

Original breve

Nueva mutación asociada a poliquistosis renal autosómica dominante con efecto fundador localizada en la Alpujarra de Granada[☆]

Carmen García-Rabaneda^{a,*}, Margarita Martínez-Atienza^a, Ana I Morales-García^b, Antonio Poyatos-Andújar^a, Susana García-Linares^a, María Luz Bellido-Díaz^a, Irene Argüelles-Toledo^c, María García-Valverde^d, Juan A Bravo-Soto^d y Rafael J Esteban-de-la-Rosa^d

^a Laboratorio de Genética Molecular. Hospitales Universitarios San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada, España

^b Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España

^c Unidad de Reproducción, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España

^d Nefrología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2019

Aceptado el 3 de marzo de 2020

On-line el 3 de junio de 2020

Palabras clave:

PQRAD

Mutación Alpujarra

PKD1

Efecto fundador

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la variante no descrita en el gen PKD1 c.7292T>A, identificada en cuatro familias de la comarca de la Alpujarra de Granada, es la causante de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Esta variante consiste en una sustitución transversión de timina (T) por adenina (A) que a nivel de la proteína policistina 1 produce un cambio de leucina (Leu/L) por glutamina (Gln/Q) en la posición 2431 (p.Leu2431Gln).

Método: Registramos variables sociodemográficas y clínicas a través de la realización de historias clínicas, árboles genealógicos, ecografías y estudios genéticos a individuos afectados y sanos pertenecientes a estas familias en el contexto del estudio de segregación.

Resultados: Todos los individuos afectados portaban en heterocigosis la variante c.7292T>A, mientras que los individuos sanos no la portaron. En las familias estudiadas, el 62,9% eran mujeres. El diagnóstico de PQRAD se realizó a los $29,3 \pm 15,82$ años de edad, después de haber tenido el primer hijo en el 64,8%. Los motivos principales de diagnóstico de la enfermedad fueron antecedentes familiares y episodios de hematuria. El inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) se produjo a la edad de $55,8 \pm 7,62$ años (rango 44-67), y el éxitus a los $63 \pm 92,2$ años (rango 48-76), siendo la causa desconocida, cardiovascular e insuficiencia renal las más frecuentes; la mediana de supervivencia renal se estableció a los $58,5 \pm 0,77$ años y la mediana de supervivencia del paciente a los $67 \pm 3,54$ años. No observamos diferencias en la supervivencia del riñón y del paciente según el sexo. De los pacientes fallecidos, el 52,2% necesitaron TRS y el 94,4% tenían algún grado de insuficiencia renal (IR).

[☆] Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliúística Autosómica Dominante (GEEPAD).

Asociación Amigos del Riñón.

Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmen.garcia.rabaneda@gmail.com (C. García-Rabaneda).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.03.003>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: La variante c.7292T>A en el gen PKD1 es responsable de la enfermedad y su distribución en la comarca de la Alpujarra de Granada sugiere un efecto fundador. En la PQRAD es necesario realizar estudios de segregación que ayuden a reclasificar variantes genéticas, en este caso de indeterminada a patogénica.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

New mutation associated with autosomal dominant polycystic kidney disease with founder effect located in the alpujarra region of granada

A B S T R A C T

Keywords:

ADPKD
Alpujarra mutation
PKD1
Founder effect

Objective: To demonstrate that the variant not described in PKD1 gene c.7292T>A, identified in four families from the Alpujarra in Granada, is the cause of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). This variant consists of a transversion of thymine (T) by adenine (A) that at the level of the Polycystin 1 protein produces a change of leucine (Leu / L) by Glutamine (Gln / Q) in position 2431 (p.Leu2431Gln).

Method: Sociodemographic and clinical variables were registered using clinical histories, genealogical trees, ultrasounds and genetic analysis to ADPKD and healthy individuals belonging to these families in the context of segregation study.

Results: All PKD individuals carried the c.7292T>A variant in heterozygosis, whereas healthy ones did not. Among all ADPKD patients, 62.9% were women. ADPKD diagnosis was made at 29.3 ± 15.82 years, after having the first child in 64.8%. The main reasons for diagnosis were family history and hematuria episodes. The onset of renal replacement therapy (RRT) occurred at 55.8 ± 7.62 years (range 44-67), and death at 63 ± 92.2 years (range 48-76), being the cause unknown, cardiovascular and insufficiency kidney the most frequent; the median of renal survival was established at 58.5 ± 0.77 years and the median survival of patients at 67.2 ± 3.54 years. No differences in kidney and patient survivals were observed according to sex. Among deceased patients, 52.2% required RRT and 94.4% suffered from renal failure.

Conclusions: The variant c.7292T>A in PKD1 gene is responsible for the disease, and its distribution in the Alpujarra region of Granada suggests a founder effect. In ADPKD it is necessary to perform segregation studies that help us to reclassify genetic variants, in this case from indeterminate to pathogenic.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), clasificada con los códigos internacionales 753.12, 753.13 (CIE-9) y Q61.2, Q61.3 (CIE-10), es la nefropatía hereditaria más común que ocasiona fallo renal y necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS). Cursa con aparición y crecimiento progresivo de quistes renales que sustituyen la totalidad del parénquima renal normal acompañado de fibrosis e inflamación intersticial¹. Es una enfermedad monogénica y/o bigénica² que puede afectar al riñón y a otros órganos y originar hipertensión arterial, infecciones urinarias, dolor lumbar o abdominal, hematuria, nefrolitiasis y fallo renal, así como quistes hepáticos, en páncreas y epidídimo, plexo coroidal y aracnoideos, aneurismas cerebrales, anomalías cardíacas y hernias abdominales, entre otras³. La intensidad de las manifestaciones es variable incluso entre individuos de una misma familia⁴.

La prevalencia no está bien determinada, ya que no disponemos de registros oficiales específicos, aunque estudios recientes la señalan entre 4,76-9,14 casos/10.000 nacidos⁵. Nuestro registro, compuesto por 298 familias y 1.164 pacientes identificados en el ámbito sanitario de Granada, identifica entre 16-31 nuevos casos/año (periodo 2000-2018), con una incidencia media de 2,34 casos/105 personas/año⁶, datos que concuerdan con lo informado en el estudio Else-Kroener-Fresenius-ADPKD en el suroeste de Alemania⁷.

La mayoría de los casos se deben a variantes en el gen PKD1 (16p13.3), y en menor proporción en los genes PKD2 (4q22.1), GANAB (11q12.3)⁸ y DNAJB11 (3q27.3), existiendo pocos casos de afectación combinada en los genes PKD1 y PKD2⁹. Estos genes codifican las proteínas policistina 1 (PKD1), policistina 2 (PKD2) y a la subunidad α de la glucosidasa II (GANAB), muy ubicuas en el organismo, aunque forman parte principalmente del cilio primario¹⁰. Su alteración va a provocar una disminución del calcio e incremento de AMPc

intracelulares, alteraciones de la proliferación celular y de la polaridad, aumento de la secreción de fluidos e incremento de la matriz extracelular, todos ellos implicados en la quistogénesis, aunque el mecanismo exacto aún se desconoce^{10,11}.

Nuestro trabajo pretende demostrar que la nueva variante c.7292T>A identificada en el gen *PKD1* es responsable de la PQRAD en 4 familias de la Alpujarra de Granada, aparentemente no relacionadas mediante árbol genealógico, así como identificar la existencia de un posible efecto fundador.

Material y métodos

Se han realizado historias clínicas, árboles genealógicos y ecografías a miembros pertenecientes a 4 familias afectas por PQRAD oriundas de la comarca geográfica de la Alpujarra de Granada, donde hay censadas 25.000 personas: una familia es oriunda de Órgiva, con 5.570 habitantes y las otras tres de Pórtugos, con 403 habitantes¹².

Se realizaron estudios genéticos mediante secuenciación masiva (NGS) a personas con diagnóstico de PQRAD¹³. Se identificó en heterocigosis la variante c.7292T>A (p.Leu2431Gln) en el gen *PKD1*, no descrita en las bases de datos ni en la literatura. Por otra parte, el análisis *in silico* resultó contradictorio: los programas PolyPhen2, SIFT y Mutation Taster señalan un efecto deletéreo mientras que Align GVGD señaló un efecto benigno. Esta situación obligó a planificar el estudio de segregación: realizamos análisis genéticos en familiares afectados (secuenciación completa del gen *PKD1* o estudio de mutación puntual conocida, según el caso) y en familiares sanos (estudio de mutación puntual conocida).

En cada familia hemos estudiado individuos afectados y sanos. Todos los participantes fueron informados y firmaron el consentimiento informado; los realizados en menores de edad fueron autorizados por sus progenitores.

Los estudios genéticos se realizaron en el Instituto de Medicina Genómica (IMEGEN) empleando el panel de secuenciación masiva (NGS) NextGeneDx[®], que incluye los genes *PKD1*, *PKD2* y *GANAB*, siguiendo la siguiente metodología:

1. Extracción de ADN genómico a partir de los linfocitos de la muestra sanguínea.
2. Preparación de librerías mediante el kit Nextera XT (Illumina).
3. Secuenciación de las librerías (2 × 150) en el secuenciador MiSeq (Illumina).
4. Análisis bioinformático de las secuencias obtenidas.
5. Confirmación de variantes por secuenciación Sanger.

Para evaluar la patogenicidad de las variantes encontradas se utilizaron bases de datos poblacionales como la *Human Gene Mutation Database* (HGMD), Clinvar, GenomeAD, LOVD y, la que ofrece mayor información específica, la *ADPKD Mutation Database*, que identifica 2.601 cambios en la estructura del gen *PKD1*, entre silenciosos, patogénicos y de significado clínico incierto o indeterminado¹⁴.

Para las mutaciones puntuales en pacientes con mutación ya conocida, se realizó secuenciación Sanger por el laboratorio Imegen.

Registramos variables sociodemográficas, clínicas y otras relativas al impacto de la mutación sobre riñón y paciente mediante estudios de supervivencia. Empleamos los programas Geno-Pro para realizar los árboles genealógicos y el paquete estadístico SPSS 15.0. Los datos se expresan en términos de media ± DT, rango, mediana y porcentaje, según el caso. Los estudios de supervivencia renal y del paciente se realizaron con la prueba de Kaplan-Meier, considerándolo significativo cuando $p < 0,05$.

Resultados

En la [tabla 1](#) se resumen características sociodemográficas, clínicas y genéticas de la población estudiada. Por motivos de accesibilidad a la consulta, realizamos un estudio genético en 20 de los 66 pacientes diagnosticados con PQRAD mediante criterios ecográficos de de Ravine y Pei modificados¹³ en estas familias (30,3%): 8 mediante secuenciación masiva y 12 mediante secuenciación Sanger para el estudio de mutaciones puntuales conocidas. El análisis genético reveló la presencia de la variante c.7292T>A (p.Leu2431Gln) en todos los afectados. Asimismo, se estudiaron 8 familiares sin evidencia clínica y ecográfica de la enfermedad y en ninguno se identificó la variante.

En estas 4 familias, el 62,9% de los afectados eran mujeres. El diagnóstico se realizó a los $29,3 \pm 15,82$ años de edad (rango edad 1-59), en el 64,8% después de haber tenido un primer hijo. La presencia de antecedentes familiares y la hematuria fueron las dos causas principales que condujeron al diagnóstico. En los familiares afectados, identificamos quistes hepáticos en el 59,3%, historia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el 3,3% y quistes en epidídimo u ovario en el 13%. La edad de inicio del tratamiento renal sustitutivo (TRS) fue a los $55,8 \pm 7,62$ años (rango edad 44-67); el éxito se produjo a los $63,1 \pm 9,32$ años (rango edad 48-76), siendo la causa desconocida, cardiovascular e insuficiencia renal las más frecuentes. La mediana de supervivencia renal fue de $58,5 \pm 0,77$ años y la mediana de supervivencia del paciente fue de $67,2 \pm 3,54$ años, sin encontrar diferencias significativas en función del sexo. De los pacientes fallecidos, el 52,2% necesitaron TRS y el 94,4% tenían algún grado de insuficiencia renal (IR).

Discusión

Nuestra variante, no identificada en los registros de variantes génicas humanas generales ni específicas, se encuentra localizada en el exón 18 en la posición cromosómica chr16:2156596 donde se produce una sustitución transversión de adenina a timina que predice una mutación tipo cambio de sentido (*missense*) con la modificación de leucina (L) por glutamina (Q) en el codón 2431 (c.7292T>A, L2431Q) ([tabla 2](#)).

Este cambio se ubica en la región extramembranosa, dominio REJ de la policistina 1 (*PKD1*). El dominio en *PKD1* tiene una longitud de casi 1.000 aminoácidos comprendidos entre los exones 15 y 27. Probablemente esté compuesto por múltiples dominios estructurales. Hay seis residuos de cisteína completamente conservados que pueden formar puentes disulfuro¹⁵. La función de este dominio no está bien establecida, aunque se ha relacionado con la regulación del flujo de iones

Tabla 1 – Características sociodemográficas, clínicas y genéticas de las familias (IRC: insuficiencia renal crónica (eFG < 60 mL/min); TRS: tratamiento renal sustitutivo)

| | Familia 1 | Familia 2 | Familia 3 | Familia 4 |
|--|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Ciudad de origen | Pórtugos | Órgiva | Pórtugos | Pórtugos |
| n.º de generaciones de hermanos | 4 | 6 | 5 | 6 |
| n.º de individuos/genograma | 27 | 71 | 24 | 52 |
| n.º de individuos con PQRAD/genograma | 8 | 32 | 7 | 19 |
| (5 varones) | | (11 varones) | (2 varones) | (6 varones) |
| n.º de individuos estudiados sanos | 14 | 29 | 1 | 27 |
| n.º de individuos no estudiados | 5 | 10 | 16 | 6 |
| n.º de estudios genéticos realizados en individuos con PQRAD | 3 | 8 | 2 | 7 |
| n.º de estudios genéticos realizados en sujetos sanos | 1 | 5 | 1 | 1 |
| n.º de fallecidos con PQRAD y TRS (%) | 50 | 41,7 | 100 | 50 |
| n.º de fallecidos con PQRAD y IRC (%) | 100 | 100 | 100 | 80 |
| Edad inicio TRS (años; media ± DT) | 66 | 54,7 ± 7,82 (44-65) | 63,1 ± 5,12 (59-67) | 52,8 ± 6,12 (46-59) |
| Edad éxitus con PQRAD (años; media ± DT) | 76 | 62,7 ± 9,12 | 61,48 | 61,8 ± 9,12 |
| Quistes hepáticos (%) | 33,3 | 70 | 40 | 54,5 |
| ACV hemorrágico (%) | 0 | 7,1 | 0 | 0 |

Tabla 2 – Caracterización de la variante según diferentes transcritos del gen PKD1

| Chr | Posición | Ref | Alt | Exon | Gen PKD1 | Transcritos | Dominio PKD1 |
|-----|----------|-----|-----|------|--|---|--------------|
| 16 | 2156596 | A | T | 18 | OMIM: 601313 | NM_000296: p.L2431Q NM_001009944: p.L2431Q ENST00000487932: c.1979T>A (p.L660Q) ENST00000262304: c.7292T>A (p.L2431Q) ENST00000423118: c.7292T>A (p.L2431Q) | REJ |
| | | | | | ensembl: ENSG00000008710 | | |
| | | | | | Database version: RefGen. hg19.update | | |

calcio¹⁶. Algunos autores sugieren que se trata de una región esencial para la actividad biológica de la policistina-1¹⁷. El dominio REJ se encuentra en la proximidad del dominio GPS (sitio proteolítico acoplado a la proteína G), que es esencial para la estructura y función del riñón. Algunos trabajos muestran que el dominio GPS requiere para su función de la integridad de la región REJ. En la base de datos PKD de la Clínica Mayo hay descritas alrededor de 65 variantes *missense* clasificadas como causales de enfermedad en esta región¹⁵. En esta misma región y muy próximas en la secuencia de la proteína están descritas otras variantes *missense*

clasificadas como probablemente patogénicas tales como c.7300C>T, p.Arg2434Trp (R2434W)¹⁸, c.7301G>A, p.Arg2434Gln (R2434Q)¹⁹ y p.Leu2433Arg (L2433R)²⁰.

Unos predictores *in silico* la clasifican como deletérea y otro como benigna. En las bases de datos ExAC, ESP5400 y 1000 Genomes no está registrada, lo que indica su baja frecuencia poblacional. Esta contradicción de predictores hace que la variante se clasifique como indeterminada. El estudio de segregación es contundente: la variante la portan 20 personas afectadas y ninguna de los 8 individuos sanos estudiados. Es decir, la variante cosegrega con la enfermedad. Para clasificar

una variante se recomienda seguir los criterios de la *American College of Medical Genetics and Genomics*²¹. En 2015, se redactó esta guía de consenso para intentar objetivar, en la medida de lo posible, criterios para decidir sobre la clasificación de variantes. Propone una sistemática de trabajo mediante una serie de criterios ponderados que permite realizar un *score* (puntaje) para decidir sobre la mayor o menor probabilidad de patogenicidad del hallazgo, existiendo criterios a favor y criterios en contra:

Criterio muy fuerte de patogenicidad

Variante nula de PVS1 (sin sentido, cambio de marco, canónico \pm 1 o 2 sitios de empalme, codón de iniciación, eliminación simple o multiexón) en un gen en el que la LOF es un mecanismo de enfermedad conocido

Criterio fuerte de patogenicidad

PS1 Mismo cambio de aminoácidos que una variante patógena establecida previamente, independientemente del cambio de nucleótido

PS2 *De novo* (tanto la maternidad como la paternidad confirmada) en un paciente con la enfermedad y sin antecedentes familiares

PS3 Estudios funcionales *in vitro* o *in vivo* bien establecidos que respalden un efecto dañino sobre el gen o producto genético

PS4 La prevalencia la variante en los individuos afectados aumenta significativamente en comparación con la prevalencia en los controles

PP1 (Pruebas sólidas) Cosegregación con enfermedad en varios miembros de la familia afectados en un gen definitivamente conocido como causante de la enfermedad

Criterio moderado de patogenicidad

PM1 Ubicado en un punto crítico mutacional y/o crítico y un dominio funcional bien establecido (p. ej., sitio activo de una enzima) sin variación benigna

PM2 Ausente de los controles (o con una frecuencia extremadamente baja si es recesivo) en *Exome Sequencing Project*, *1000 Genomes Project* o *Exome Aggregation Consortium*

PM3 Para trastornos recesivos, detectados en trans con una variante patógena

PM4 La longitud de la proteína cambia como resultado de delecciones/inserciones en el marco en una región sin repetición variantes

PM5 Nuevo cambio de sentido en un residuo de aminoácido donde se ha visto un cambio de sentido diferente determinado como patógeno

PM6 Supuesto *de novo*, pero sin confirmación de paternidad y maternidad

Criterio leve de patogenicidad

PP1 (Evidencia moderada) Cosegregación con enfermedad en múltiples familias afectadas miembros de un gen definitivamente conocido como causante de la enfermedad

PP1 Cosegregación con enfermedad en múltiples miembros de la familia afectados en un gen definitivamente conocido como causante de la enfermedad

PP2 *Missense* variante en un gen que tiene una baja tasa de variación benigna de *missense* y en la que variantes de *missense* son un mecanismo común de la enfermedad

PP3 Múltiples líneas de evidencia computacional apoyan un efecto perjudicial sobre el gen o producto genético (conservación, impacto evolutivo, empalme, etcétera)

PP4 El fenotipo o la historia familiar del paciente es altamente específico para una enfermedad con una única etiología genética.

PP5 Una fuente confiable recientemente reporta una variante como patógena, pero el laboratorio no cuenta con pruebas para realizar una evaluación independiente

Criterio moderado de benignidad

BP1 Variante de *missense* en un gen para el que se sabe que las variantes principalmente truncantes causan enfermedad

BP2 Observada en trans con una variante patógena para un gen/trastorno dominante completamente penetrante u observada en cis con una variante patógena en cualquier patrón de herencia

BP3 Eliminaciones/inserciones en marco en una región repetitiva sin una función conocida

BP4 Varias líneas de evidencia computacional sugieren que no hay impacto en el gen o producto genético (conservación, evolución, impacto de empalme, etcétera)

BP5 Variante encontrada en un caso con una base molecular alternativa para la enfermedad

BP6 Una fuente confiable recientemente reporta una variante como benigna, pero la evidencia no está disponible para el laboratorio para que este realice una evaluación independiente

BP7 Una variante sinónima (silenciosa) para la cual los algoritmos de predicción de empalme no predicen ningún impacto en la secuencia de consenso de empalme ni en la creación de un nuevo sitio de empalme y el nucleótido no está muy conservado

Criterio fuerte de benignidad

BS1 La frecuencia alélica es mayor de lo esperado para el trastorno

BS2 Observado en un individuo adulto sano para un trastorno recesivo (homocigoto), dominante (heterocigoto) o ligado al X (hemocigótico), con penetrancia completa esperada a una edad temprana

BS3 Los estudios funcionales *in vitro* o *in vivo* bien establecidos muestran que no hay efectos perjudiciales sobre la función o el empalme de la proteína

BS4 Falta de segregación en los miembros afectados de una familia

BA1 La frecuencia alélica es $>$ 5% en el *Exome Sequencing Project*, *1000 Genome Project* o *Exome Aggregation Consortium*

Nuestra variante cumple con criterios de fuerte evidencia de patogenicidad PS4 (la prevalencia de la variante es significativamente mayor en individuos afectados comparada con la prevalencia en controles); de moderada evidencia de

Tabla 3 – Criterios para considerar una variante patogénica. En negrita los criterios que cumple la variante descrita en nuestras familias

| | | | |
|--|--|---------------------------|--|
| Criteria for Classifying Pathogenic Variants | Strong evidence of pathogenicity | PS4 | The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared to the prevalence in controls |
| | Moderate evidence of pathogenicity | PM1 | Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g. active site of an enzyme) without benign variation |
| | | PM2 | Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes or ExAC |
| | Supporting evidence of pathogenicity | PP1 | Co-segregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease |
| | | PP3 PP4 | Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology |
| Criteria for Classifying Benign Variants Pathogenica | Supporting evidence of benign impact Clase 1 | BP1 | Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease |
| | | Very Strong (PVS1) AND | a. ≥ 1 Strong (PS1-PS4) OR b. ≥ 2 Moderate (PM1-PM6) OR c. 1 Moderate (PM1-PM6) and 1 Supporting (PP1-PP5) OR d. ≥ 2 Supporting (PP1-PP5) |
| | Clase 2 Clase 3 | ≥ 2 Strong (PS1-PS4) | |
| 1 Strong (PS1-PS4) AND | a. ≥ 3 Moderate (PM1-PM6) OR b. 2 Moderate (PM1-PM6) AND ≥ 2 Supporting (PP1-PP5) OR c. 1 Moderate (PM1-PM6) AND ≥ 4 Supporting (PP1-PP5) | | |

Esta tabla está extraída de la guía de la American college de 2015.

patogenicidad PM1(ubicado en un dominio funcional bien establecido sin variantes benignas) y PM2 (ausente en los controles o con frecuencia extremadamente baja en las bases de datos poblacionales); pruebas que apoyan la patogenicidad PP1 (cosegregación de la enfermedad en múltiples miembros de la familia afectados en ese gen), PP3 (varios predictores computacionales *in silico* apoyan un efecto deletéreo sobre el gen) y PP4 (el fenotipo o el historial familiar es muy específico para una enfermedad con una etiología genética única); lo que permite clasificarla según los algoritmos de la guía como patogénica o clase 3.

El impacto clínico de esta variante *missense* no es diferente respecto a todas las variantes en el gen *PKD1* consideradas de manera global; sin embargo, la supervivencia renal es superior si la comparamos con aquellos que portan un codón de parada prematuro²² (codón de parada $53,3 \pm 0,56$ vs. $58,5 \pm 0,77$ años; $p < 0,05$).

El diagnóstico se realizó de manera tardía, 29 años de media, y en más de la mitad de las ocasiones tras haber tenido

ya descendencia. Por otra parte, si bien tener antecedentes familiares de la enfermedad es uno de los principales motivos para realizar el diagnóstico, en nuestro estudio un nutrido número de individuos, entre 6-18/familia, se encuentran aún sin investigar y algunos pueden estar afectados. Debido a que no se ha podido establecer una conexión familiar entre los 4 árboles genealógicos, pero se ubican en la misma área geográfica, hace sospechar que existió un efecto fundador (tabla 3).

Conclusiones

Nuestro trabajo señala 1) que la variante c.7292T>A en el gen *PKD1* es patogénica y por ende debe ser clasificada como tal y 2) que su distribución en la comarca de la Alpujarra de Granada sugiere un efecto fundador. En situaciones como esta, los estudios de segregación son necesarios para caracterizar variantes patogénicas aún no descritas y facilitar opciones reproductivas como el TGP.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por la fundación José Luis Castaño-SEQC, beca post-residencia 2018-2019.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019;393, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32782-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32782-X).
- Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal Disease and Trans-Heterozygotes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68:355-8, <http://dx.doi.org/10.1086/318188>.
- Luciano RL, Dahl NK. Extra-Renal Manifestations of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Considerations for Routine Screening and Management. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29:247-54, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft437>.
- Carrera P, Calzavara S, Magistroni R, Den Dunnen JT, Rigo F, Stenirri S, et al. Deciphering Variability of PKD1 and PKD2 in an Italian Cohort of 643 Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Sci Rep*. 2016;6, <http://dx.doi.org/10.1038/srep30850>.
- Solazzo A, Testa F, Giovanella S, Busutti M, Furci L, Carrera P, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS One*. 2018;13, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190430>.
- Morales García AI, Martínez Atienza M, García Valverde M, Fontes Jimenez J, Martínez Morcillo A, de la Rosa MAE, et al. Overview of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in the South of Spain. *Nefrologia*. 2018;38:190-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.002>.
- Neumann HPH, Jilg C, Bacher J, Nabulsi Z, Malinoc A, Hummel B, et al. Epidemiology of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: An In-Depth Clinical Study for South-Western Germany. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1472-87, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs551>.
- Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet*. 2016;98:1193-207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>.
- Tan YC, Blumenfeld J, Rennert H. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Genetics, mutations and microRNAs. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2011;1812:1202-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>.
- Tan AY, Blumenfeld J, Rennert H. *Polycystic kidney disease*. En: Leonard DGB, editor. *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Burlington: Springer; 2016. p. 277-90.
- Chang MY, Ong ACM. Targeting New Cellular Disease Pathways in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1310-6, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx262>.
- Instituto Nacional de estadística. Disponible en: <https://www.ine.es/>.
- Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imaging-based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:746-53, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014030297>.
- PKD Mutation Database. Disponible en: <http://pkdb.mayo.edu/>.
- Xu M, Ma L, Bujalowski P, Qian F, Sutton RB, Oberhauser AF. Analysis of the REJ Module of Polycystin-1 Using Molecular Modeling and Force-Spectroscopy Techniques. *J Biophys*. 2013;2013:525231, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/525231>.
- Ikeda M, Guggino W. Do Polycystins Function as Cation Channels? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:539-46.
- Qian F, Boletta A, Bhunia A, Xu H, Liu L, Ahrabi A, et al. Cleavage of polycystin-1 requires the receptor for egg jelly domain and is disrupted by human autosomal-dominant polycystic kidney disease 1-associated mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:16981-6.
- Hoefele J, Mayer K, Scholz M, Klein HG. Novel PKD1 and PKD2 mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2181-8.
- Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, Sundsbak JL, Lee YK, Kubly V, et al. Identification of Gene Mutations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease through Targeted Resequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:915-33. Disponible en: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2011101032>.
- Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, et al. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Genet*. 2015;266-72.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;405-23.
- Ali H, Hussain N, Naim M, Zayed M, Al-Mulla F, Kehinde EO, et al. A novel PKD1 variant demonstrates a disease-modifying role in trans with a truncating PKD1 mutation in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *BMC Nephrol*. 2015;16, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0015-7>.