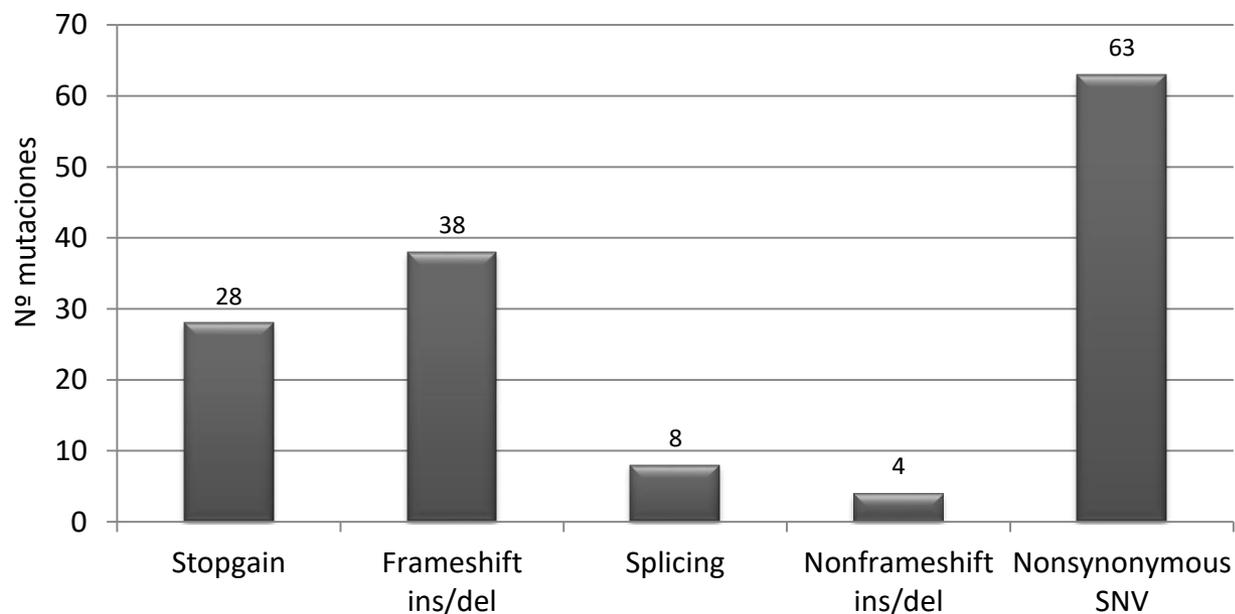
Mutaciones noveles en el gen PKD1





Diagnóstico Genético

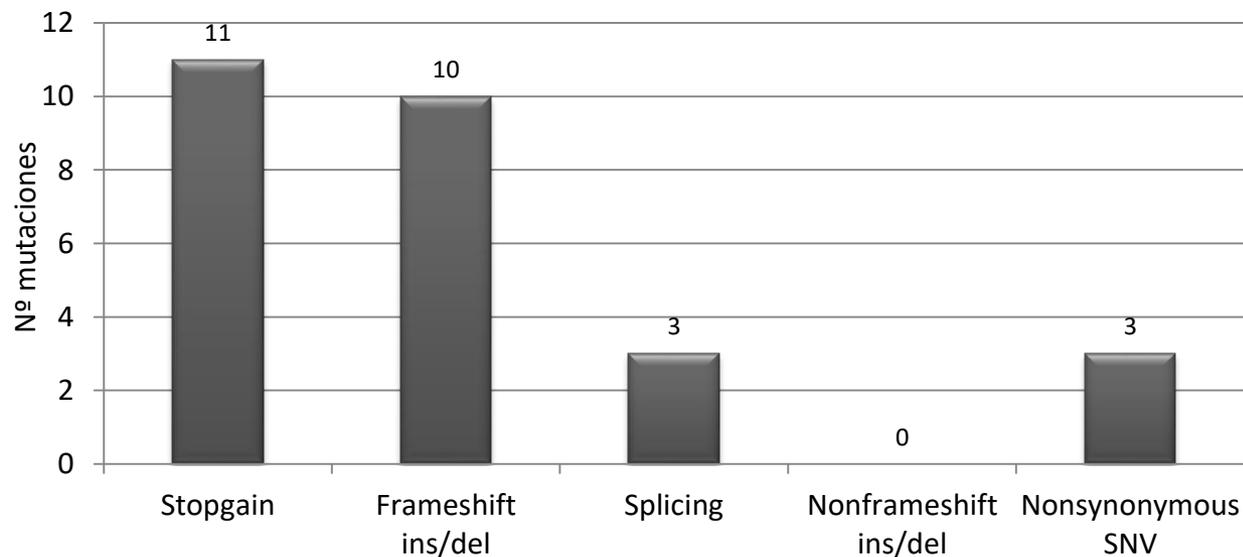
Clasificación de las mutaciones identificadas en el gen *PKD1*





Diagnóstico Genético

Clasificación de las mutaciones identificadas en el gen *PKD2*

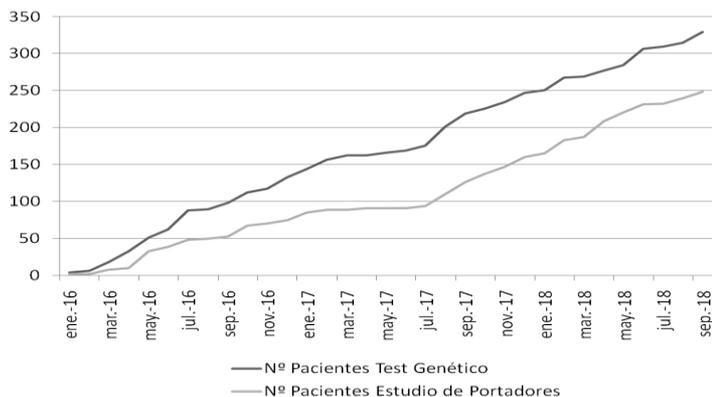




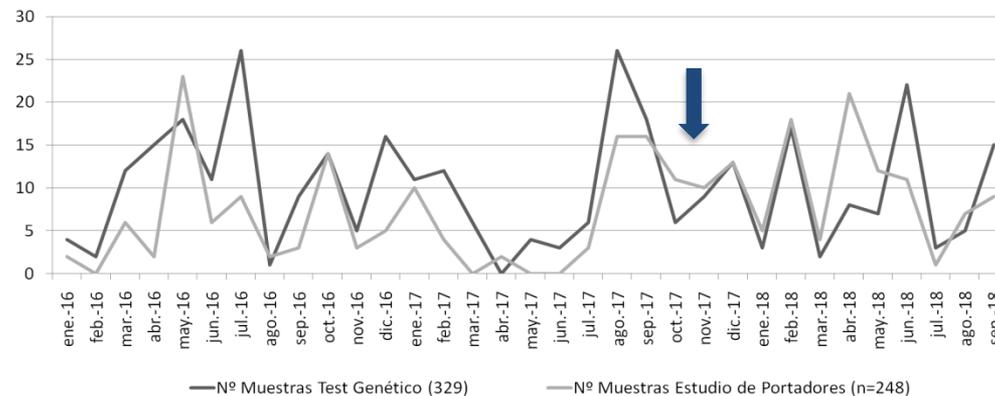
Evolución de la estrategia poblacional

Pacientes recibidos para test genético *versus* pacientes recibidos para estudio de portadores (estudio genético en cascada) en el periodo Enero 2016-Junio 2018

Total



Mensual





Objetivos

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

a) Recepción de las muestras y recogida de datos para el establecimiento de una seroteca y una base de datos con los árboles genealógicos asociados a los registros clínicos y genéticos identificados ya por el Laboratorio de Nefrología de Santiago que sirve de germen estratégico para la inclusión y asociación familiar de nuevos pacientes.

2) Diagnóstico genético de la población gallega con Poliquistosis Renal.

a) Realización del test genético en individuos probando de familias sin diagnóstico genético conocido y análisis genético en cascada (método Sanger, más económico) al resto de miembros de la familia.

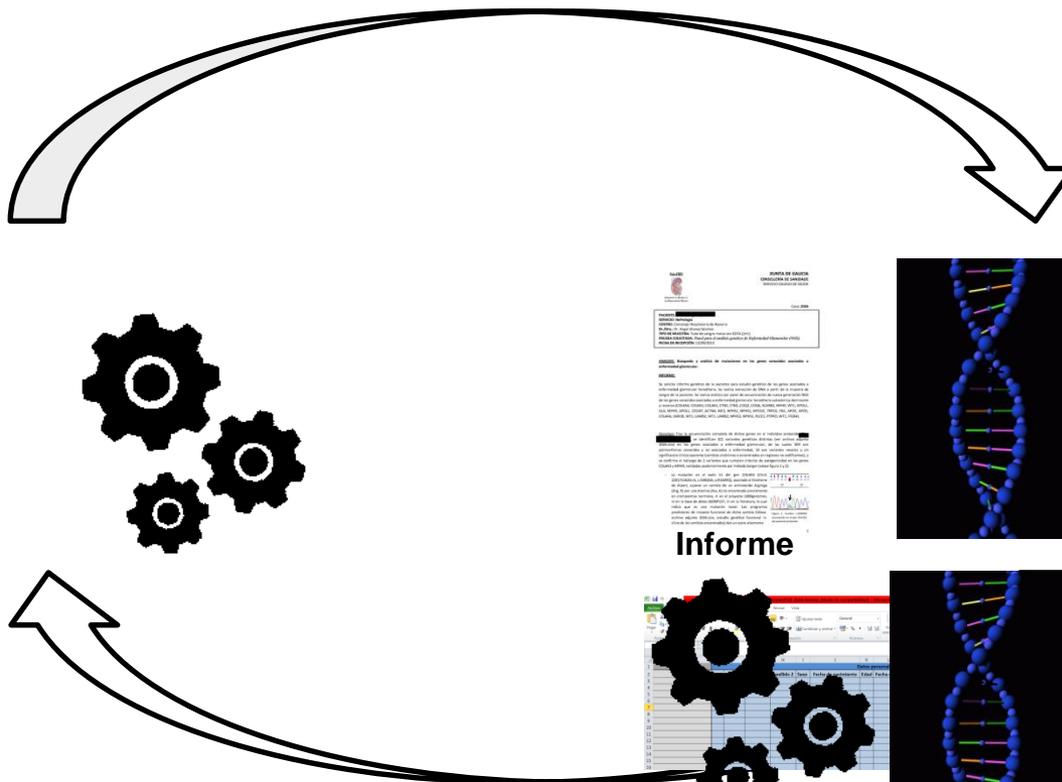
b) Estudio de correlación genotipo/fenotipo con el fin de predecir la severidad de la enfermedad renal o la posible aparición de manifestaciones extrarrenales (poliquistosis hepática, poliquistosis pancreática, aneurismas, disección aórtica, hernias inguinales, retraso en el crecimiento,...) inusualmente asociadas con la enfermedad.



Criterios



Consulta Nefro



Informe

Base de Datos



NefroCHUS

Establecimiento de correlación genotipo/fenotipo



Información clínica

Pacientes diagnosticados e informados pendientes de información clínica

Área Sanitaria Vigo-Ourense

CHUP (12 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dr. Peláez Pérez	28	1
Dra. Castro Vilanova	3	0
Dra. Cuiña Barja	1	6
Dr. Reparaz Andrade	0	2
Dr. Santos Nores	0	1
Dra. Olaia Conde	0	1
Dra. Feijoo Piñeiro	0	1



CHUOU (9 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dra. Díaz Mareque	38	9
Dra. Clara Gil	2	0





Información clínica

Pacientes diagnosticados e informados pendientes de información clínica

Área Sanitaria Vigo-Ourense

POVISA (13 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dra. Pazos Arias	0	3
Dra. Cabana Carcasi	0	3
Dra. Samprón	0	4
Dra. Vello	0	3

CHUVI (8 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dr. Reparaz Andrade	0	4
Dr. Pérez Pérez	0	2
Dr. Lamas Barreiro	0	1
Dra. Santana	0	1



Información clínica

Pacientes diagnosticados e informados pendientes de información clínica

Área Sanitaria A Coruña-Ferrol

CHUAC (21 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dr. Tresancos Fernandez	0	7
Dra. Rodríguez-Carmona	0	3
Dra. Tamara Ferreiro	0	6
Dr. López Muñiz	0	4
Dra. Teresa	0	1

Hospital Arquitecto Marcide (6 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dra. Fernanda Arrojo	0	6



Información clínica

Pacientes diagnosticadas e informados pendientes de información clínica

Área Sanitaria Santiago-Lugo

HULA (9 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dra. González Tabares	6	4
Dr. Calviño Varela	4	4
Dr. Cillero Rego	0	1



CHUS (70 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dra. Carmen Vázquez	0	68
Dr. Manuel Fidalgo	0	2

Hospital da Costa, BURELA (21 pacientes pendientes)

FACULTATIVO	Información enviada (nº de pacientes)	Información pendiente (nº de pacientes)
Dr. Cigarrán Guldrís	0	21



Información clínica

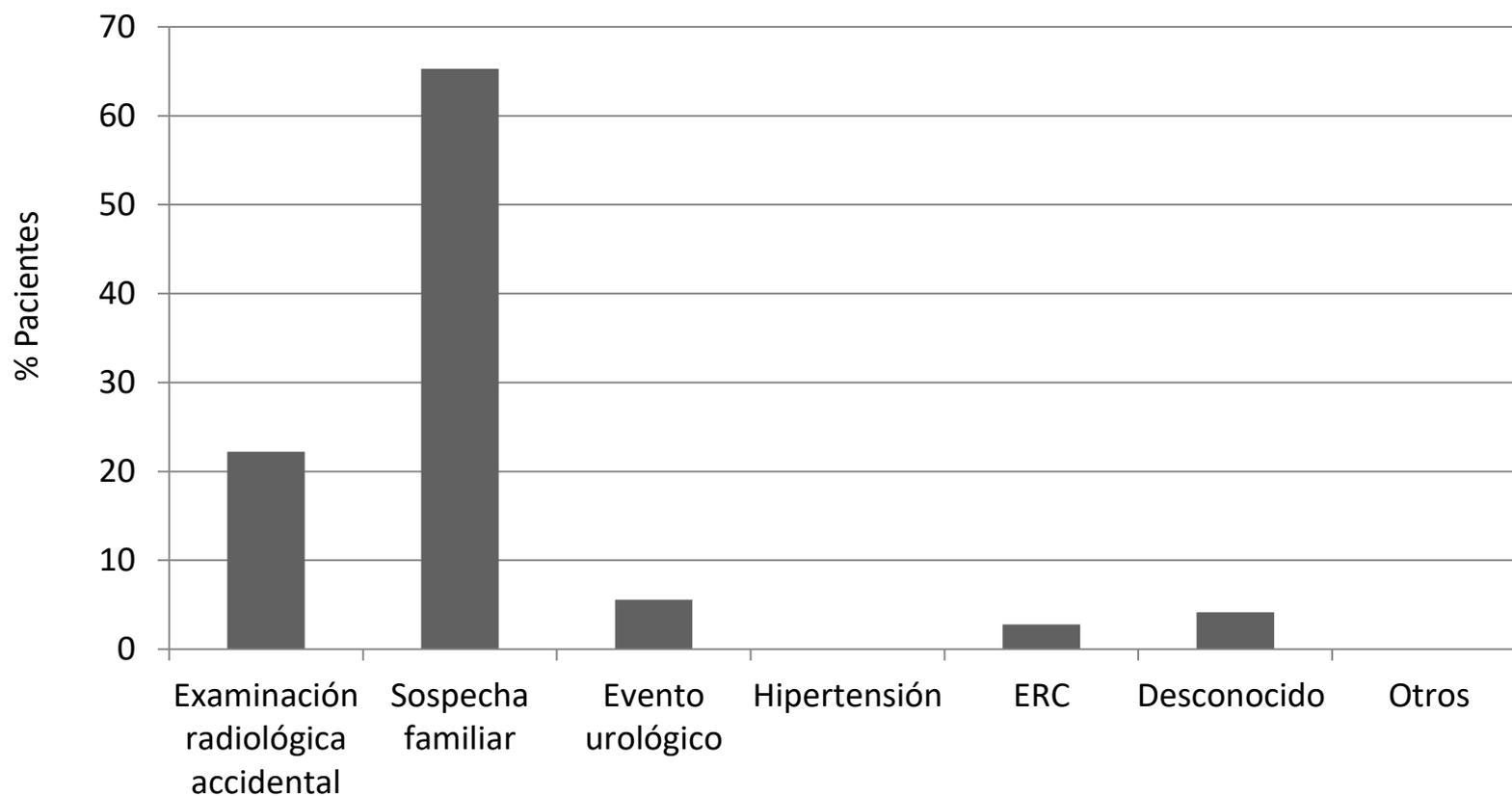
Tabla 1. Características de la cohorte de pacientes de la que disponemos de información

Características	Valor
Edad (años)	49 [1-74]
Sexo masculino	28 (47.2%)
Estadio ESRD	
1	23 (31.9%)
2	11 (15.3%)
3a	3 (4.2%)
3b	4 (5.6%)
4	3 (4.2%)
5	10 (13.9%)
No ESRD	18 (25%)



Información clínica

Motivo de diagnóstico





Información clínica

Tabla 2. Principales manifestaciones extrarrenales

Manifestación Extrarrenal	Pacientes (%)
HTA	54 (75%)
Quistes hepáticos	49 (68.1%)
Dolor lumbar	17 (23.6%)
Hematuria macroscópica	14 (19.4%)
Infecciones urinarias	13 (18.1%)
Nefrolitiasis	11 (15.3%)
Hepatomegalia	10 (13.9%)
Infección renal quística	10 (13.9%)
Diverticulosis/Diverticulitis colónica	5 (7%)
Evento Cardiovascular	3 (4.2%)
Lesiones pancreáticas	2 (2.8%)
Aneurismas intracraneales	2 (2.8%)



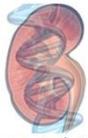
SEMINARIO DE FORMACIÓN ONLINE

Importancia de la genética en poliquistosis renal autosómica dominante: predicción de rápida progresión

Patrocinado por:



Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud y al Consejo Catalán de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias



Reprinted from: (2017) 1-8
doi: 10.1093/ndt/gfx168

ndt

NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION

AN INTERNATIONAL BASIC SCIENCE AND CLINICAL RENAL JOURNAL

Can we further enrich autosomal dominant polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPKD score in the TEMPO trial

Emilie Correc-Le Gall, Jaime D. Blais, Maria V. Irazabal, Olivier Devuyst, Ron T. Gansevoort, Ron D. Perrone, Arlene B. Chapman, Frank S. Czerwiec, John Ouyang, Christina M. Heyer, Sarah R. Senum, Yannick Le Meur, Vicente E. Torres and Peter C. Harris

OXFORD  OPEN

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street
Oxford OX2 6DP, UK
Tel: +44 (0)1865 353627
corporate.services@oup.com

academic.oup.com/ndt



Leading European Nephrology

Official Publication of the European Renal Association
European Dialysis and Transplant Association
academic.oup.com/ndt

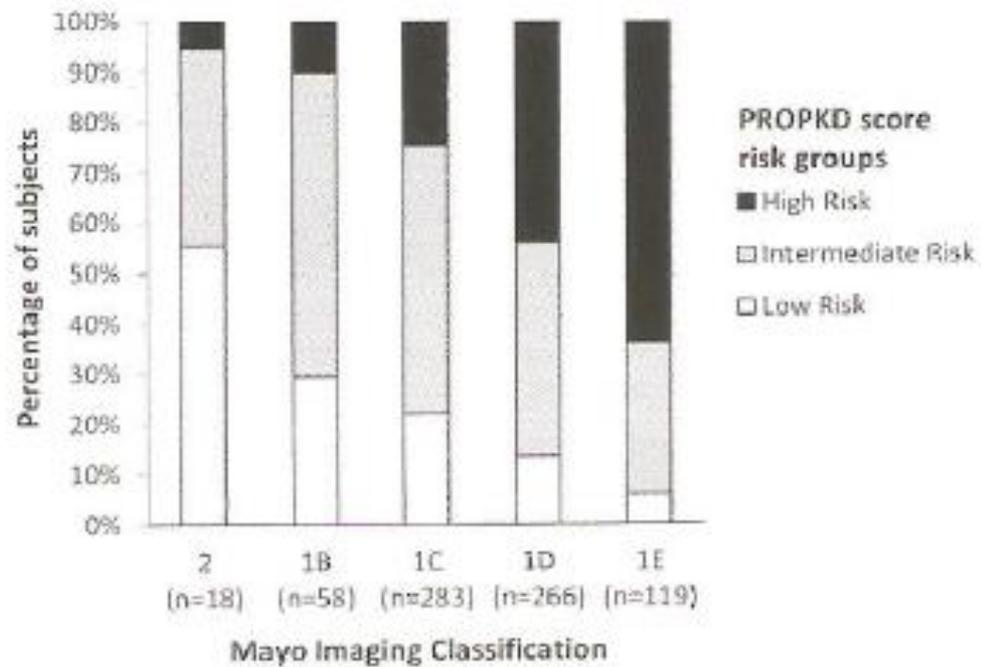


FIGURE 3: Distribution of LR, IR and HR groups in each category of the MIC model.



Human Polycystic Kidney Disease (PKD)

Cystogenesis: loss of tubular structure shape

PKD is a frequent disease

ADPKD (1/600)

- **PKD1** - **GANAb (2017)**
- **PKD2** - **DNAJB11 (2018)**

ARPKD (1/10000)

- **PKHD1** - **DZIP1L (2017)**

Atypical PKD

- **Bardet Biedl (BBS1-12)**
- **Nephronophthisis (NPHP1-5)**
- **tuberous sclerosis (TSC1,2)**
- **Medullary Cystic (MCKD1,2)**
- **Oro-facial digital syndrome (OFD1)**
- **.... From 56 genes (2016) to 93 (2018)**
- **Atypical forms of ADPKD and ARPKD (mutation doses), Mosaicism and GENETIC INTERACTIONS!!!!**

PKD is a “Ciliopathy”



Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo Gen GANAb

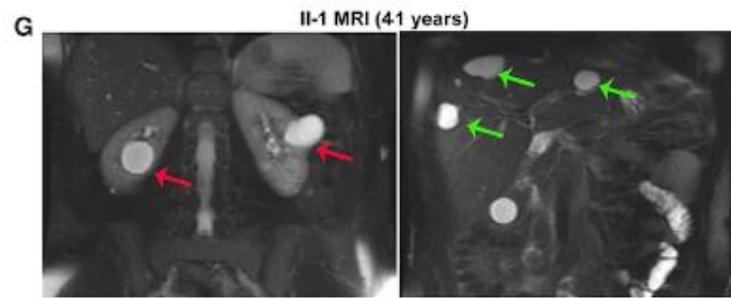
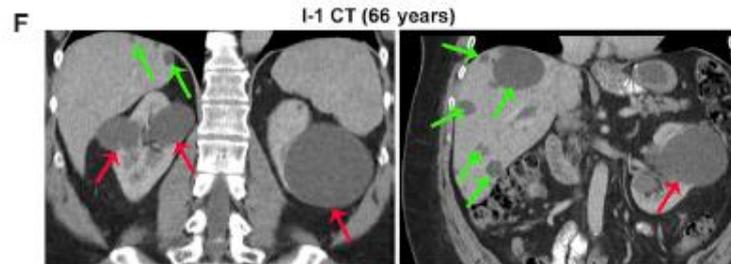
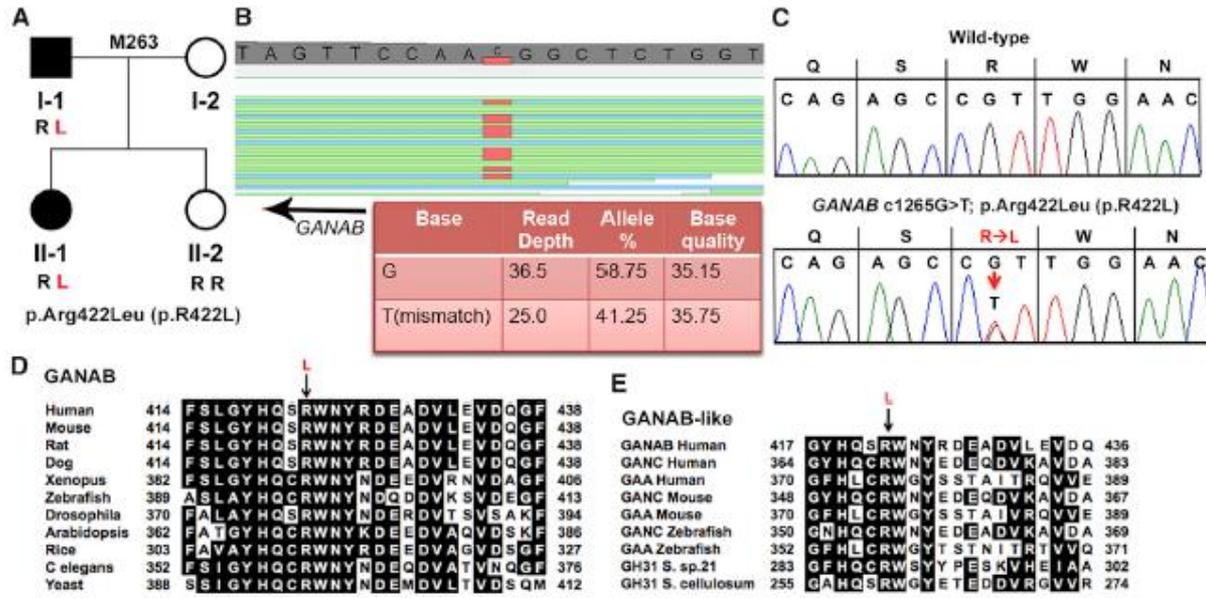
ARTICLE

Mutations in *GANAB*, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease

Binu Porath,^{1,16} Vladimir G. Gainullin,^{1,16} Emilie Cornec-Le Gall,^{1,2,3} Elizabeth K. Dillinger,⁴ Christina M. Heyer,¹ Katharina Hopp,^{1,5} Marie E. Edwards,¹ Charles D. Madsen,¹ Sarah R. Mauritz,¹ Carly J. Banks,¹ Saurabh Baheti,⁶ Bharathi Reddy,⁷ José Ignacio Herrero,^{8,9,10} Jesús M. Bañales,¹¹ Marie C. Hogan,¹ Velibor Tasic,¹² Terry J. Watnick,¹³ Arlene B. Chapman,⁷ Cécile Vigneau,¹⁴ Frédéric Lavainne,¹⁵ Marie-Pierre Audrézet,² Claude Ferec,² Yannick Le Meur,³ Vicente E. Torres,¹ Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group, Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease, and Peter C. Harris^{1,4,*}



Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-III Gen GANAb





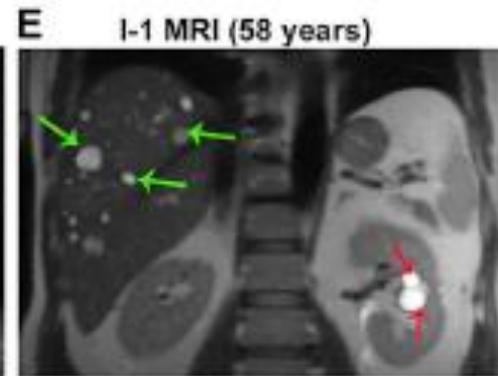
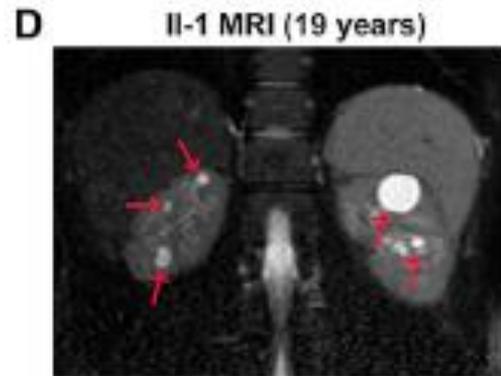
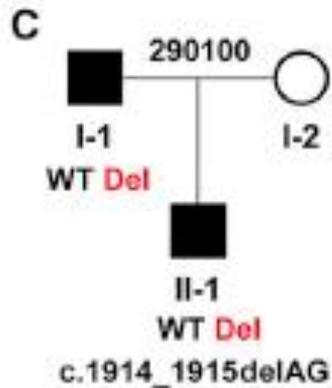
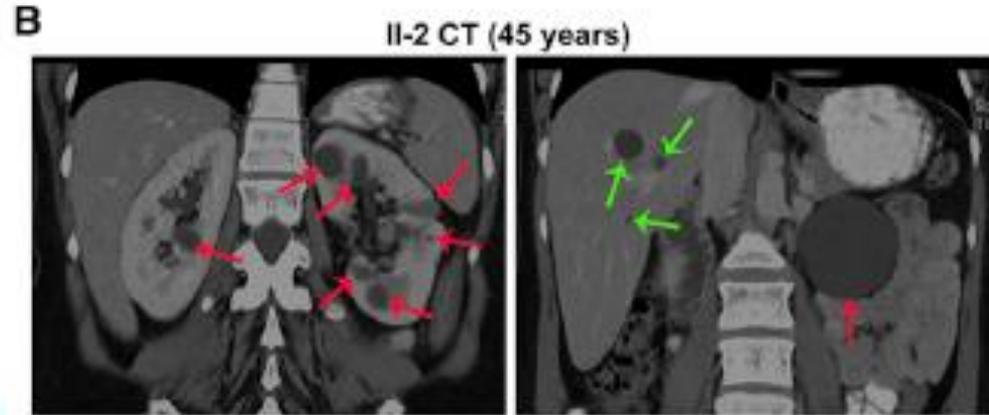
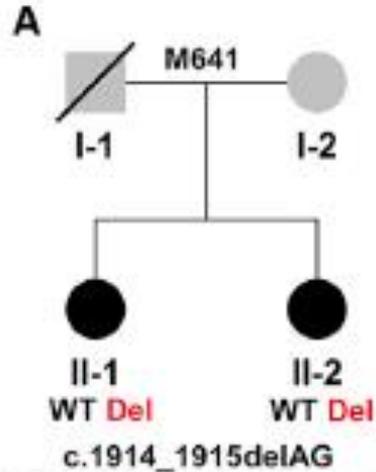
Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-III Gen GANAb

Table 1. Clinical Presentation of Kidney and Liver Disease in the 20 Affected Individuals from Nine Families with GANAB Mutations

Family	GANAB Mutation	Subject	Sex	eGFR ^a (Age In Years)	HBP (Age In Years ^b)	Radiologic Presentation							
						Kidneys					Liver		
						Type	Age ^c	Cysts	Volume ^d	Figure	Cysts	Volume ^e	Figure
M263 ^f	c.1265G>T (p.Arg422Leu)	I-1	M	78 (66)	N (67)	CT	66	~10 bilateral cysts (largest 11 cm)	302 ^f	1F	>50 scattered cysts (largest 6 cm)	1,226	1F
		II-1	F	91 (42)	N (43)	MRI	41	~10 bilateral cysts (largest 3 cm)	211	1G	>20 scattered cysts (largest 3 cm)	835	1G
M641	c.1914_1915delAG (p.Asp640Glnfs*77)	II-1	F	86 (51)	Y (40)	CT	55	~15 bilateral cysts (largest 10 cm)	822 ^f	S3A	no liver cysts detected	1,505 ^h	S3A
		II-2	F	104 (46)	N (50)	CT	45	~10 bilateral cysts (largest 6 cm)	318 ^f	2B	~20 scattered cysts (largest 2 cm)	764	2B
290100	c.1914_1915delAG (p.Asp640Glnfs*77)	I-1	M	78 (65)	N (65)	MRI	58	~8 bilateral cysts (largest 2 cm)	227	2E	>30 scattered cysts (largest 3 cm)	1,255	2E
		II-1	M	87 (25)	Y (13)	MRI	24	~12 bilateral cysts (largest 2.5 cm)	259	2D	none	832	2D
P1174	c.1214C>G (p.Thr405Arg)	I-1	M	NA ⁱ	N (61)	US	55	3 cysts in the left kidney	NE	S3B	1 cyst (1.5 cm)	NE	–
		II-1	F	NA ⁱ	N (35)	US	29	2 cysts in the right kidney	NE	2H	NA	NA	–
		III-1	M	122 (9)	N (9)	MRI	9	~5 bilateral cysts (largest 2 cm)	116	2G	none	492	–
M656	c.2690+2_+7del	I-1	M	NA ⁱ	Y (55)	CT*	67	multiple small cysts	NE	S3C	none	NE	S3C
		II-1	M	84 (39)	N (39)	US	44	multiple cysts reported	NA	–	multiple cysts reported	NA	–
		II-2	F	77 (50)	N (50)	US	52	~5–10 bilateral cysts (largest 2 cm)	NE	S3D	>20 scattered cysts (largest 5 cm)	NE	S3D
		II-3	M	95 (49)	Y (35)	MRI	43	>30 bilateral cysts (largest 3 cm)	SE	2L	>20 scattered cysts (largest 1 cm)	NE	2L
PK20016	c.39–1G>C	II-1	M	90 (53)	Y (45)	CT*	52	~20 bilateral cysts (largest 10 cm)	665 ^f	3B	~20 scattered cysts (largest 2 cm)	1,449 ^h	3B
PK20017	c.2176C>T (p.Arg726*)	II-1	F	77 (78)	Y (53)	US	78	~40 bilateral cysts (largest 3 cm)	NE	3D	~20 scattered cysts (largest 1.5 cm)	NA	3D
P1073	c.2515C>T (p.Arg839Trp)	I-2	F	NA	NA	US	(78)	unknown	NA	–	multiple cysts reported	NA	–
		II-1	F	86 (50)	N	CT*	43	~8 bilateral cysts (largest 1 cm)	196	3F	severe PLD, transplant at 43 years	4,641 ^h	3F
		II-2	M	NA	NA	US	(44)	unknown	NA	–	multiple cysts reported	NA	–

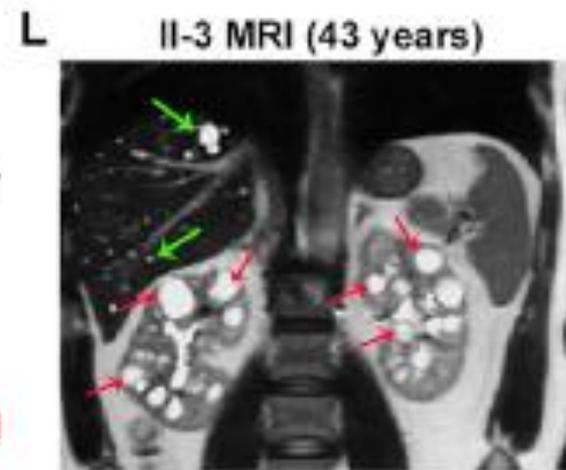
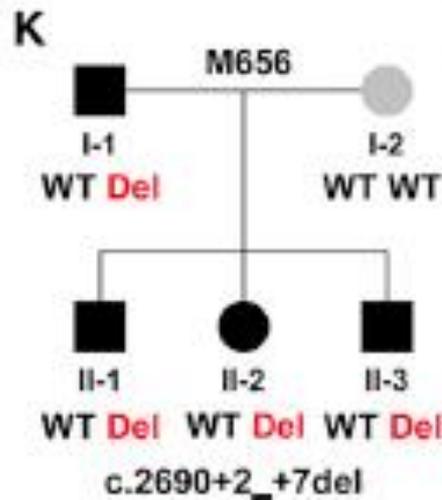
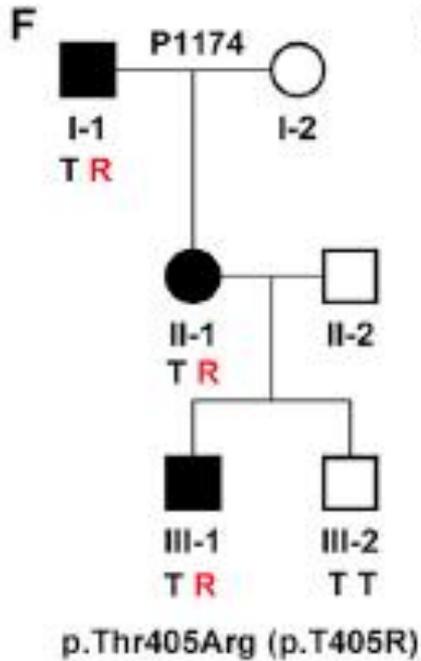


Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-III *Gen GANAb*



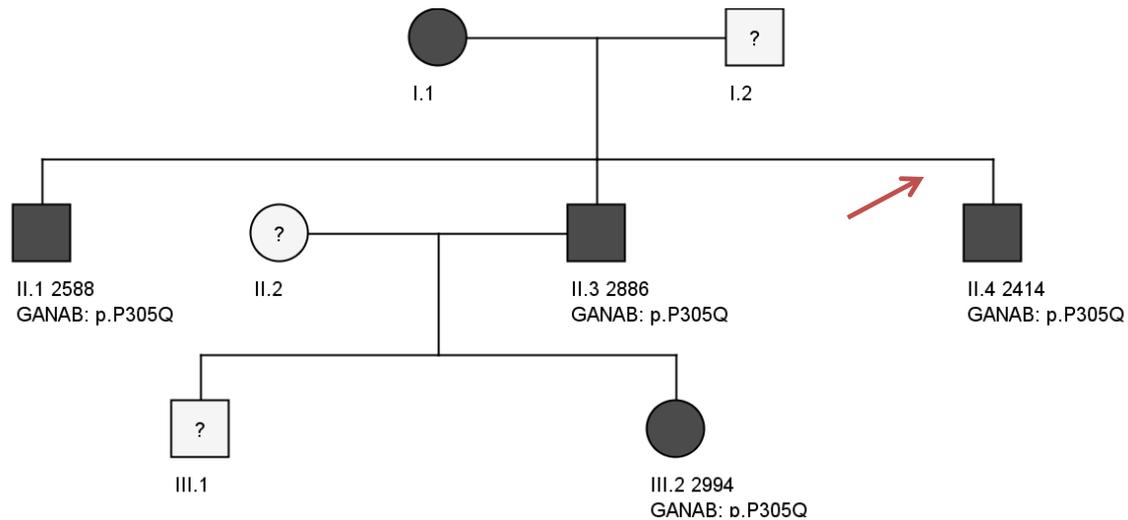


Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-III Gen GANAb



EJEMPLO1:

Enfermedad poliquística hepatorenal (EPQHR) familiar negativa en estudio genético *PKD1* y *PKD2*. Valoración de mutaciones en gen *GANAB*



Familia	Miembro	Edad diagnóstico	Quistes renales	Quistes hepáticos	Microhematuria	Proteinuria	Función renal	Mutación
PKD_CHUF33 8	2588 (V)	33 años	1 simple	1	+	Microalb.	Normal	GANAB: p.P305Q
	2886 (V)	37 años	+	+	+	Microalb.	Normal	GANAB: p.P305Q
	2414 (V)	27 años	1 simple	+	+	Nefrótica	Normal	GANAB: p.P305Q
	2994 (M)	10 años	1 simple	-	N/D	-	Normal	GANAB: p.P305Q



Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-IV *Gen DNAJB11*

ARTICLE

Monoallelic Mutations to *DNAJB11* Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease

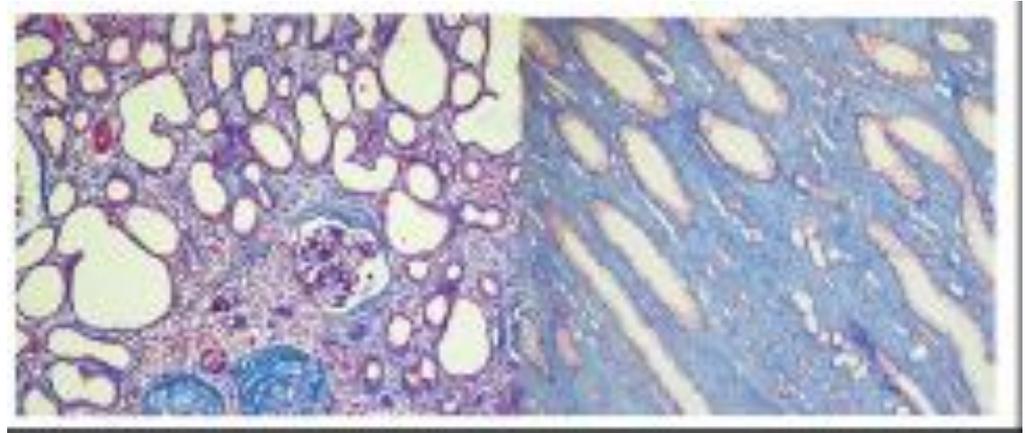
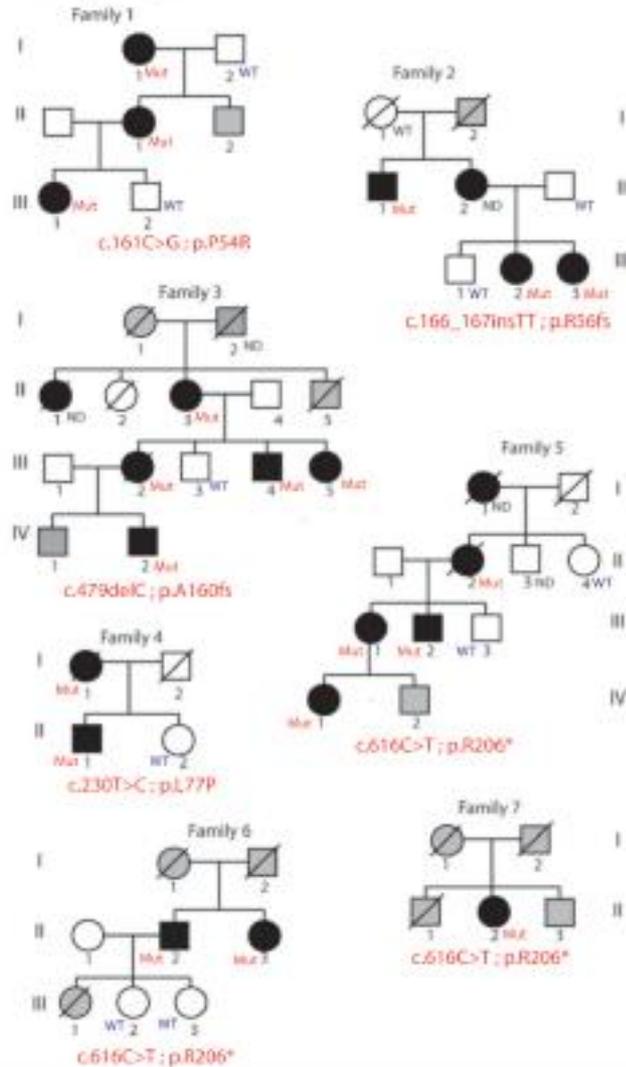
Emilie Cornec-Le Gall,^{1,4,5} Rory J. Olson,² Whitney Besse,⁶ Christina M. Heyer,¹ Vladimir G. Gainullin,¹ Jessica M. Smith,¹ Marie-Pierre Audrézet,⁵ Katharina Hopp,⁷ Binu Porath,¹ Beili Shi,⁸ Saurabh Baheti,³ Sarah R. Senum,¹ Jennifer Arroyo,¹ Charles D. Madsen,¹ Claude Férec,⁵ Dominique Joly,¹⁰ François Jouret,¹¹ Oussamah Fikri-Benbrahim,¹² Christophe Charasse,¹³ Jean-Marie Coulibaly,¹³ Alan S. Yu,¹⁴ Korosh Khalili,⁹ York Pei,⁸ Stefan Somlo,⁶ Yannick Le Meur,⁴ Vicente E. Torres,¹ Genkyst Study Group, the HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group, the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease, and Peter C. Harris^{1,2,*}



Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-IV

Gen DNAJB11

A Family pedigrees





Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-IV

Gen DNAJB11

Table 1. Clinical Presentation and Pathogenic Variants in the 23 Affected Individuals from Seven DNAJB11-Affected Families

Family	Pathogenic Variant	Subject	Sex	eGFR ^a (age) or ESRD (age)	Context of Diagnosis (age)	HBP (age) ^b	Morphology of the Kidneys				Liver Cysts (number)	Other Significant Conditions (age)	
							Type	Age	Description of the Cysts	Kidney Length, (TKVml) ^c			Figure
1 ^d	c.161C>G (p.Pro54Arg)	I.1	F	28 (79)	renal insufficiency (78)	yes (60)	MRI	80	multiple bilateral small cysts (mostly < 1 cm, largest 2 cm)	R:9.2, L:10 (323)	1B	yes (3)	epilepsy (10)
		II.1	F	96 (45)	incidental (43)	no (45)	MRI	44	multiple bilateral small cysts (largest 1.3 cm)	R:9.5, L:10 (335)	1C	yes (10)	metanephric adenoma, partial nephrectomy (43)
		III.1	F	93 (19)	familial study (19)	no (19)	MRI	19	no renal cysts	R:9.7, L:10.0 (277)	NA	no	none
2 ^d	c.166_167insTT (p.Arg56fs)	II.1	M	54 (66)	familial study (na)	yes (56)	MRI	53	multiple bilateral small cysts (largest 0.8 cm)	NA	NA	no	parathyroid adenoma, hypertrophic cardiomyopathy
		II.2 ^e	F	84 (76)	familial study (61)	yes (~50)	CT	70	small cortical cysts in the left kidney	R: 9.5, L: 9.6	S1A	yes (> 50)	Parkinson disease (60)
		III.2	F	101 (45)	incidental (31)	no (45)	MRI	38	multiple bilateral small cysts	R:11.5, L:12	1D	yes (> 50)	breast cancer (36)
		III.3	F	77 (56)	familial study (42)	yes (~50)	US	42	three parapelvic cysts on left kidney (largest 1 cm), no cysts detected on left kidney	R:9.7, L:10.6	NA	yes (> 20)	none
3	c.479delC (p.Ala160fs)	II.1 ^e	F	ESRD (75)	renal insufficiency (~65)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	none
		II.3	F	ESRD (89)	NA	NA	CT ^e	91	atrophic kidneys with multiple cysts	R:6; L:6	S1B	No	none
		III.2	F	39 (59)	incidental (57)	yes (51)	US	57	multiple bilateral small cysts (largest 1.2 cm)	R:12, L:10	S1C	yes (na)	glioblastoma (59)
		III.4	M	85 (66)	familial study (66)	no (66)	CT	62	multiple bilateral small cysts (largest 1.1 cm)	R:11, L:11 (483)	S1D	no	kidney stones (52)
		III.5	F	82 (57)	familial study (57)	no (57)	MRI	57	multiple bilateral small cysts	R:11, L:11 (300)	1E	no	none
		IV.2	M	97 (36)	familial study (35)	no (35)	MRI	36	seven bilateral small cysts (largest 0.3 cm)	R:10, L:9 (299)	S1E	yes (9)	none

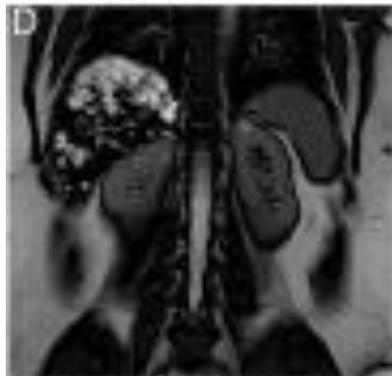


Poliquistosis Renal Autosómica Dominante tipo-IV

Gen DNAJB11



Family 1, Subject I.1



Family 2, Subject III.2



Family 1, Subject II.1



Family 3, Subject III.5



Family 2, Subject III.2



Family 4, Subject I.1



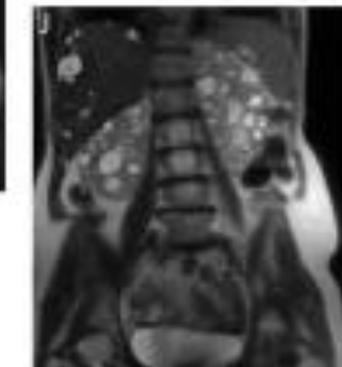
Family 5, Subject III.1



Family 4, Subject II.1



Family 6, Subject II.2



Family 7, Subject II.2



Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva tipo-II *Gen DZIP1L*

ARTICLES

nature
genetics

Mutations in *DZIP1L*, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease

Hao Lu^{1,20}, Maria C Rondón Galeano^{2,20}, Elisabeth Ott^{3,20}, Geraldine Kaeslin², P Jaya Kausalya¹, Carina Kramer³, Nadina Ortiz-Brüchle⁴, Nadescha Hilger⁴, Vicki Metzis^{2,19} , Milan Hiersche⁵, Shang Yew Tay¹, Robert Tunningley⁶, Shubha Vij^{1,19}, Andrew D Courtney², Belinda Whittle⁶, Elke Wühl⁷, Udo Vester⁸, Björn Hartleben⁹, Steffen Neuber⁵, Valeska Frank⁵, Melissa H Little^{2,19}, Daniel Epting³, Peter Papathanasiou^{6,19}, Andrew C Perkins^{2,10} , Graham D Wright¹¹ , Walter Hunziker^{1,12,13} , Heon Yung Gee^{14,15} , Edgar A Otto¹⁶, Klaus Zerres⁴, Friedhelm Hildebrandt¹⁴, Sudipto Roy^{1,17,18}, Carol Wicking^{2,21} & Carsten Bergmann^{3-5,21}



Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva tipo-II

Gen *DZIP1L*

Table 1 *DZIP1L* mutations in patients with ARPKD

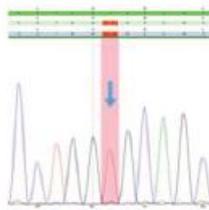
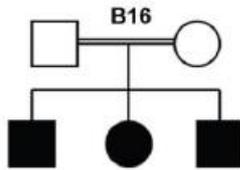
Family Individual	Sex	Ancestry	Mutation	Protein change	Exon (state)	Continuously conserved to	Polyphen-2/ MuTast/SIFT	ExAC	Parental consanguinity	Phenotype
B16-1	Male	Turkish	c.269C>T	p.Ala90Val	2 (hom)	<i>Xenopus tropicalis</i>	0.99/DC/dam	0/5/116158	Yes	ARPKD, enlarged polycystic kidneys with increased echogenicity (kidney volumes >97th p), diminished CMD, pepper-salt pattern. Arterial hypertension since early toddler age. ESRD at age 18; RTX at age 26.
B16-2	Female	Turkish	c.269C>T	p.Ala90Val	2 (hom)	<i>Xenopus tropicalis</i>	0.99/DC/dam	0/5/116158	Yes	ARPKD, kidney morphology like that of elder brother, with polycystic kidneys with increased echogenicity and volumes constantly >97th p (at age 11, left kidney, 175 ml and right kidney, 190 ml; at age 20, left kidney, 225 ml and right kidney, 217 ml). Arterial hypertension since early toddler age. ESRD at age 26; RTX at age 27.
B16-3	Male	Turkish	c.269C>T	p.Ala90Val	2 (hom)	<i>Xenopus tropicalis</i>	0.99/DC/dam	0/5/116158	Yes	Characteristic ARPKD phenotype with hyperechogenic kidneys with lack of CMD. Kidney volumes at age 3, left, 75th p and right, 97th p; at age 7, left, 97 ml (90th p) and right, 112 ml (97th p); at age 14, left, 167 ml and right, 240 ml (both >97th p). Hepatosplenomegaly. Arterial hypertension since early toddler age. Normal kidney function at age 15 (serum creatinine 0.9 mg/dl; creatinine clearance, 112 ml/min/1.73 m ²).
A3533-1	Female	Arab	c.273G>C	p.Gln91His	2 (hom)	<i>Danio rerio</i>	1.00/DC/dam	0/0/116158	Yes	ARPKD, enlarged polycystic kidneys with increased echogenicity. Arterial hypertension first diagnosed at age 8. ESRD and RTX at age 12.
A3533-2	Female	Arab	c.273G>C	p.Gln91His	2 (hom)	<i>Danio rerio</i>	1.00/DC/dam	0/0/116158	Yes	ARPKD, enlarged polycystic kidneys with increased echogenicity. Arterial hypertension first diagnosed at age 3. Kidney function at age 9: serum creatinine, 0.8 mg/dl; creatinine clearance, 94 ml/min/1.73 m ² ; slightly increased cystatin C, 1.4 mg/l; cystatin-GFR, 67 ml/min/1.73 m ² .
B155	Male	Palestinian	c.463C>T	p.Gln155*	2 (hom)	<i>Danio rerio</i>	NA/DC/NA	0/0/116158	Yes	First diagnosed with arterial hypertension and massively symmetrically enlarged kidneys with hyperechogenicity with poor CMD at 8 months of age. ESRD at age 18; RTX at age 20.
BB031	Female	Egyptian	c.1061_1062del	p.Glu354Alafs*39	7 (hom)	<i>Danio rerio</i>	NA/NA/NA	0/0/116158	Yes	Characteristic ARPKD phenotype with bilaterally enlarged kidneys with increased echogenicity, twinkling phenomenon/calcification spots, and diminished CMD. Normal renal function at age 13. Kidney volumes 90th–97th p (age 8, 146 ml; age 10, 163 ml; age 13, 195 ml).

DZIP1L cDNA mutations are numbered according to human cDNA reference sequence NM_173543.2. +1 corresponds to the A of the ATG start codon in exon 2. ARPKD, autosomal recessive polycystic kidney disease; CMD, corticomedullary differentiation; het, heterozygous; hom, homozygous; DC, disease causing; ExAC, Exome Aggregation Consortium; MuTast, Mutation Taster; SIFT, sorting intolerant from tolerant; dam, damaging; ESRD, end-stage renal disease; NA, not applicable; RTX, renal transplantation; TOP, termination of pregnancy; p, percentile. 'Continuously conserved' denotes evolutionary conservation of affected amino acids.

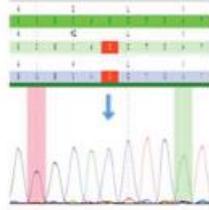
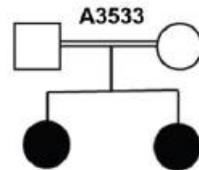


Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva tipo-II

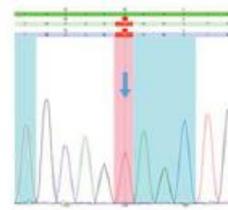
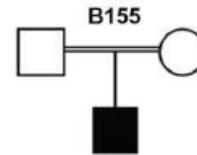
Gen DZIP1L



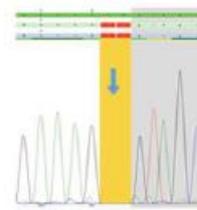
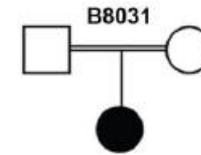
c.269C>T (p.Ala90Val) (P)
c.269C>T (p.Ala90Val) (M)



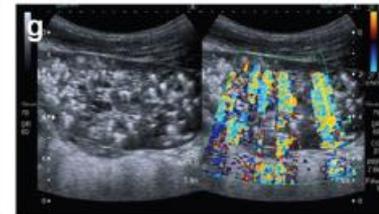
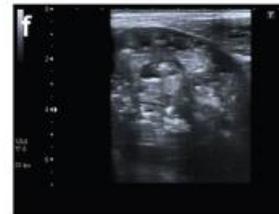
c.273G>C (p.Gln91His) (P)
c.273G>C (p.Gln91His) (M)



c.463C>T (p.Gln155*) (P)
c.463C>T (p.Gln155*) (M)



c.1061_1062del (p.Glu354Alafs*39) (P)
c.1061_1062del (p.Glu354Alafs*39) (M)





Mosaicismo germinal

CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History

Ioan-Andrei Iliuta,^{*} Vinusha Kalatharan,^{*} Kairong Wang,^{*} Emilie Cornec-Le Gall,[†] John Conklin,[‡] Marina Pourafkari,[‡] Ryan Ting,^{*} Chen Chen,^{*} Alessia C. Borgo,^{*} Ning He,^{*} Xuewen Song,^{*} Christina M. Heyer,[†] Sarah R. Senum,[†] Young-Hwan Hwang,[§] Andrew D. Paterson,^{||} Peter C. Harris,[†] Korosh Khalili,[‡] and York Pei^{*}

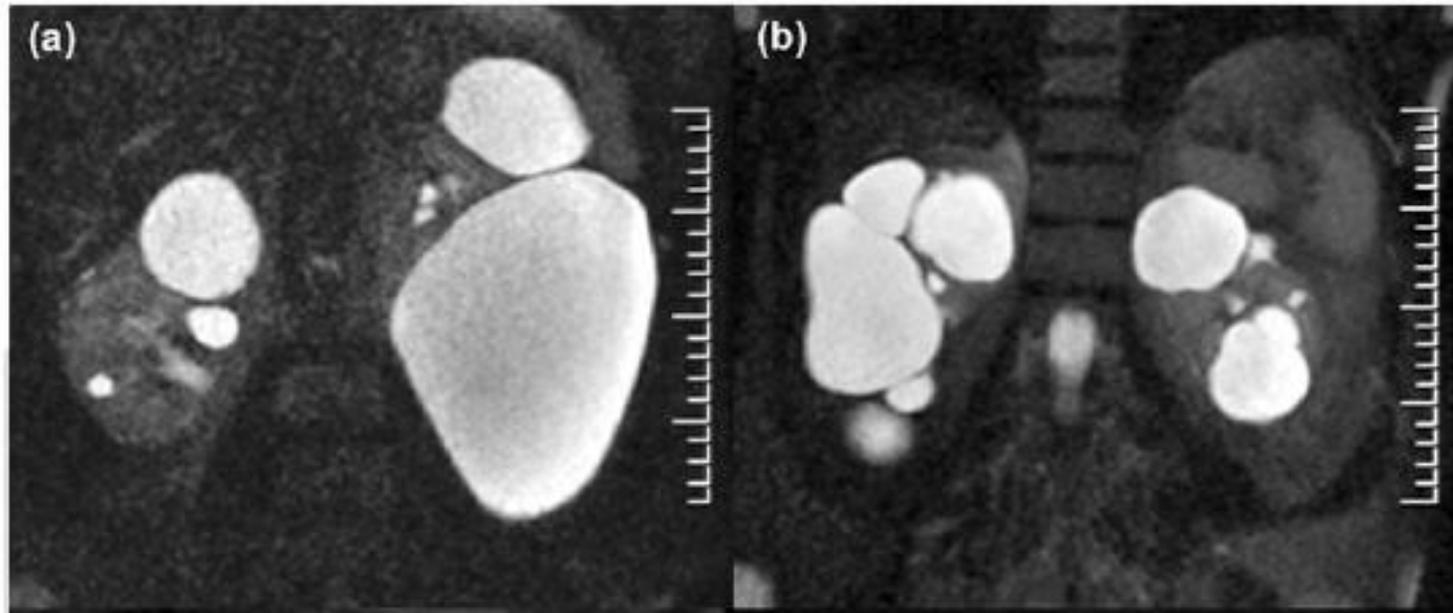
^{*}Division of Nephrology and [†]Department of Medical Imaging, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; [‡]Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota;

[§]Truwords Dialysis Clinic, Incheon, South Korea; and ^{||}Program in Genetics and Genome Biology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada



Mosaicismo germinal

Pacientes Sin Mutación Detectada Con Enfermedad De Novo Presentaron PKD Focal





Mosaicismo germinal

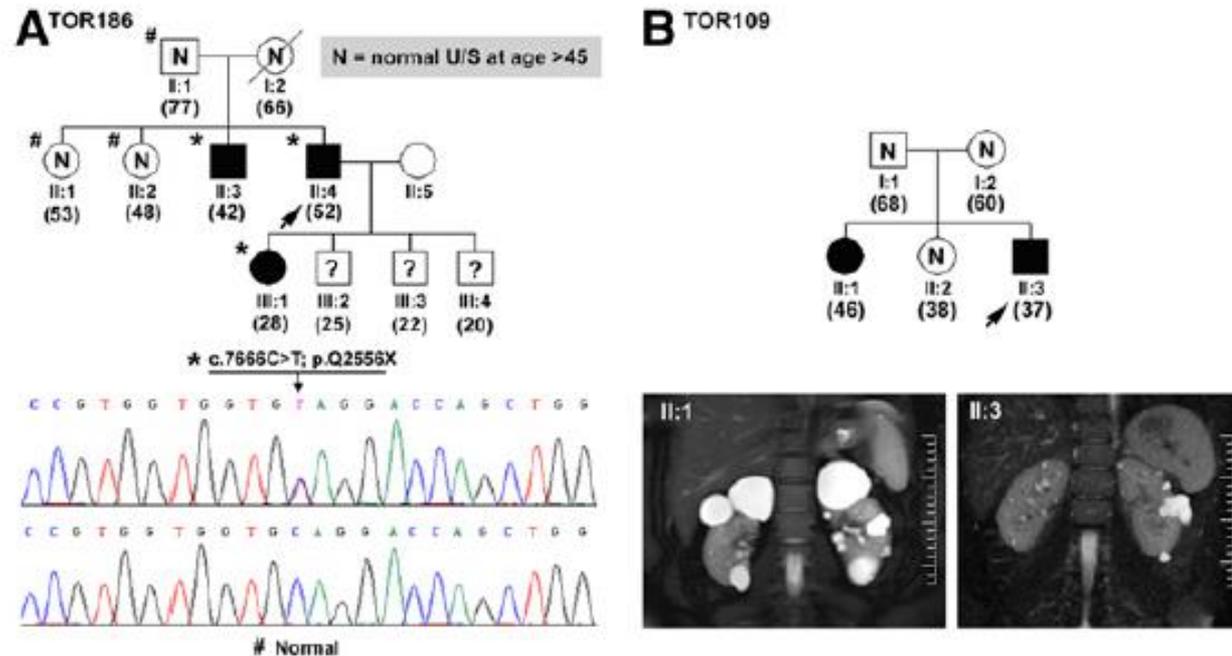


Figure 5. Examples of germline mosaicism. (A) TOR186 is a pedigree with proven germline mosaicism. Two members (II:3 and II:4) inherited the same pathogenic *PKD1* mutation (c.7666C>T; p.Q2556X) from their apparently unaffected parents. (B) TOR109 is a pedigree with suspected germline mosaicism with no detectable *PKD1* or *PKD2* mutation. U/S, ultrasound scan.



Mosaicismo germinal

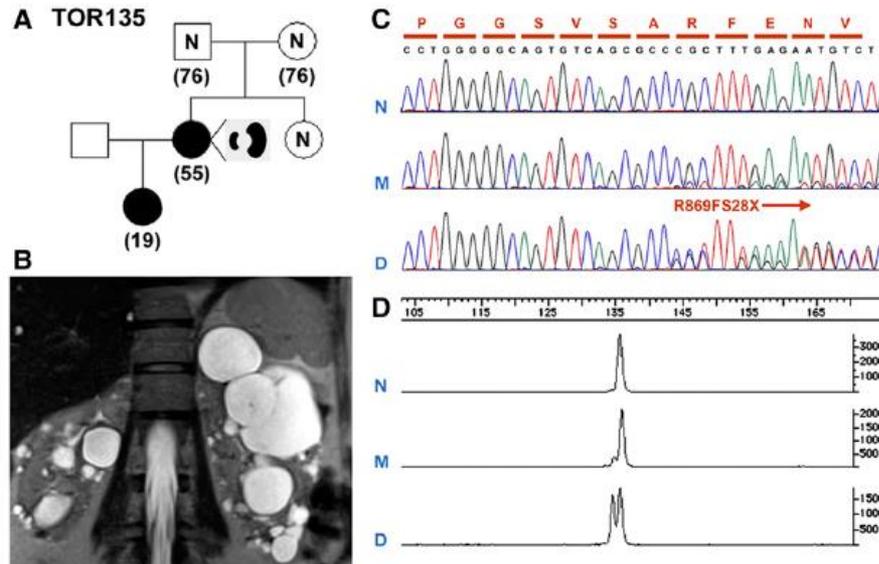


Figure 6. An example of PKD1 somatic mosaicism. (A) A pedigree (TOR135) with somatic mosaicism and germline disease transmission. (B) MRI shows asymmetric PKD in the affected mother with somatic mosaicism. (C) Sanger sequencing showing a 1-bp PKD1 frameshift deletion (c.2605delC; p.R869FS28X) unequivocally in the daughter (D) but not in the mother (M). (D) Quantitative analysis by capillary electrophoresis of the PCR product encompassing the PKD1 mutation site shows that the ratio of mutant to normal alleles is approximately 1:1 in the daughter (D) but only approximately 1:10 the mother (M).

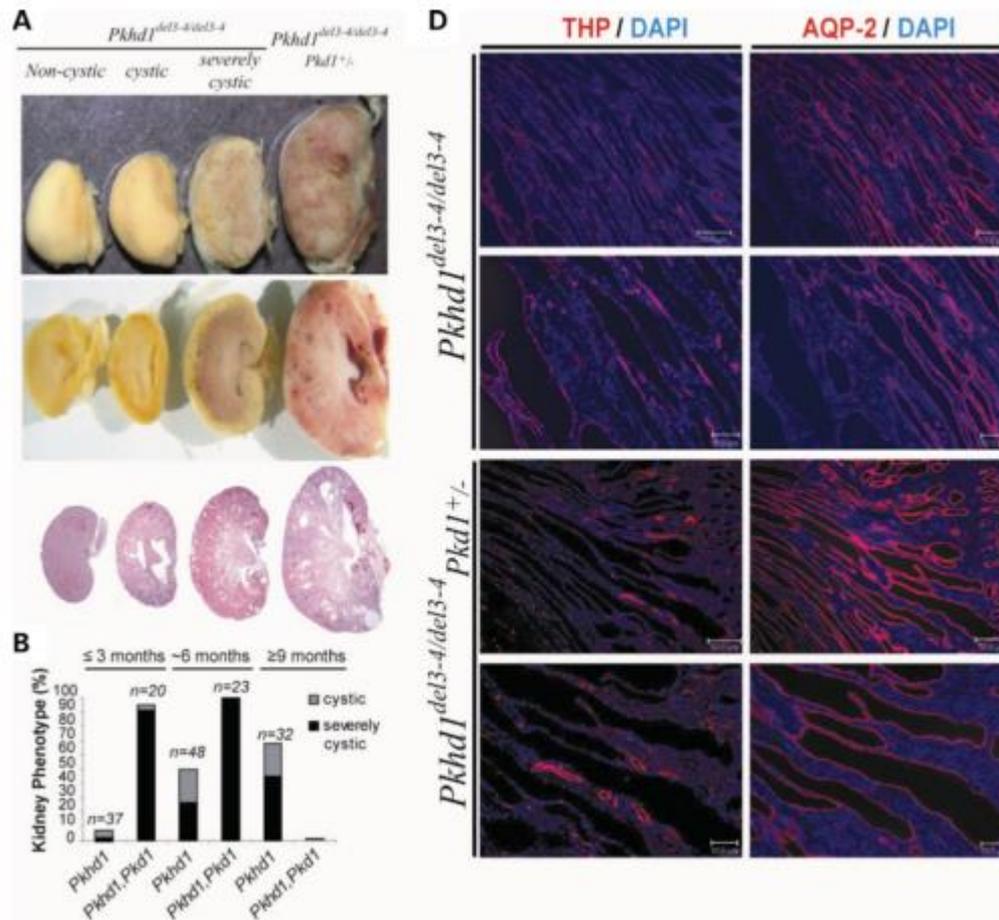
6 de los 32 pacientes con enfermedad de novo (18.8%) tenían PKD asimétrica.



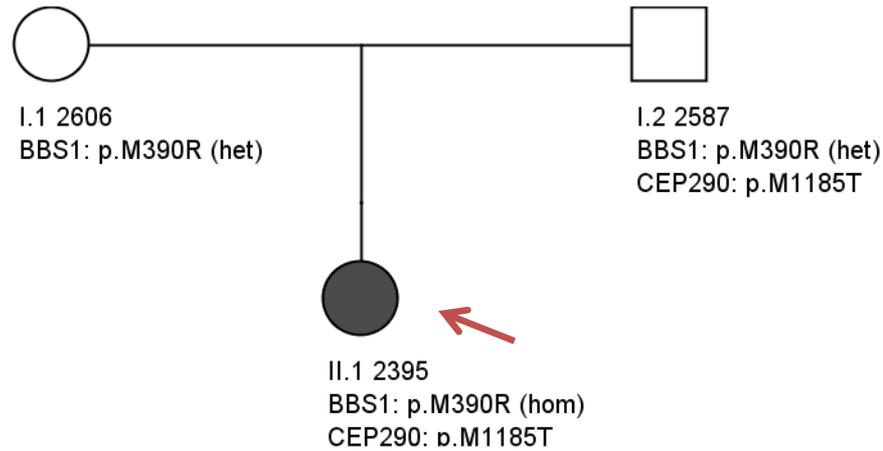
Interacción Génica

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

Miguel A. Garcia-Gonzalez¹, Luis F. Menezes¹, Klaus B. Piontek¹, Junya Kaimori¹, David L. Huso², Terry Watnick¹, Luiz F. Onuchic⁴, Lisa M. Guay-Woodford³ and Gregory G. Germino^{1,*}



EJEMPLO2: GENES POLIQUÍSTICOS CON SINDROMÍAS EN AUSENCIA DE POLIQUISTOSIS



Familia	Miembro	Función renal	Retinopatía	Polidactilia	Obesidad	Trastorno conductual	Diabetes insípida	Anomalías urogenitales	Mutación
BB_CHUOU1	2606(M)	Normal	No	No	No	No	No	No	BBS1: p.M390R (hom)
	2587 (V)	Normal	No	No	Si	No	No	No	BBS1:p.M390R (het) CEP290: p.M1185T
	2395 (M)	Normal	Retinosis pigmentaria	Si	Si	Si	No	No	BBS1: p.M390R (hom) CEP290: p.M1185T

2. Objetivos de investigación



GRANDES OBJETIVOS

- 1) Mecanismos genéticos y fisiopatológicos de la **Poliquistosis Renal**.
 - A. Análisis Genético.
 - Desarrollo de nuevas tecnologías (**FIS-PI11/0069**)



Oviedo
8-11 Octubre 2016



XLVI
Congreso Nacional
de la Sociedad
Española de
Nefrología



GRANDES OBJETIVOS

1) Mecanismos genéticos y fisiopatológicos de la **Poliquistosis Renal**.

A. Análisis Genético.

- Desarrollo de nuevas tecnologías (**FIS-PI11/0069**)
- Correlación genotipo/fenotipo (**FIS-PI15/01467**)

Consortio GalCYST (2016-2019)



INVESTIGADOR

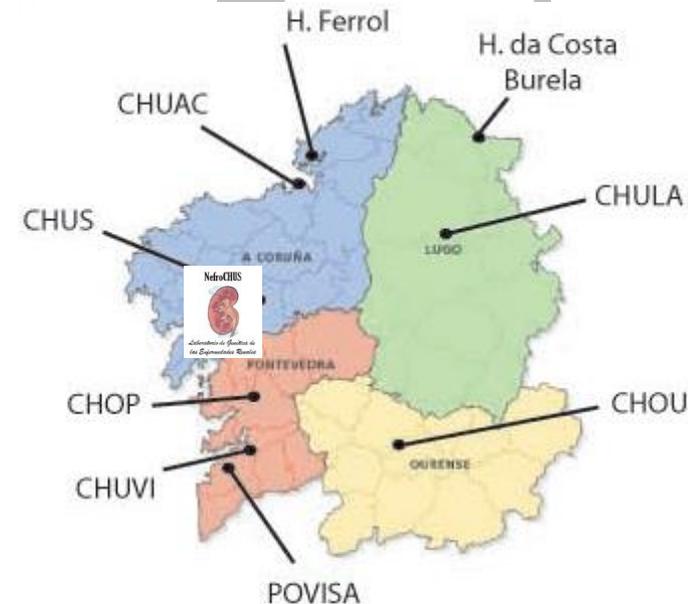
PABLO BOUZA PIÑEIRO
JESUS CALVIÑO VARELA
LUZ MARIA CUIÑA BARJA
CANDIDO DIAZ RODRIGUEZ
JOSE MARIA LAMAS BARREIRO
ALFONSO OTERO GONZALEZ
BEATRIZ PAZOS ARIAS
MIGUEL PEREZ FONTAN
ANGEL ALONSO HERNANDEZ
FERNANDA ARROJO ALONSO
SECUNDINO CIGARRAN GULDRIS

LARA BESADA
MARIA GARCIA MURIAS
ANA MARIA BARCIA DE LA IGLESIA
PATRICIA REGUEIRO CASUSO
NISRINE ARHDA
CARMEN VAZQUEZ
MIGUEL A GARCIA GONZALEZ

CENTRO

Hospital Arquitecto Marcide
Complejo Hospitalario Universitario Lucus Augusti
Complejo Hospitalario de Pontevedra
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Complejo 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
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
NefroCHUS





GRANDES OBJETIVOS

- 1) Mecanismos genéticos y fisiopatológicos de la **Poliquistosis Renal**.
 - A. Análisis Genético.
 - Desarrollo de nuevas tecnologías (**FIS-PI11/0069**)
 - Correlación genotipo/fenotipo (**FIS-PI15/01467**)

2. Objetivos de investigación



GRANDES OBJETIVOS

1) Mecanismos genéticos y fisiopatológicos de la Poliquistosis Renal.

2) Mecanismos genéticos y fisiopatológicos de las Glomerulopatías.

A. Análisis Genético.

- Desarrollo de nuevas tecnologías (*NepbroGENETOR*)
- Correlación genotipo/fenotipo, (*FIS-PI18/0037*)



NEPHRO
GENETOR

- Enfermedad quística común
- Enfermedad quística común, rara y ultra-rara
- Enfermedad glomerular
- Enfermedad tubulo-intersticial

Consorcio GalGLOM (2019-21)



INVESTIGADOR

PABLO BOUZA PIÑEIRO
JESUS CALVIÑO VARELA
LUZ MARIA CUIÑA BARJA
CANDIDO DIAZ RODRIGUEZ
JOSE MARIA LAMAS BARREIRO
ALFONSO OTERO GONZALEZ

CENTRO

Hospital de Pontevedra
Complejo Hospitalario Universitario Lucus Augusti
Complejo Hospitalario de Pontevedra
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
Hospital de Povisa
Sociedad Gallega de Nefrología

BEATRIZ PAZOS ARIAS
MIGUEL PEREZ FONTAN

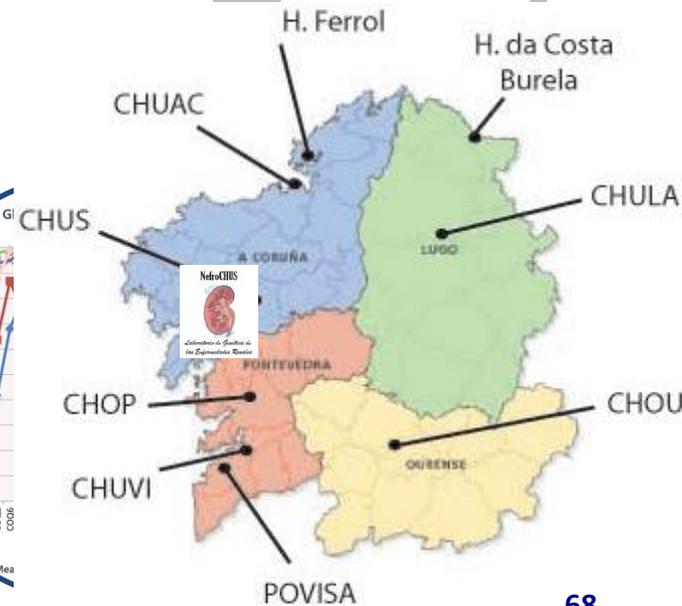
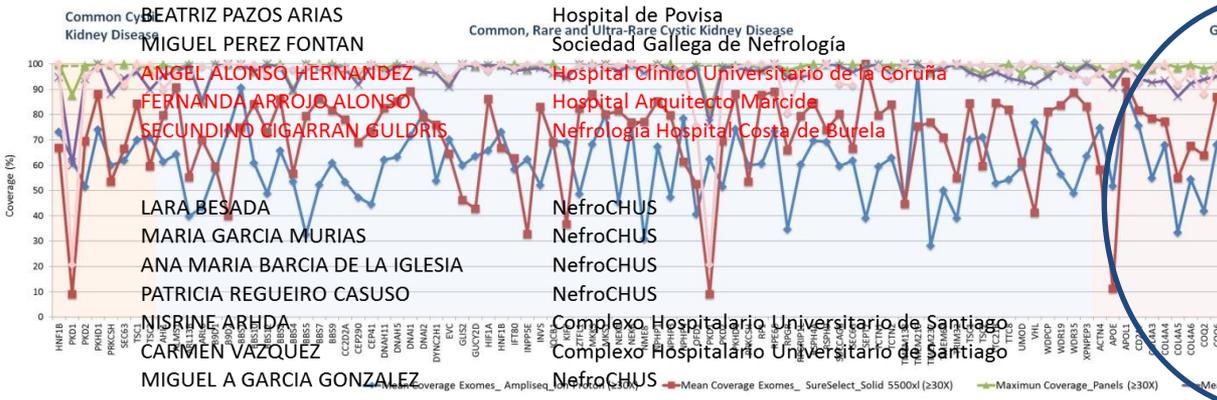
Hospital Clínico Universitario de la Coruña
Hospital Arquitecto Marcide
Nefrología Hospital Costa de Burela

LARA BESADA
MARIA GARCIA MURIAS
ANA MARIA BARCIA DE LA IGLESIA
PATRICIA REGUEIRO CASUSO

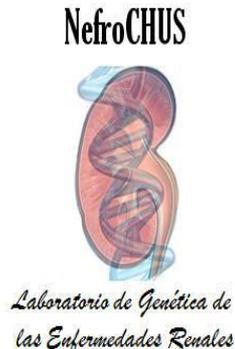
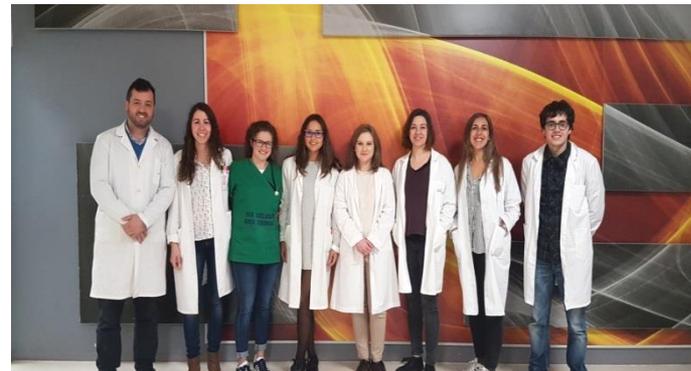
NefroCHUS
NefroCHUS
NefroCHUS
NefroCHUS

NISRINE ARHDA
CARMEN VAZQUEZ
MIGUEL A GARCIA GONZALEZ

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
NefroCHUS



Gracias por vuestra atención y vuestra colaboración en el Proyecto



Consorcio Gallego para la Poliquistosis *GAL-Cyst*
Consorcio Gallego para la Glomerulopatía *GAL-Glom*