

## Σημαντικές έρευνες για κληρονομικές νεφροπάθειες στην Κύπρο

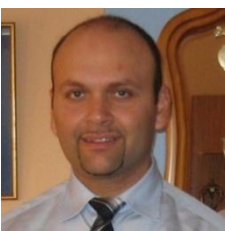
Στο νεοσύστατο Κέντρο Ερευνών Μοριακής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κύπρου διεξάγεται σήμερα πρωτοποριακή έρευνα στον τομέα των κληρονομικών νεφροπαθειών, η οποία συναγωνίζεται τις διεθνείς ερευνητικές ελίτ στον τομέα αυτό. Το κέντρο διευθύνεται από τον καθ. Κωνσταντίνο Δέλλα, ο οποίος ασχολείται με έρευνες στον τομέα αυτό για περίοδο πέραν των 20 ετών. Το Κέντρο αποτελεί επέκταση του Εργαστηρίου Μοριακής και Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Κύπρου, επέκταση η οποία προήλθε μέσα από ανταγωνιστικό ερευνητικό πρόγραμμα 2 εκατομ. ευρώ, που ήταν συγχρηματοδότηση μέσω του Ιδρύματος Προώθησης Έρευνας της Κυπριακής Δημοκρατίας και των διαρθρωτικών ταμείων της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η κύρια δραστηριότητα του εργαστηρίου τα τελευταία 10 χρόνια στον τομέα της γενετικής σχετίζεται με την πρωτοποριακή μας ανακάλυψη (αποτέλεσμα της διδακτορικής διατριβής του γράφοντος, 2003-2007) ότι μεταλλάξεις στα γονίδια *COL4A3* και *COL4A4* (κολλαγόνο τύπου 4), μία κατάσταση που ονομάζεται Νεφροπάθεια της Λεπτής Βασικής Μεμβράνης (NLBM), μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νεφρική βλάβη (σπειραματοσκλήρυνση) και σοβαρή χρόνια νεφρική ασθένεια. Σε αντίθεση με την υπάρχουσα τότε βιβλιογραφία, δηλ. ότι αυτές οι μεταλλάξεις συνδέονται με μία πολύ ήπια ασθένεια, γνωστή ως καλοήθης αιματουρία, εμείς στην Κύπρο παρατηρήσαμε ότι περίπου το 80% των ασθενών (άνω των 50 χρόνων) πάσχουν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ 15% του συνόλου έχουν τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, ώστε να χρειάζονται αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού. Η πρωτοποριακή αυτή έρευνα μας έδωσε τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης με γενετικές μεθόδους και ενημέρωσης των φορέων μετάλλαξης, ώστε να γίνει έγκαιρη ιατρική παρέμβαση και να γλυτώσουν τους νεφρούς τους πολλοί νεφροπαθείς. Η όλη εργασία δημοσιεύτηκε σε ένα από τα καλύτερα επιστημονικά περιοδικά ερευνητικής νεφρολογίας, το *Journal of the American Society of Nephrology* (Voskarides et al, 2007, JASN 18:3004-3016). Η μετάλλαξη *COL4A3-G1334E* βρέθηκε να εξηγεί την κληρονόμηση της ασθένειας στις περισσότερες οικογένειες. Πρόσφατα ευρήματά μας δείχνουν ότι η μετάλλαξη αυτή μπορεί να επηρεάζει μέχρι και 0.5% του πληθυσμού μας, κάτι που κρίζει ιδιαίτερης σημασίας, ιδίως από τις υπηρεσίες υγείας της χώρας μας.

Στη συνέχεια η συνεργασία μας με αξιόλογη ερευνητική ομάδα του πανεπιστημίου UCL στην Αγγλία (Prof. P. Maxwell, Prof. T. Cook, Dr D. Gale), ήταν καθοριστική στην ταυτοποίηση ενός καινούργιου υπεύθυνου γονιδίου (*CFHR5*) για την οικογενή αιματουρία (Gale et al, 2010, Lancet 376:794-801). Η ομάδα αυτή, μέσω και της δικής μας συνεισφοράς, έδειξε ότι μία και μόνο μετάλλαξη σε αυτό το γονίδιο φαίνεται να «ενδημεί» στην Κύπρο και να ευθύνεται για πολλές δεκάδες περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας (Athanasίου et al, 2011, CJASN 6:1436-1446), με πιο μεγάλη σοβαρότητα συμπτωμάτων στους άντρες και με μεγαλύτερη συχνότητα σε συγκεκριμένες περιοχές της Κύπρου (ειδικά σε ορεινή περιοχή του Τροόδους).

Μέσα από την πρόσφατη ερευνητική χρηματοδότηση που αναφέρθηκα πιο πάνω, αρχίσαμε την αναλυτική καταγραφή κλινικών και άλλων στοιχείων καθώς και επανα-συλλογή βιολογικών δειγμάτων από ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις μορφές κληρονομικής αιματουρίας που ενδημούν στην Κύπρο, δηλ. ΝΑΒΜ και CFHR5 νεφροπάθεια. Αυτή η προσπάθεια κατέδειξε το μέγεθος του προβλήματος από το πλήθος ασθενών που εντοπίστηκε αλλά και κατέληξε σε συλλογή δειγμάτων που είναι ίσως η μεγαλύτερη στον κόσμο όσον αφορά την κληρονομική αιματουρία. Δύο διδακτορικές διατριβές έφτασαν πρόσφατα στο τέλος τους στο εργαστήριό μας, μέσω των οποίων βρέθηκαν καινούργιες παθογόνες μεταλλάξεις στα γονίδια *COL4A3* και *COL4A4*, σε μεγάλο αριθμόν δειγμάτων από ασθενείς με μικροσκοπική αιματουρία. Ένα ερώτημα κομβικής σημασίας που προσπαθούμε να απαντήσουμε είναι το εξής: «Γιατί μόνο ένα ποσοστό αυτών των ασθενών εκδηλώνουν νεφρική ανεπάρκεια, ενώ κάποιοι άλλοι, περίπου οι μισοί, θα έχουν κανονική νεφρική λειτουργία μέχρι βαθέως γήρατος;». Η τρέχουσα έρευνά μας εστιάζεται σε μεγάλο βαθμό στην εύρεση «τροποποιητικών γονιδίων» και σχετικών μεταλλάξεων που να εξηγούν αυτή τη διαφορετικότητα των συμπτωμάτων στους ασθενείς. Θεωρούμε εξαιρετικής σημασίας το γεγονός ότι των κλινικών μας μελετών, όπου συμμετέχουν σχεδόν όλοι οι Κύπριοι νεφρολόγοι, προϊστάται ο Δρ Α. Πιερίδης, πρώην διευθυντής του νεφρολογικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας. Ήδη έχουμε δημοσιεύσει δύο γονίδια που δύναται να τροποποιούν την κλινική πορεία των δύο αυτών αιματουρικών νοσημάτων (Voskarides et al, *Pediatric Nephrology* 2012 27:675-679, *PLoS One* 2013 8:e57925). Ένα τρίτο γονίδιο είναι υπό διερεύνηση, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Τα πιο πάνω είναι ενδεικτικά για την πρωτοποριακή δουλειά που γίνεται στο Κέντρο Ερευνών Μοριακής Ιατρικής, έχοντας καταστεί παγκόσμιο σημείο αναφοράς για τις κληρονομικές νεφροπάθειες. Παγκόσμιο συνέδριο θα διοργανωθεί τον επόμενο χρόνο από το Κέντρο μας, υπό την ευθύνη του καθ. Κωνσταντίνου Δέλτα και υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας (ERA-EDTA), όπου θα παρουσιαστούν οι τελευταίες εξελίξεις. Στη δύσκολη περίοδο που ζούμε σήμερα, τέτοιες εξελίξεις στη μικρή Κύπρο μας δίνουν το δικαίωμα να ευελπιστούμε σε ένα πολύ καλύτερο αύριο. Περισσότερες πληροφορίες για τις δραστηριότητες του Κέντρου Ερευνών Μοριακής Ιατρικής μπορείτε να βρείτε στον ιστοτόπο μας: [www.ucy.ac.cy/mmrc](http://www.ucy.ac.cy/mmrc).



*Ο Δρ Κωνσταντίνος Βοσκαρίδης ασχολείται ερευνητικά με την ανθρώπινη μοριακή γενετική από το 2001 και είναι σήμερα Συντονιστής Βιοτράπεζας του Κέντρου Ερευνών Μοριακής Ιατρικής (KEMI) του Πανεπιστημίου Κύπρου.*