



# Γενετικοί πολυμορφισμοί στη χρόνια νεφρική νόσο και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Α. Φούντογλου<sup>1</sup>

Δ. Καρασαββίδου<sup>2</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας με αυξανόμενο επιδημιολογικό φορτίο, συνιστώντας την 16<sup>η</sup> αιτία παγκοσμίως χαμένων ετών ζωής. Η ΧΝΝ αυξάνει σημαντικά το νοσολογικό φορτίο της Καρδιαγγειακής Νόσου (ΚΑΝ), ασκώντας μια σοβαρή επίπτωση στους επιδημιολογικούς δείκτες της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η αλληλεπίδραση μεταξύ ΧΝΝ και ΚΑΝ αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία και πολλοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωρισθεί ως αιτιακά σχετιζόμενοι, με τους γενετικούς παράγοντες να αναδεικνύονται τα τελευταία χρόνια ως ιδιαίτερα κρίσιμοι σε αυτές τις συσχετίσεις. Οι εξελικτικές διαδικασίες έχουν επιδράσει σημαντικά στον επιπολασμό και την κατανομή πολλών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ), της ΧΝΝ και της ΚΑΝ, κυρίως μέσω μεταβολών του γονιδιώματος. Η πιο κοινή μορφή γενετικής αλλαγής είναι ο Σημειακός Νουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός (ΣΝΠ) και οι Μελέτες Ευρείας Γονιδιωματικής Συσχέτισης (ΜΕΓΣ) οι οποίες συνιστούν το βασικό εργαλείο εντοπισμού των γενετικών νοσημάτων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να αναλύσει τους τρόπους με τους οποίους η φυσική επιλογή κατευθύνει τις μεταβολές του γονιδιώματος, μέσω της αύξησης ή της ελάττωσης αλληλόμορφων που υπάρχουν στον γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, να αναφέρει τις ΜΕΓΣ στο πεδίο της νεφρολογίας και στον τρόπο με τον οποίον αυτές άλλαξαν τη γενετική αρχιτεκτονική της νεφρικής νόσου. Τέλος, θα περιγράψει την γενετική αλληλεπίδραση μεταξύ ΧΝΝ και ΚΑΝ.

**Λέξεις-κλειδιά:** χρόνια νεφρική νόσος, καρδιαγγειακή νόσος, σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης, γενετικά νοσήματα νεφρού

### 1.1 Εισαγωγή

Η εξέλιξη του ανθρώπινου είδους αποτελεί μια συνεχή διαδικασία «δοκιμής και ελέγχου» μέσα από την οποία η φύση «πειραματίζεται» με γενετικές παραλλαγές που καθιστούν το είδος ισχυρότερο και του προσφέρουν πλεονέκτημα επιβίωσης. Βασικός στόχος της εξελικτικής διαδικασίας αποτελεί η δημιουργία φαινοτύπων που βελτιώνουν την αναπαραγωγική ικανότητα του είδους, διασφαλίζοντας πως το κάθε άτομο θα έχει αυξημένη πιθανότητα μεταβίβασης των γονιδίων του στις επόμενες γενιές. Η πραγμάτωση του στόχου αυτού επιτυγχάνεται μέσα από σταθμίσεις της φυσικής επιλογής οι οποίες πόρρω απέχουν από το να συνιστούν καλά εδραι-

ωμένους –και εύκολα ερμηνεύσιμους– εξελικτικούς αλγόριθμους. Οι τελευταίοι ταυτίζονται με μια μηχανιστική θεώρηση της φυσικής επιλογής η οποία εστιάζει στην αναζήτηση τυποποιημένων και αυτοματοποιημένων στρατηγικών ανατροφοδότησης και προσαρμογής, ενώ στην πραγματικότητα η φυσική επιλογή αποτελεί μια περισσότερο στοχαστική διαδικασία. Όπως χαρακτηριστικά σημειώνει ο Francois Jacob «η φυσική επιλογή δεν λειτουργεί ως μηχανικός αλλά ως μάστορας που δεν ξέρει ακόμα τι θέλει να φτιάξει και χρησιμοποιεί οτιδήποτε βρίσκεται γύρω του προκειμένου να δημιουργήσει ένα νέο αντικείμενο με έναν χρήσιμο, νέο σκοπό»<sup>1</sup>. Οι Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί (Single

<sup>1</sup> Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης “Nephroxenia Dialysis” Ιωαννίνων <sup>2</sup> Νεφρολογικό Τμήμα, «Χ. Κατσίνας», Γενικό Νοσοκομείο «Μποδοσάκειο», Πτολεμαΐδας

✉ **Αλληλογραφία:** Δέσποινα Καρασαββίδου, MD, MSc, PhD, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος • Νεφρολογική κλινική «Χ. Κατσίνας», «Μποδοσάκειο», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας • ΤΚ: 50200 • Τηλ./Fax: 2463351455 • E-mail: Karasavvidou@yahoo.gr

Nucleotide Polymorphisms / SNPs), οι οποίοι αντιστοιχούν σε απλές αλλαγές βάσεων εντός του γονιδιώματος με συχνότητα > 1% στον γενικό πληθυσμό, εμπεριέχονται σε αυτήν την έννοια του «οτιδήποτε», επιτρέποντας στον «μάστορα» της φυσικής επιλογής να δημιουργεί βέλτιστους φαινότυπους με έναν «χρήσιμο, νέο σκοπό».

Στην ανασκόπηση που ακολουθεί μελετώνται οι τρόποι επιλογής των SNPs από τις διαδικασίες της φυσικής επιλογής καθώς και η συνεισφορά τους σε σύνθετους κλινικούς φαινότυπους όπως η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) και η Καρδιαγγειακή Νόσος (KAN).

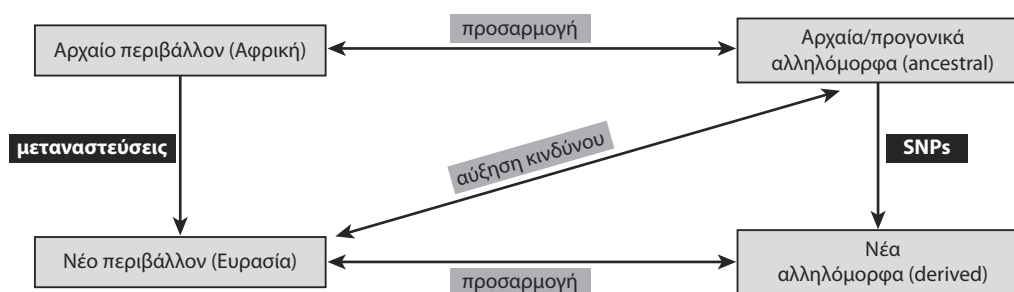
## 1.2 Η αρτηριακή υπέρταση στο στόχαστρο της φυσικής επιλογής

Σε αντίθεση με τις σπάνιες μενδελικές παθήσεις, οι οποίες οφείλονται σε καινούριες παθογόνες παραλλαγές άρα και σε καινούρια αλληλόμορφα τα οποία προκύπτουν από παλαιότερα, η γενετική προδιάθεση πολλών κοινών νοσημάτων εμπλέκει αρχαία/προγονικά αλληλόμορφα τα οποία εξ ορισμού είναι αυτά που συναντάμε σε συγγενικά μας είδη όπως οι χιμπατζήδες. Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές διατυπώθηκε η **θεωρία της προγονικής ευαισθησίας (ancestral susceptibility theory)** σύμφωνα με την οποία τα αρχαία/προγονικά αλληλόμορφα συνιστούν προσαρμοστικές γενετικές παραλλαγές των αρχαίων πληθυσμών στο περιβάλλον τους με τις παραλλαγές των αλληλόμορφων που προκύπτουν (derived) να συνιστούν παραλλαγές κινδύνου για τους πληθυσμούς αυτούς<sup>2</sup>. Η αλλαγή όμως του περιβάλλοντος, όπως αυτή προέκυψε μέσα από τις μεταναστεύσεις του σύγχρονου ανθρώπου σε καινούριες περιοχές του πλανήτη, κατέστησε τα αρχαία/προγονικά αλληλόμορφα δυσπροσαρμοστικά (maladaptive) οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου και τα αλληλόμορφα που προκύπτουν (derived) προσατευτικά (ή ουδέτερα) της εμφάνισης νόσου (Εικόνα 1). Έτσι η φυσική επιλογή σταθμίζοντας τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου σε ένα καινούριο περιβάλλον προκρίνει την επικράτηση των προσατευτικών (derived) αλληλόμορφων έναντι των αρχαίων/προγονικών (ancestral).

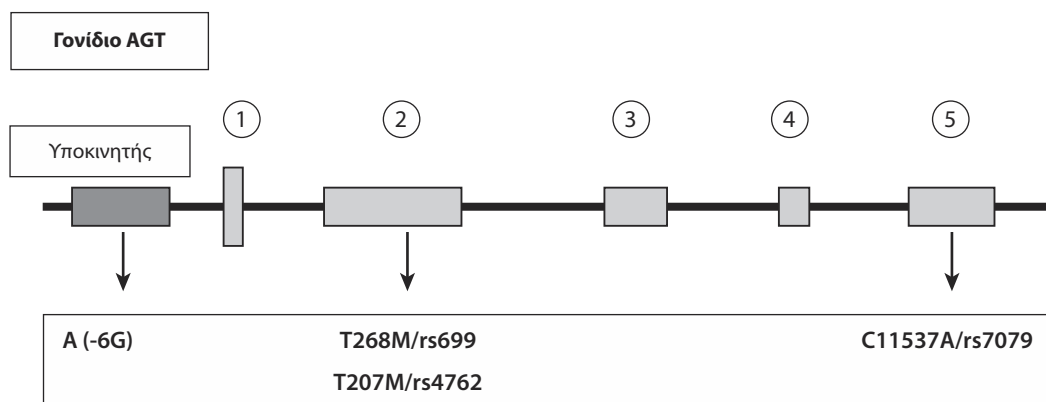
Με τον τρόπο αυτό φαίνεται πως η αλλαγή περιβάλλοντος απλώς αποκαλύπτει το λανθάνον παθογενετικό δυναμικό μιας προγονικής γενετικής παραλλαγής, επιβεβαιώνοντας ερευνητικές παρατηρήσεις πως αρκετά αλληλόμορφα κινδύνου που σχετίζονται με κοινά νοσήματα είναι στην πραγματικότητα προγονικά/αρχαία (δηλαδή είναι παρόμοια με αλληλόμορφα που βρίσκονται σε ορθόλογες θέσεις στους χιμπατζήδες)<sup>2,3</sup>.

Το εξελικτικό αυτό μοντέλο στην περίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης (AY) αποκαλύπτει ενδιαφέρουσες πτυχές της φυσικής επιλογής και των σταθμίσεων που αυτή κάνει. Αρχικά η εμφάνιση της AY στους ανθρώπινους πληθυσμούς θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως μια αποτυχία της φυσικής επιλογής να απομακρύνει γονότυπους κινδύνου από το ανθρώπινο γονιδίωμα που εμπλέκονται στους νατριοσυντηρητικούς μηχανισμούς του ανθρώπινου οργανισμού. Μια τέτοια ανάγνωση όμως είναι λανθασμένη καθώς η φυσική επιλογή δεν εστιάζει σε συγκεκριμένα νοσήματα αλλά σε βιολογικούς μηχανισμούς καθώς και σε ευρύτερους φαινότυπους που διασφαλίζουν την αναπαραγωγική ικανότητα του ανθρώπου. Υπό το πρίσμα αυτό η AY συνιστά μια παράπλευρη απώλεια ενός βέλτιστου γονοτύπου ως προς την αναπαραγωγή του είδους ο οποίος όμως σε ένα καινούριο πλαίσιο περιβαλλοντικών παραγόντων δρα βλαπτικά στον οργανισμό και το καρδιαγγειακό του σύστημα<sup>3</sup>.

Πράγματι αρκετά από τα γονίδια που εμπλέκο-



Εικόνα 1. Η θεωρία της προγονικής ευαισθησίας.



Εικόνα 2. Γονίδιο αγγειοτενσινογόνου.

νται στη νατριουσντήρηση φαίνεται πως ευνοούσαν κάποτε την επιβίωση του είδους στα θερμά και ξηρά κλίματα της αφρικανικής ηπείρου. Από φυσιολογική σκοπιά η νατριουσντήρηση, η εξάτμιση μέσω εφίδρωσης και η αυξημένη αγγειοσύσπαση συνιστούν μείζονα πλεονεκτήματα επιβίωσης καθώς επιτρέπουν στους ανθρώπους να συντηρούν νάτριο και νερό, να αποβάλλουν επαρκώς θερμότητα και να διατηρούν φυσιολογική την αρτηριακή τους πίεση και συνεπώς την ιστική αιμάτωση σε συνθήκες υπογκαιμίας. Η μετανάστευση όμως του ανθρώπου στα ψυχρότερα περιβάλλοντα της Ευρασίας κατέστησε αυτά τα πλεονεκτήματα οδηγώντας τα αντίστοιχα γονίδια στο να υποστούν εξελικτικές πιέσεις προς άλλες κατευθύνσεις. Επιπρόσθετα η αυξημένη νατριουσντήρηση που σχετιζόταν με τα προγονικά αλληλόμορφα σε συνδυασμό με την αυξημένη κατανάληση άλατος από τους πληθυσμούς της Ευρασίας άρχισε να ασκεί βλαπτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα του ανθρώπου, καθιστώντας αυτές τις αλλαγές μείζονος σημασίας για την επιβίωση του είδους.

Σύμφωνα με το μοντέλο της προγονικής ευαισθησίας η αρτηριακή υπέρταση, η οποία εμφανίζει άμεση παθογενετική σύνδεση με τη νατριουσντήρηση και την αυξημένη κατανάλωση άλατος, συνιστά μια «νόσο του πολιτισμού» που προκαλείται από την ασυμβατότητα (mismatch) μεταξύ προγονικών αλληλόμορφων και του νέου περιβάλλοντος εντός του οποίου αυτά καλούνται να λειτουργήσουν<sup>2</sup>. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από επιδημιολογικές παρατηρήσεις πως τα άτομα της λευκής φυλής εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά νατριοευαίσθητης υπέρτασης σε σχέση με άτομα αφρικανι-

κής προέλευσης και πως πληθυσμοί προερχόμενοι από θερμά κλίματα είναι περισσότερο δεκτικοί στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με αυτούς που διαβιούν σε ψυχρά κλίματα<sup>4</sup>.

Σε γονιδιακό επίπεδο η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται στην περίπτωση αρκετών γονιδίων όπως είναι αυτά του αγγειοτενσινογόνου (AGT) και του κυτοχρώματος P450 (CYP3A). Το AGT διαδραματίζει κομβικό ρόλο στη λειτουργικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και τα επίπεδά του συναρτώνται ευθέως με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Γενετικές παραλλαγές του AGT γονιδίου όπως ο T268, με τον SNP rs699 στη θέση 268 του εξονίου 2, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα AGT και αγγειοτενσίνης II καθώς και με αυξημένο κίνδυνο ΑΥ (C αλληλόμορφο έναντι του T αλληλόμορφου). Το 1993 οι Lifton et al. κατέδειξαν για πρώτη φορά τον υψηλό επιπολασμό του C αλληλόμορφου σε αφρικανικούς πληθυσμούς με τον CC και τον CT γονότυπο να απαντούν στο 70% και το 28% αντίστοιχα του πληθυσμού και τον TT γονότυπο μόλις στο 2%<sup>5</sup>. Οι ερευνητές διατύπωσαν επίσης την υπόθεση πως το C αλληλόμορφο αποτελεί το προγονικό αλληλόμορφο το οποίο στα νατριουπενικά και θερμά περιβάλλοντα της Αφρικής πρόσφερε πλεονέκτημα επιβίωσης στους πληθυσμούς μέσω της αυξημένης κατακράτησης νατρίου και νερού. Αντιθέτως η διασπορά του Homo Sapiens εκτός της Αφρικής, προς τα ψυχρότερα κλίματα της Ευρασίας οδήγησε τελικά στην επικράτηση του T αλληλόμορφου το οποίο σχετίζεται με μικρότερη νατριουσντήρηση και χαμηλότερες αρτηριακές πιέσεις, γεγονός που φαίνεται πως προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση τουλάχιστον με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ατόμων. Η αυξημένη συ-

χνότητα του C αλληλόμορφου (κινδύνου) στους αφρικανικούς πληθυσμούς<sup>5,6</sup> και η σταδιακή επικράτηση του T αλληλόμορφου (προστατευτικού) στους πληθυσμούς της Ευρασίας αποτυπώθηκε στην μελέτη της Ghirrotto et al. οι οποίοι αναλύοντας τον γονότυπο του *AGT* γονιδίου σε 156 πληθυσμούς κατέδειξαν τη μεταβλητότητα του μεταξύ αφρικανικών και ευρασιατικών πληθυσμών επιβεβαιώνοντας το μοντέλο της προγονικής ευαισθησίας<sup>7</sup>.

Παρόμοια μεταβλητότητα μεταξύ των αφρικανικών και ευρωπαϊκών πληθυσμών καταδείχτηκε στην ίδια μελέτη και στην περίπτωση του *CYP3A5* γονιδίου, το οποίο ανήκει στην υποοικογένεια του κυτοχρώματος P450 (*CYP*) 3A και εμπλέκεται στον μεταβολισμό ενδογενών ουσιών (στεροειδή) καθώς και εξωγενών φαρμάκων. Συγκεκριμένα το *CYP3A5* καταλύει την 6β-υδροξυλίωση της κορτικοστερόνης και της κορτιζόλης αυξάνοντας τη νεφρική κατακράτηση νατρίου και επηρεάζοντας τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης<sup>8</sup>. Ο σημειακός πολυμορφισμός rs776746 (A>G) οδήγησε στην εμφάνιση δυο αλληλόμορφων, του A (*CYP3A5*\*1) το οποίο συνιστά το προγονικό αλληλόμορφο και το οποίο σχετίζεται με αυξημένη κατακράτηση νατρίου και νερού<sup>8</sup> και εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό στους αφρικανικούς πληθυσμούς και του νεότερου G (*CYP3A5*\*3) το οποίο συνίσταται σε ένα μη λειτουργικό γονίδιο και το οποίο υπέστη τελικά θετική επιλογή στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς αποτελώντας πλέον το μείζον αλληλόμορφο<sup>7</sup>.

Αντιθέτως στην περίπτωση του γονιδίου της ουρομοντουλίνης (*UMOD*), η οποία εμφανίζει και αυτή συσχέτιση με τους νατριοσυντηρητικούς μηχανισμούς, οι σταθμίσεις της φυσικής επιλογής ακολούθησαν διαφορετική κατεύθυνση. Η *UMOD* ή πρωτεΐνη Tamm-Horsfall εμπλέκεται στη ρύθμιση της δραστηριότητας των διαύλων ROMK και των NKCC2 συμμεταφορέων στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, επιτείνοντας την επαναρόφιση νατρίου<sup>9,10</sup>. Ένας από τους πολλούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της που έχουν ταυτοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, ο rs4293393, καθορίζει την ύπαρξη δυο αλληλόμορφων: το έλασσον C αλληλόμορφο το οποίο σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα *UMOD* στα ούρα και υψηλότερους ρυθμούς πειραματικής διήθησης (ΡΣΔ)<sup>11</sup> και το μείζον T αλληλόμορφο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ και ΑΥ<sup>12</sup>. Η παθογενετική βάση των συσχετίσεων αυτών φαίνεται πως είναι ο βαθμός έκφρασης του γονιδίου και

τα επίπεδα της παραγόμενης πρωτεΐνης, με τα υψηλά επίπεδα να σχετίζονται με κάποιου βαθμού προδιάθεση για νεφρική βλάβη. Αν ίσχυε το μοντέλο της προγονικής ευαισθησίας, και στην περίπτωση αυτή θα έπρεπε να υπάρχει μια σαφής διαφορά της κατανομής αυτών των αλληλόμορφων μεταξύ ευρωπαϊκών και αφρικανικών πληθυσμών, κάτι το οποίο όμως δεν φάνηκε από τη μελέτη των Ghirrotto et al. Αντιθέτως οι ερευνητές κατέδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ των παραλλαγών αυτών και της γεωγραφικής κατανομής των ουρολοιμώξεων<sup>7</sup>. Σε περιοχές με μεγάλη βακτηριακή αφθονία και μεγάλη συχνότητα ανθεκτικών στα αντιβιοτικά ουρολοιμώξεων (ενδεικτικό μεγάλου επιπολασμού αυτών και συχνής χρήσης αντιβιοτικών) φάνηκε πως υπήρχε αντίστοιχα και μεγάλος επιπολασμός του T αλληλόμορφου κινδύνου το οποίο σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα *UMOD* στα ούρα. Η αντιβακτηριακή δράση της τελευταίας και η προστασία που φαίνεται να προσφέρει έναντι των ουρολοιμώξεων εξηγούν την επιλογή αυτή.

Φαίνεται λοιπόν πως στην περίπτωση αυτή η βασική στάθμιση της φυσικής επιλογής, αν μας επιτρέπεται μια τέτοια απλουστευτική ανάγνωση, λαμβάνει χώρα υπέρ της προστασίας της αναπαραγωγικής ικανότητας των γυναικών –μας και ως γνωστόν οι συχνές ουρολοιμώξεις την αντιστρατεύονται– και λιγότερο η προστασία έναντι της εμφάνισης ΑΥ και ΧΝΝ.

Τα παραδείγματα αυτά καταδεικνύουν την πολυπλοκότητα των συσχετίσεων μεταξύ του ανθρώπινου γονιδιώματος και του περιβάλλοντος ενώ παράλληλα μας προσφέρουν ερμηνευτικά μοντέλα κατανόησης του τρόπου με τον οποίον παραλλαγές γονιδίων εμφανίζονται και τελικά άλλοτε υποχωρούν και άλλοτε επικρατούν.

### 1.3 Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί και χρόνια νεφρική νόσος

Η συστηματική γενετική διερεύνηση της ΧΝΝ και η αποκάλυψη σπάνιων μονογονιδιακών νοσημάτων καθώς και γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με αυτήν αποτελούν σχετικά πρόσφατες εξελίξεις στον χώρο της νεφρολογίας. Από την δεκαετία του 1980 οπότε και χαρτογραφήθηκε γενετικά η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφροπάθεια, για να ακολουθήσει το 1990 η πρώτη ταυτοποίηση παθογενετικής μετάλλαξης για μονογονιδιακή νεφρική νόσο (σύνδρομο Alport), ακολούθησαν δεκάδες ερευνητικές μελέτες οι οποίες ταυτοποίησαν

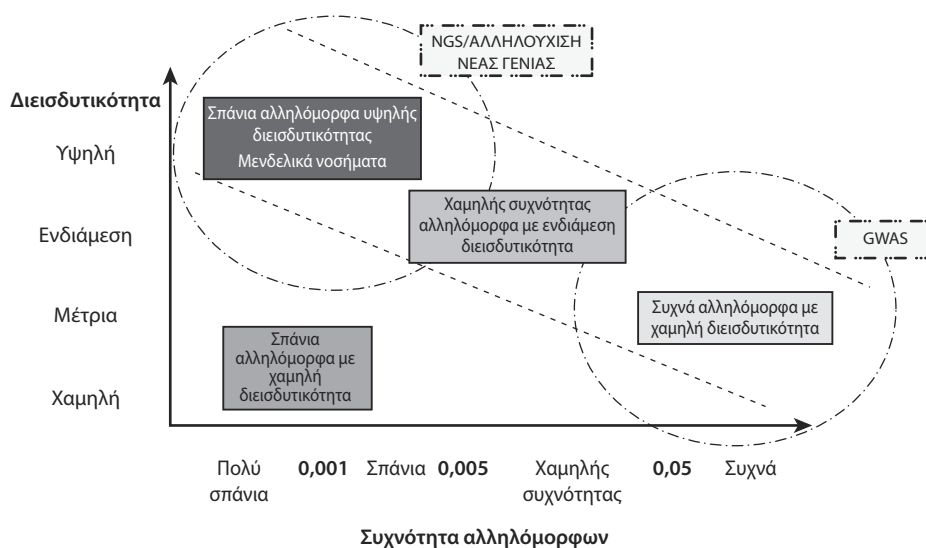


μια πληθώρα παθογόνων παραλλαγών σε γονίδια που κωδικοποιούν μια σειρά νεφρικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων υποδοχέων, διαύλων ιόντων, μεταφορέων, ενζύμων, μεταγραφικών παραγόντων και δομικών συστατικών των κυττάρων, πολλές από τις οποίες εκφράζονται και σε άλλα όργανα δημιουργώντας σύνθετους κλινικούς φαινότυπους. Από την άλλη μεριά παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει συντελεστεί στο πεδίο των μονογονιδιακών αυτών νοσημάτων η συνεισφορά τους στα υψηλά επιδημιολογικά μεγέθη της ΧΝΝ παραμένει μικρή, αδυνατώντας να εξηγήσει τα υψηλά ποσοστά κληρονομισιμότητας του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (36%-75%) και σε μικρότερο βαθμό της αλβουμινουρίας (16%-49%)<sup>13,14</sup>, αναδεικνύοντας τη σημασία και άλλων γενετικών παραγόντων που φαίνεται να συνδέονται με την αυξημένη επίπτωση της ΧΝΝ στον γενικό πληθυσμό.

Στην περίπτωση της νεφρικής νόσου τα γενετικά καθοριζόμενα νεφρικά νοσήματα περιλαμβάνουν ένα ευρύ αιτιοπαθογενετικό φάσμα το οποίο εκτείνεται από τις μονογονιδιακές νεφρικές παθήσεις, στις οποίες παθογόνες παραλλαγές ενός γονιδίου είναι ικανές να οδηγήσουν στην εκδήλωση ενός παθολογικού νεφρικού φαινότυπου (μονογονιδιακές/μενδελικές νεφροπάθειες), μέχρι και την πολυγονιδιακή διάσταση της νεφρικής νόσου, η οποία αναφέρεται ουσιαστικά στη γενετική προδιάθεση εμφάνισης νεφρικής νόσου, είτε στο πλαίσιο κάποιας γνωστής νοσολογικής οντότητας με μεγάλο νεφροτοξικό δυναμικό (π.χ σακχαρώδης διαβήτης) είτε σε άλλα νοσολογικά πλαίσια με ποικίλους βαθμούς

συσχέτισης. Η προδιάθεση αυτή φαίνεται πως έχει πολυγονιδιακή φύση και μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί εκατοντάδες συσχετίσεις γονιδιακών τόπων και SNPs με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νεφρικής λειτουργίας όπως ο ΡΣΔ και η αλβουμινουρία (UACR) καθώς και με συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Η ταυτοποίηση αυτή πραγματοποιείται ως επί το πλείστον μέσω των Μελετών Ευρείας Γονιδιωματικής Σύσχετισης (Genome-Wide Association Studies / GWAS) οι οποίες τα τελευταία χρόνια έδωσαν μεγάλη ώθηση στο πεδίο της γενετικής των νεφρικών νοσημάτων, αποκαλύπτοντας καινούριους γενετικούς τόπους και εμπλέκοντας άγνωστους μέχρι σήμερα παθογενετικούς μηχανισμούς στην πρόκληση νεφρικής βλάβης. Με τις μελέτες αυτές, οι οποίες αποτελούν μελέτες ελεύθερες υποθέσεων (unbiased), οι ερευνητές δεν εστιάζουν σε συγκεκριμένα γονίδια αλλά ελέγχουν όλη την έκταση του γονιδιώματος, επιχειρώντας να καταδείξουν συσχετίσεις μεταξύ SNPs και νοσημάτων ή φαινοτυπικών χαρακτηριστικών. Η οργάνωσή τους είναι απλή στη σύλληψή της: οι συμμετέχοντες χωρίζονται σε δυο ομάδες: υγιείς (ομάδα ελέγχου/control) και άτομα που φέρουν τον υπό εξέταση φαινότυπο (νόσο ή χαρακτηριστικό). Στη συνέχεια αναλύονται οι SNPs σε κάθε μια από τις ομάδες αυτές και συγκρίνονται μεταξύ τους. Η ανεύρεση ενός SNP στην ομάδα των ασθενών η οποία παρουσιάζει σημαντικά διαφορετική συχνότητα από αυτή στην ομάδα ελέγχου εντοπίζει έναν υποψήφιο γενετικό τόπο που πιθανώς συσχετίζεται με τον φαινότυπο που εξετάζεται κάθε φορά.



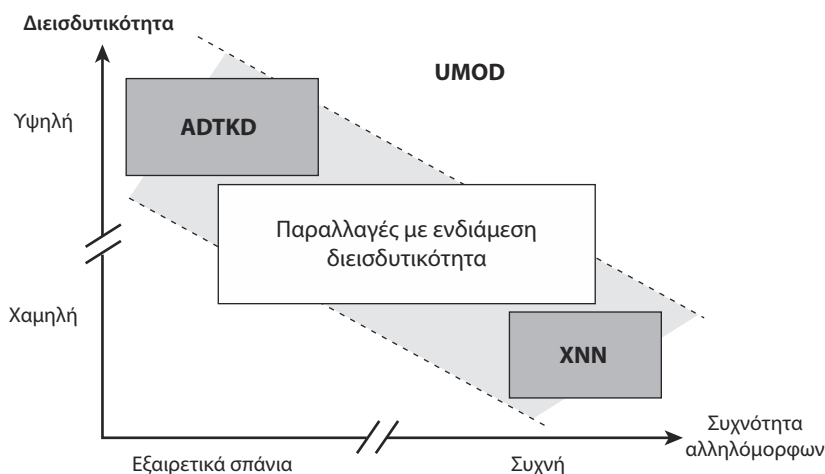
Εικόνα 3. Η γενετική αρχιτεκτονική της ΧΝΝ.

Με τις μελέτες αυτές άρχισε σταδιακά να αποσαφηνίζεται η γενετική αρχιτεκτονική της χρόνιας νεφρικής νόσου και να αναγνωρίζεται η τελευταία ως ένα γενετικό συνεχές, τα άκρα του οποίου αντιστοιχούν από τη μία μεριά σε σπάνιες παραλλαγές (συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου, MAF < 1%) με υψηλή διεισδυτικότητα (100%) που προκαλούν διακριτές κλινικοπαθολογικές οντότητες και από την άλλη μεριά σε συχνές παραλλαγές (MAF > 5%) με χαμηλή διεισδυτικότητα που συμμετέχουν σε πολυγονιδιακά πρότυπα νεφρικής βλάβης. Η γενετική αρχιτεκτονική της ΧΝΝ συμπληρώνεται από παραλλαγές με MAF μεταξύ 0,5% και 5% και ενδιάμεση διεισδυτικότητα ή σπάνιες γενετικές παραλλαγές με MAF < 0,5% και χαμηλή διεισδυτικότητα, οι οποίες όμως δεν μπορούν να ανιχνευτούν μέσω των GWAS μελετών ενώ η χαμηλή επίπτωση που έχουν στον φαινότυπο τις καθιστά «αθέατες» και από τις μελέτες γενετικής σύνδεσης σε οικογένειες (linkage analysis in family studies). Οι παραλλαγές με χαμηλή συχνότητα και ενδιάμεση διεισδυτικότητα (low frequency variants with intermediate effect) είτε εκδηλώνονται με μενδελικό τρόπο κληρονομικότητας και ατελή διεισδυτικότητα είτε συμμετέχουν ως αλληλόμορφα χαμηλής διεισδυτικότητας σε ολιγο- και πολυγονιδιακά πρότυπα νεφρικής βλάβης, ολοκληρώνοντας ουσιαστικά το γονιδιακό συνεχές της ΧΝΝ.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *UMOD* οι οποίες στο ένα άκρο του φάσματος (σπάνιες με υψηλή δι-

εισδυτικότητα) προκαλούν την αυτοσωμική επικρατούσα διαμεσοσωληναριακή νεφροπάθεια που σχετίζεται με την *UMOD* (uromodulin related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease / *ADTKD-UMOD*)<sup>15</sup> ενώ στο άλλο άκρο (συχνές με χαμηλή διεισδυτικότητα) εμπλέκονται σε σύνθετους πολυγονιδιακούς φαινότυπους έκπτωσης του ΡΣΔ και κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ στον γενικό πληθυσμό<sup>11</sup>. Στο μέσο του φάσματος έχει ταυτοποιηθεί μια ενδιάμεση παραλλαγή, η p.Thr62Pro, η οποία προκαλεί έναν ηπιότερο φαινότυπο σε σχέση με την κλασική *ADTKD-UMOD*<sup>16</sup>. Οι ασθενείς αυτοί οδηγούνται σε νεφρική ανεπάρκεια σε μεγαλύτερη ηλικία ( $58,6 \pm 14,6$  vs  $47,5 \pm 12,4$  έτη), εμφανίζουν ενδιάμεσα επίπεδα *UMOD* στα ούρα μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών με *ADTKD* (χαμηλά επίπεδα *UMOD* στα ούρα) ενώ σε κυτταρικό επίπεδο η παραλλαγή αυτή επηρεάζει σε μέτριο βαθμό την ενδοκυττάρια διακίνηση της *UMOD* με αποτέλεσμα μικρότερη (σε σχέση με την *ADTKD*) ενδοκυττάρια συσσώρευση και χαμηλότερη πρόκληση stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Με τον τρόπο αυτό συμπληρώνεται σταδιακά το γενετικό συνεχές της σχετιζόμενης με την *UMOD* χρόνιας νεφρικής νόσου (Εικόνα 4).

Η ερευνητική έκρηξη σχετικά με το μόριο της *UMOD* συνέβη το 2009 όταν η ομάδα της Anna Kottgen διενήργησε μια από τις πρώτες GWAS μελέτες στον χώρο της νεφρολογίας καταδεικνύοντας συσχέτιση μεταξύ παραλλαγών (SNPs) στο γονίδιο της *UMOD* (rs12917707 και rs4293393) και του κιν-

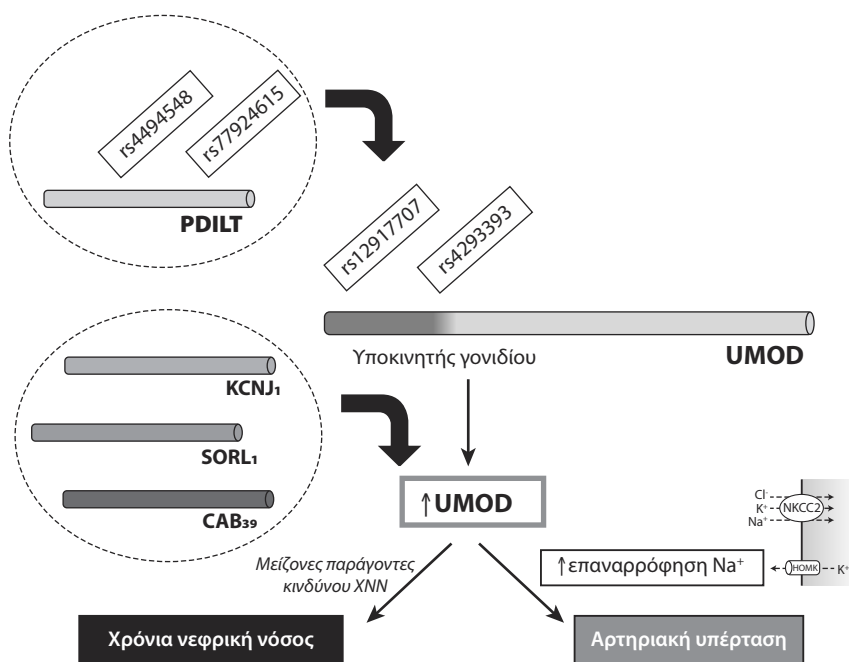


**Εικόνα 4.** Το γενετικό φάσμα της σχετιζόμενης με την *UMOD* χρόνιας νεφροπάθειας. *ADTK*: Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease, *XNN*: Χρόνια Νεφρική Νόσος.

δύνου εμφάνισης XNN<sup>11,17,18</sup>. Συγκεκριμένα στην περίπτωση του rs4293393 που εδράζεται στον υποκινητή του γονιδίου υπάρχουν δυο αλληλόμορφα: το T αλληλόμορφο το οποίο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο XNN στον γενικό πληθυσμό με έναν επιπολασμό της τάξης του 83% και το C αλληλόμορφο το οποίο απαντά στο υπόλοιπο 17% του πληθυσμού και σχετίζεται με υψηλότερους PΣΔ και χαμηλότερα επίπεδα UMOD στα ούρα. Η παθογενετική συσχέτιση αν και υπονοήθηκε στη μελέτη των Kottgen et al. τεκμηριώθηκε λίγα χρόνια αργότερα από τους Trudu et al. οι οποίοι συσχέτισαν για πρώτη φορά τον κίνδυνο εμφάνισης της XNN με τα επίπεδα της UMOD στα ούρα<sup>9</sup>. Ήταν φανερό πλέον πως οι γενετικές παραλλαγές της UMOD αύξαναν τον κίνδυνο για XNN μέσω της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου και της αυξημένης παραγωγής της UMOD. Η δράση της τελευταίας στους αυλικούς συμμεταφορείς NKCC2 (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> cotransporter) καθώς και στους διαύλους καλίου ROMK (renal outer medullary potassium channel) στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, των οποίων τη δραστηριότητα αυξάνει, ήταν αρκετή για να εξηγήσει την παθογενετική βάση της ΑΥ μέσω της αυξημένης επαναρρόφησης Na<sup>+</sup><sup>9,10</sup>. Σημαντικά όμως ερωτήματα παρέμεναν –και συνεχίζουν να παραμένουν– ως προς την πρόκληση νεφρικής βλάβης. Ένας προ-

φανής μηχανισμός βλάβης θα ήταν αυτός που διαμεσολαβείται από την αρτηριακή υπέρταση. Εντούτοις τα πειραματικά δεδομένα δεν πιστοποιούν μια τέτοια συσχέτιση καθώς παρόμοιες νεφρικές βλάβες δεν ανευρίσκονται σε άλλα ζωικά μοντέλα υπέρτασης<sup>19</sup> ενώ από την άλλη μεριά βασικά γνωρίσματα αυτών των βλαβών (π.χ. αυξημένα επίπεδα των δεικτών σωληναριακής βλάβης Lcn2 και Kim-1) ανευρίσκονται σε αρκετές περιπτώσεις σχετιζόμενης με την ηλικία νεφροπάθειας (γεροντικός νεφρός). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με πρόσφατα δεδομένα πως η συσχέτιση μεταξύ SNPs του UMOD γονιδίου και XNN καθίσταται πιο έντονη σε ηλικιωμένα άτομα με παράλληλη συννοσηρότητα<sup>12,20</sup> καθιστούν πιθανό ένα παθογενετικό σενάριο διπλού χτυπήματος στο οποίο οι γενετικές παραλλαγές του UMOD γονιδίου συμβάλλουν στην γενετική προδιάθεση εμφάνισης νεφρικής νόσου, η οποία όμως για να εκδηλωθεί απαιτεί την εμφάνιση και άλλων μειζόνων παραγόντων κινδύνου πρόκλησης νεφρικής νόσου (Εικόνα 5).

Πέραν της UMOD για την οποία υπάρχουν πλέον επαρκή δεδομένα συσχέτισης με τη XNN, έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα περισσότεροι από 300 γενετικοί τόποι οι οποίοι εμφανίζουν παρόμοιες συσχετίσεις. Οι δυο μεγάλες GWAS που διενεργήθηκαν τα τελευταία χρόνια ήταν αυτές των Wuttke et



Εικόνα 5. Το παθογενετικό μοντέλο της σχετιζόμενης με την UMOD αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφροπάθειας.

al. και των Stanzick et al. με > 1.000.000 πληθυσμό στις οποίες ταυτοποιήθηκαν 264 και 424 αντίστοιχα σχετιζόμενοι γενετικοί τόποι με τον eGFR<sub>cre</sub>. Με την ενσωμάτωση και άλλων βιοδεικτών όπως η κυστατίνη C και η ουρία οι σχετιζόμενοι με την νεφρική λειτουργία γενετικοί τόποι περιορίστηκαν σε 147 και 348 αντίστοιχα καθώς με τον τρόπο αυτό αποκλείστηκαν ενδεχομένως γονίδια που εμπλέκονταν στον μεταβολισμό της κρεατινίνης και ως εκ τούτου δεν επηρεάζουν την πραγματική νεφρική λειτουργία ενός ατόμου<sup>21,22</sup>. Οι Wuttke et al. δοκίμασαν επίσης και ένα γενετικό σκορ (Genetic Risk Score / GRS) βασισμένο στις 147 αυτές γενετικές παραλλαγές προκειμένου να αξιολογήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της ΧΝΝ και κατέδειξαν υψηλότερους λόγους πιθανοτήτων (odds ratio) για ΧΝΝ, σπειραματοπάθειες, οξεία νεφρική βλάβη και υπέρταση σε χαμηλότερο γενετικό σκορ κινδύνου, που μεταφράζεται σε χαμηλότερο καθοριζόμενο γενετικά ΡΣΔ.

Αν και μέχρι σήμερα η γνώση μας γύρω από τα γονίδια αυτά είναι αρκετά περιορισμένη, εντούτοις γνωρίζουμε με σχετική βεβαιότητα πως οι γενετικές τους παραλλαγές δεν σχετίζονται με την εμφάνιση των μείζονων παραγόντων κινδύνου για νεφρική νόσο, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) και η ΑΥ, αλλά με τη νεφρική λειτουργία αυτή καθαυτή και συνεπώς η πρόκληση βλάβης φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω μιας πιθανής αύξησης της ευπάθειας του νεφρικού παρεγχύματος στη δράση των νεφροτοξικών αυτών παραγόντων κινδύνου<sup>23</sup>. Επιπρόσθετα σε αντίθεση με τους εκατοντάδες γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τον GFR, οι γενετικοί τόποι που εμφανίζουν διαφοροποίηση μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ είναι λίγοι, γεγονός που υποδηλώνει μια κοινή γενετική προδιάθεση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ των ασθενών αυτών η οποία λειτουργεί ανεξάρτητα από τους μείζονες παράγοντες κινδύνου<sup>24</sup>. Η κοινή αυτή προδιάθεση έχει συν τοις άλλοις και σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις καθώς φάρμακα που στοχεύουν στη διατήρηση του ΡΣΔ όπως οι αναστολείς των SGLT2 (sodium glucose cotransporter-2) υποδοχέων φαίνεται πλέον πως έχουν νεφροπροστατευτική δράση τόσο σε ασθενείς με ΣΔ όσο και σε ασθενείς με χρόνιες νεφροπάθειες μη διαβητικής αρχής, επιβεβαιώνοντας τα κοινά παθογενετικά μονοπάτια της ΧΝΝ και το κοινό γενετικό της υπόβαθρο<sup>25</sup>.

Η πλειοψηφία των σημειακών πολυμορφισμών

που αναδεικνύονται με τις GWAS μελέτες αφορά σε γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη νεφρογένεση (*ALMS1*, *VEGFA*, δυνητικά *DACH1*), στη δομική και λειτουργική ακεραιότητα του σπειραματικού ηθμού διήθησης και στην ποδοκυτταρική λειτουργία (*DAB2*, *PARD3B*, *VEGFA*), στην αγγειογένεση (*VEGFA*), στη σωληναριακή μεταφορά ουσιών (*SLC7A9*, *SLC34A1*, *SLC25A43*, *TPCN2*, *KCNMA1*, *MFS6D*), στον μεταβολισμό του νεφρού (*PRKAG2*, *L2HGDH*, *XYLB*, δυνητικά *GCKR* και *LASS2*) καθώς και στη λειτουργία των σωληναριακών κροσσών (*ALMS1*, *GCKR/IFT172*, *PARD3B*). Σε κυτταρικό επίπεδο πολλά εξ αυτών συμμετέχουν στη μεταγραφή γονιδίων (*CASZ1*, *PPARGC1A*, *ZNF641*, *MED4AS1*, *ZFH3*, *ZGPAT*, *MAFF*) και την κυτταρική σηματοδότηση και διαφοροποίηση (*ACVR2B*, *DCDC2*, *GRB10*, *THADA*, *TRIB1*, *PTPN3*)<sup>18,26</sup>, αποκαλύπτοντας ένα σύνθετο παθογενετικό πλαίσιο γενετικής προδιάθεσης στο οποίο πολλαπλά «μικρά» ελλείμματα της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του νεφρού καθιστούν τον τελευταίο ιδιαίτερα ευάλωτο στο μείζον “stress” που υφίσταται από παράγοντες κινδύνου νεφρικής νόσου όπως ο ΣΔ, η ΑΥ, τα φάρμακα και οι ανοσολογικά επαγόμενες βλάβες του νεφρικού παρεγχύματος.

Εάν στο πλαίσιο αυτό προστεθούν και άλλες –άγνωστες ακόμα– σπάνιες γενετικές παραλλαγές γονιδίων με μέτρια ή υψηλή διεισδυτικότητα, γενετικοί παράγοντες όπως το μήκος των τελομερών<sup>27</sup>, οι διαταραχές των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από πυρηνικά ή μιτοχονδριακά γονίδια<sup>28</sup>, οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (Copy Number Variants / CNV)<sup>29</sup> και οι μηχανισμοί γενετικής επίστασης<sup>30</sup> καθώς και οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος, διαμορφώνεται σταδιακά η πλήρης εικόνα της γενετικής αρχιτεκτονικής της ΧΝΝ.

#### 1.4 Η περίπτωση της υπέρτασης νεφροπάθειας

Μια ιδιαίτερη περίπτωση ΧΝΝ στην οποία αποτυπώνονται οι σύνθετες γενετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ νεφρικών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου αποτελεί η Υπέρταση Νεφροπάθεια (ΥΝ), η οποία θεωρείται σήμερα πως αποτελεί την δεύτερη συχνότερη αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) μετά τη Διαβητική Νεφρική Νόσο (ΔΝΝ)<sup>31</sup>. Εντούτοις τα τελευταία χρόνια εγείρονται σημαντικά ζητήματα γύρω από τη διάγνυσή της με αρκετούς ειδι-



κούς να αμφισβητούν ακόμα και την ύπαρξή της, αναγνωρίζοντας τα γενετικά αίτια της ΧΝΝ ως «τον ελέφαντα μέσα στο δωμάτιο» της ΥΝ<sup>32</sup>.

Η πολύ χαμηλή επίπτωση της ΧΝΝ στον πληθυσμό των ασθενών με ΑΥ<sup>33</sup> (ο ατομικός κίνδυνος να αναπτύξει ένας υπερτασικός ασθενής ΧΝΝ είναι < 0,5%), η μεγάλη αναντιστοιχία μεταξύ των ποσοστών επιπολασμού της ΑΥ και της ΥΝ ως αιτίας ΧΝΝΤΣ όπως αυτή καταγράφεται στα διάφορα εθνικά μητρώα καταγραφής της ΧΝΝΤΣ (για παράδειγμα χώρες με υψηλότερο επιπολασμό ΑΥ εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά ΥΝ ως αιτίας ΧΝΝΤΣ)<sup>32</sup>, οι μεγάλες διακυμάνσεις που παρατηρούνται στα μητρώα της ΧΝΝΤΣ ως προς τα ποσοστά καταγραφής της υπερτασικής νεφροπάθειας ως αιτίας ΧΝΝΤΣ τόσο μεταξύ χωρών της ίδιας ηπείρου όσο και μεταξύ περιοχών της ίδιας χώρας<sup>32</sup>, καθώς και η έλλειψη ξεκάθαρου οφέλους στην επίπτωση και την επιβράδυνση της ΧΝΝ από την αντιυπερτασική αγωγή και την επίτευξη θεραπευτικού στόχου αρτηριακής πίεσης<sup>34</sup> συνηγορούν υπέρ της ανάγκης επανατοποθέτησης της επιστημονικής κοινότητας απέναντι στη διάγνωση της ΥΝ. Επιπρόσθετα σημαντική είναι η εμφάνιση πολλαπλών περιπτώσεων νεφρικής νόσου μεταξύ των μελών των ίδιων οικογενειών (familial aggregation) ακόμα και μετά τη στάθμιση για παράγοντες κινδύνου όπως ο ΣΔ και η ΑΥ<sup>35</sup>, γεγονός που υποδηλώνει πως η ΧΝΝ σε πολλές περιπτώσεις συνύπαρξης με την ΑΥ αποτελεί μια ανεξάρτητη οντότητα με ανεξάρτητο οικογενειακό κίνδυνο εμφάνισης και πιθανώς ένα κοινό γενετικό υπόστρωμα μεταξύ των μελών των οικογενειών<sup>36</sup>.

Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ δυο μειζόνων παθογενετικών σεναρίων: η ανάπτυξη ΥΝ απαιτεί τη συνύπαρξη γενετικών ελλειμμάτων τα οποία καθιστούν τους νεφρούς ενός υπερτασικού ασθενούς δεκτικούς στην ανάπτυξη βλαβών ΥΝ και η ανάπτυξη ΧΝΝ σε έναν υπερτασικό ασθενή αποτελεί μια ανεξάρτητη οντότητα η οποία διαμεσολαβείται μέσω γενετικών παραγόντων. Στην πρώτη περίπτωση η ΑΥ αποτελεί αιτιακό παράγοντα πρόκλησης νεφρικής βλάβης ενώ στην δεύτερη η νεφρική βλάβη και η ΑΥ διαπλέκονται σε έναν φαύλο κύκλο με την πρώτη να πυροδοτεί την εμφάνιση υπέρτασης και την τελευταία να επιδεινώνει την ένταση της νεφρικής βλάβης, ως ανεξάρτητος παράγοντας εξέλιξης της ΧΝΝ. Τα δυο αυτά σενάρια δεν αποκλείουν το ένα το άλλο και ενδέχεται σε αρ-

κετά άτομα να συνυπάρχουν δημιουργώντας σύνθετα μοντέλα νόσου με σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών.

Διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην εγκατάσταση νεφρικής βλάβης στο πλαίσιο της συστηματικής υπέρτασης οι οποίοι περιλαμβάνουν: διαταραχές των αιμοδυναμικών μηχανισμών αυτορρύθμισης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας, οξειδωτικό stress και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), ανοσιακοί μηχανισμοί βλάβης, μηχανισμοί νεφρικής ίνωσης, διαταραχές της ποδοκυτταρικής λειτουργίας<sup>37</sup>. Σε ένα απλουστευτικό παθογενετικό μοντέλο η διαταραχή της αυτορρύθμισης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας μέσω ελλειμμάτων των δυο μειζόνων μηχανισμών της (μυογενής μηχανισμός αυτορρύθμισης και σωληναριοσπειραματικός μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης) οδηγεί στη μετάδοση των υψηλών αρτηριακών πιέσεων στο εσωτερικό των σπειραμάτων με αποτέλεσμα την πρόκληση μηχανικής καταπόνησης και βλάβης των σπειραματικών τριχοειδών και των υπερεκείμενων ποδοκυττάρων. Τα μνημειώδη πειράματα του Kriz σε πολλαπλά ζωικά μοντέλα αποκαλύπτουν αρκετές πτυχές της παθογενετικής αλληλουχίας που ακολουθεί η αρχική βλάβη των ποδοκυττάρων που ακολουθείται από την απόκλιση τους και τον σχηματισμό εστιακών απογυμνωμένων περιοχών, οι οποίες, υπό τη συνεχιζόμενη επίδραση των αυξημένων ενδοσπειραματικών πιέσεων, έρχονται σε επαφή και συμφύονται με την παρακείμενη κάψα του Bowman. Η ταυτόχρονη μετανάστευση τοιχωματικών επιθηλιακών κυττάρων στο σημείο της σύμφυσης οδηγεί στη σύμπτωση και απόφραξη των γειτονικών τριχοειδών, μέσω εναπόθεσης υαλίνης ή δημιουργίας μικροθρόμβων και τελικά στην εγκατάσταση της τμηματικής σκληρυντικής βλάβης η οποία σταδιακά οδηγεί στην αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής του σπειράματος και στην καθολική του σκλήρυνση<sup>38</sup>. Παράλληλα με τις διαδικασίες αυτές εξελίσσονται και άλλες που περιλαμβάνουν τη διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος από ανοσιακά κύτταρα (μακροφάγα και Τ λεμφοκύτταρα), την ενεργοποίηση του παθογενετικού μονοπατιού ίνωσης του TGF-β1 και του TNF-α.

Σε θεωρητικό επίπεδο ελλείμματα γονιδίων που εμπλέκονται σε όλες αυτές τις διαδικασίες δημιουργούν πιθανώς ένα δεκτικό περιβάλλον αποδιοργάνωσης της ανατομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του νεφρού, οδηγώντας στην εγκατάσταση

μιας διακριτής νεφροπάθειας σε συνθήκες συστηματικής υπέρτασης. Μελέτες σε πειραματόζωα αποκάλυψαν μια σειρά τέτοιων γενετικών ελλειμμάτων τα οποία αφορούν στους μειζονες μηχανισμούς πρόκλησης νεφρικής βλάβης σχετιζόμενης με την αρτηριακή υπέρταση<sup>37</sup> παρέχοντας μια καταρχήν συνηγορία υπέρ της ύπαρξης αυτής της νοσολογικής οντότητας:

- διαταραχές του μηχανισμού αυτορρυθμισμού της νεφρικής μικροκυκλοφορίας (*Add3*, *Dusp5*, *Cyp4A* και *Chnrep1*)
- οξειδωτικό stress και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (*P67phox/Ncf2*, *P47phox/Ncf1*, *NOX4*, *NOX5*)
- νεφρική ίνωση (*Tgf-β1*, *Dab2*)
- ποδοκυτταρική λειτουργία (*Trpc6*, *Shroom3*)

Αντιθέτως μελέτες σε ανθρώπους αποκάλυψαν γενετικές συσχετίσεις με τα γονίδια *APOL1*, *DAB2*, *SHROOM3*, *MYH9*, *RAB38* και *UMOD* οι οποίες όμως αφορούν σε γονίδια δίχως ξεκάθαρη εμπλοκή με τους εν λόγω μηχανισμούς βλάβης και με ασαφές ακόμα το βιολογικό τους αποτύπωμα επάνω στις φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων και των επιμέρους οργάνων. Από τις παραλλαγές των γονιδίων αυτών ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες είναι αυτές του *APOL1*, οι οποίες στους μαύρους πληθυσμούς ευθύνονται για την υψηλή επίπτωση της σχετιζόμενης με την ΑΥ χρόνιας νεφρικής νόσου. Αν και οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, εντούτοις φαίνεται πως οι γενετικές αυτές παραλλαγές σχετίζονται με τη δημιουργία πόρων στα ποδοκύτταρα και ποδοκυτταρική βλάβη<sup>39</sup>, διαταραχές στην ενδοκυττάρια διακίνηση των ενδοσωμάτων και της αυτοφαγίας στα ποδοκύτταρα<sup>40</sup>, επίταση του οξειδωτικού stress που επάγεται από την υπέρταση, συνεργική δράση με τον suPAR στην πρόκληση ποδοκυτταρικής βλάβης<sup>41</sup>. Οι διαταραχές αυτές της ποδοκυτταρικής ακεραιότητας θα μπορούσαν να καθιστούν τα ποδοκύτταρα περισσότερο δεκτικά στην πρόκληση βλάβης από τη μετάδοση των υψηλών συστηματικών πιέσεων στο εσωτερικό των σπειραμάτων αν και νεότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης πως η ποδοκυτταρική δυσλειτουργία πυροδοτεί μια αυτόνομη νεφροπάθεια με σπειραματικό πρότυπο βλάβης η οποία με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για την πρόκληση ΑΥ<sup>39,42</sup>.

Φαίνεται λοιπόν πως και στην περίπτωση αυτή το κλασικό δίλημμα «αυγού και κότας» που τίθεται

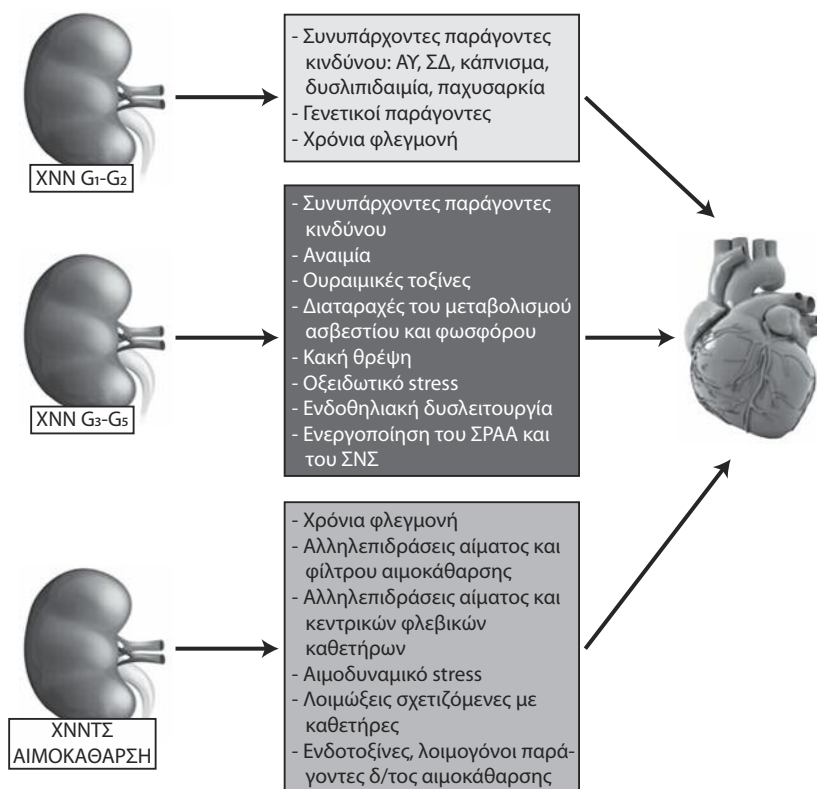
προκαταβολικά σε όλες τις περιπτώσεις ΥΝ (η ΑΥ προκαλεί νεφρική βλάβη ή η νεφρική βλάβη προκαλεί την ΑΥ;) ξεκαθαρίζει υπέρ του δεύτερου ενδεχόμενου: η *APOL1* νεφροπάθεια είναι αυτή που προκαλεί ΑΥ και όχι το αντίθετο, επιβεβαιώνοντας για μια ακόμη φορά τη σημαντική ασάφεια που χαρακτηρίζει τη διάγνωση της «υπερτασικής νεφροπάθειας» και την ανάγκη επανακαθορισμού της οπτικής μας απέναντί της.

### 1.5 Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, ΧΝΝ και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Τόσο η ΧΝΝ όσο και η ΚΑΝ συνιστούν σύνθετους κλινικούς φαινότυπους οι οποίοι ετεροκαθορίζονται από μια πλειάδα παραγόντων κινδύνου σε ένα σύνθετο και εν πολλοίς αδιευκρίνιστο δίκτυο αλληλεπιδράσεων. Η σχέση μεταξύ των δυο αυτών φαινότυπων είναι γνωστή και καλά τεκμηριωμένη και έχει περιγραφεί εκτενώς στο πλαίσιο του λεγόμενου Καρδιονεφρικού Συνδρόμου (ΚΝΣ). Οι οξείες και χρόνιες μορφές του συνδρόμου με τα διαφορετικά επίπεδα αλληλεπίδρασης μεταξύ των δυο οργάνων/συστημάτων, αν και δεν εξαντλούν τις αλληλεπιδράσεις νεφρού και καρδιαγγειακού συστήματος, εντούτοις προσφέρουν ένα χρήσιμο αναλυτικό εργαλείο για τη μελέτη των επιμέρους συστατικών των εν λόγω αλληλεπιδράσεων.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση ΧΝΝ και ΚΑΝ στο πλαίσιο του ΚΝΣ τύπου 4 ή χρόνιου νεφροκαρδιακού συνδρόμου το οποίο ουσιαστικά περιγράφει την επίδραση που έχει η ΧΝΝ στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και η οποία είναι γνωστό πως αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια (Εικόνα 6). Το 50% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5 έχει ΚΑΝ<sup>43</sup> ενώ το 40%-50% όλων των θανάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5 οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια<sup>44</sup>.

Από παθοφυσιολογική σκοπιά η συσχέτιση αυτή ΧΝΝ και ΚΑΝ διαμεσολαβείται μέσα από κλασικούς και νεότερους παράγοντες κινδύνου με τους πρώτους να περιλαμβάνουν κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η ΑΥ, ο ΣΔ και η δυσλιπιδαιμία και τους δεύτερους να σχετίζονται με καταστάσεις όπως η ουραμία, οι διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου, οι αγγειακές επασβεστώσεις, η αναιμία και η χρόνια φλεγμονή (Εικόνα 5)<sup>45</sup>. Από γενετική σκοπιά αυτό που ενδιαφέρει και αποτελεί αντικείμενο επισταμένης έρευνας τα τελευταία χρό-



Εικόνα 6. Χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο τύπου 4.

νια είναι το κατά πόσον υφίσταται ένας κοινός «αγγειακός» γονότυπος για τις δυο αυτές κλινικές οντότητες ο οποίος να δημιουργεί ένα είδος γενετικής προδιάθεσης τόσο για την εμφάνιση ΧΝΝ όσο και για την εκδήλωση ΚΑΝ ή αν η γενετική αυτή προδιάθεση αφορά στους παράγοντες κινδύνου ξεχωριστά και αθροιστικά οδηγεί τελικά στο σημαντικό καρδιαγγειακό φορτίο των ασθενών με ΧΝΝ. Το γεγονός πως ο νεφρός αποτελεί ουσιαστικά έναν σύνθετο αγγειακό σχηματισμό που προσιδιάζει σε πολλά σημεία με το καρδιαγγειακό σύστημα καθιστά την πρώτη υπόθεση ιδιαίτερα ελκυστική με αρκετές διαγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις.

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετές ερευνητικές προσπάθειες ανάδειξης τέτοιων κοινών γονότυπων νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου χωρίς όμως να έχουν καταλήξει σε εντυπωσιακά αποτελέσματα καθώς φαίνεται πως υπάρχει ελάχιστη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ γενετικών παραλλαγών για νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο. Οι περισσότερες από τις γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία αφορούν κατά βάση τη φυσιολογία του νεφρού και των επιθηλιακών του κυττάρων και

λιγότερο τη λειτουργία των σπειραματικών ενδοθηλιακών κυττάρων ή των συστηματικών αγγείων και συνεπώς δεν φαίνονται να σχετίζονται με αγγειακά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως η αρτηριακή υπέρταση ή η στεφανιαία νόσος<sup>46</sup> και εντέλει ο αμοιβαίος κίνδυνος νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω μη γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>47</sup>. Τα τελευταία όμως χρόνια μεγαλύτερες GWAS μελέτες ανέδειξαν ορισμένους κοινούς γενετικούς τόπους, η σημασία των οποίων απομένει να αποσαφηνιστεί. Στη μελέτη των Yamada et al. πέραν των γενετικών συσχετίσεων που αναδείχθηκαν για τους 3 φαινότυπους ξεχωριστά του Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ), της ΑΥ και της ΧΝΝ ταυτοποιήθηκαν 5 κοινά γονίδια και για τους 3 φαινότυπους (*COL6A3*, *CXCL8*, *MARCH1*, *PLCB2* και *VSP33B*), δύο για τους φαινότυπους του ΟΕΜ και της ΧΝΝ (*ADGRL3*, *ZNF77*) και δυο για τους φαινότυπους της ΑΥ και της ΧΝΝ (*COL6A5*, *MOB3C*)<sup>48</sup>.

Μια ενδιαφέρουσα επίσης συσχέτιση μεταξύ νεφρικών και καρδιαγγειακών φαινοτύπων καταδείχθηκε στην περίπτωση της αλβουμινουρίας και του

καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υψηλή αλβουμινουρία (ΥΑ) (παλαιότερη ονομασία της μικροαλβουμινουρίας) είναι γνωστό πως αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και, αν και συχνά συνυπάρχει στο πλαίσιο άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ όπως ΣΔ, ΑΥ, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και προχωρημένη ηλικία, καταστάσεις δηλαδή που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, εντούτοις φαίνεται πως διατηρεί μια ισχυρή και ανεξάρτητη προγνωστική αξία<sup>49</sup>. Η κλασική θέαση της ΥΑ αντιμετωπίζει την εμφάνιση αλβουμίνης στα ούρα ως απότοκο κάποιας νεφρικής νόσου σπειραματικής ή διαμεσοσωληναριακής αρχής η οποία από ένα σημείο και μετά από δείκτης νεφρικής βλάβης μετατρέπεται σε παράγοντα εξέλιξης της νεφρικής νόσου μέσω της βλαπτικής επίδρασης που ασκεί τόσο στο σπείραμα όσο και στον διαμεσοσωληναριακό χώρο, με αποτέλεσμα τελικά την πρόκληση διάμεσης φλεγμονής και ίνωσης<sup>50</sup>. Η συσχέτιση της ΥΑ με την ΚΑΝ στο πλαίσιο αυτό δικαιολογείται από τη νεφρική νόσο αυτή καθαυτή, η οποία πυροδοτεί έναν νευρο-χυμικό καταρράκτη που τελικά οδηγεί στην εγκατάσταση καρδιαγγειακής βλάβης. Στον αντίποδα αυτής της παθογενετικής προσέγγισης έχει διατυπωθεί η Steno Υπόθεση, σύμφωνα με την οποία η ΥΑ αντανάκλα την ύπαρξη μιας γενικευμένης αγγειακής/ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των συστηματικών αγγείων, της οποίας ο νεφρός αποτελεί απλά το «παράθυρο στον έξω κόσμο» και η οποία είναι αυτή ουσιαστικά που ευθύνεται για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην περίπτωση αυτή πιθανολογείται πως γενετικοί και άλλοι παράγοντες καθορίζουν την ακεραιότητα του αγγειακού συστήματος του κάθε ατόμου και η εμφάνιση αλβουμινουρίας σχετίζεται με τον βαθμό της ακεραιότητας αυτής<sup>50</sup>.

Στη μελέτη των Haas et al. χρησιμοποιήθηκαν δυο γενετικά σκορ: ένα με > 46 γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την εμφάνιση αλβουμινουρίας και το οποίο εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση και με τον κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης αλλά όχι άλλων καρδιομεταβολικών διαταραχών και ένα με > 50 γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ και το οποίο κατέδειξε επίσης ισχυρή συσχέτιση και με την εμφάνιση αλβουμινουρίας<sup>51</sup>. Με τον τρόπο αυτό επι-

βεβαιώθηκε από γενετικής πλευράς η αμφίδρομη σχέση μεταξύ των δυο αυτών καταστάσεων, γεγονός που ήταν ήδη γνωστό από επιδημιολογικές παρατηρήσεις πως η ΑΥ επιδεινώνει την αλβουμινουρία και πως η εμφάνιση αλβουμινουρίας προαναγγέλλει την εμφάνιση της ΑΥ<sup>52,53</sup>. Τα ευρήματα αυτά πιθανώς συνηγορούν υπέρ κοινών παθογενετικών διαδικασιών που οδηγούν τόσο στην αλβουμινουρία όσο και στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>54,55</sup> και τη νεφρική νόσο αυτή καθαυτή<sup>56</sup> να συνιστούν ελκυστικούς παθογενετικούς παρονομαστές και για τις δυο αυτές καταστάσεις. Στην πρώτη περίπτωση οι γενετικές παραλλαγές κινδύνου επιτείνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συνεπώς συνηγορούν υπέρ της Steno Υπόθεσης ενώ στη δεύτερη αναπαράγεται ουσιαστικά το κλασικό παθογενετικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο η αλβουμινουρία αντανάκλα την ύπαρξη και τη βαρύτητα της νεφρικής νόσου η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην εγκατάσταση αρτηριακής υπέρτασης.

## 1.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι οι GWAS μελέτες να καταφέρουν να αναδείξουν όλους τους γενετικούς τόπους που εμπλέκονται στη γενετική προδιάθεση της νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου και μέχρι οι μετα-GWAS αναλύσεις κατορθώσουν να ταυτοποιήσουν τα υπεύθυνα γονίδια ή τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις, αποκαλύπτοντας το βιολογικό τους αποτύπωμα και αποσαφηνίζοντας τους σχετιζόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς βλάβης, φαίνεται πως η γενετική προδιάθεση στην περίπτωση της ΚΑΝ που συνοδεύει τη ΧΝΝ αποτελεί μια πολυεπίπεδη διεργασία. Γενετικές παραλλαγές σε όλα τα επίπεδα της ακεραιότητας του καρδιαγγειακού συστήματος σε συνδυασμό με γενετικές παραλλαγές που αυξάνουν την ένταση της νεφρικής βλάβης και μέσω αυτής πυροδοτούν βλαπτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα οδηγούν τελικά σε ένα σύνθετο παθογενετικό μοντέλο αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Απομένει τα επόμενα χρόνια να ενσωματωθούν όλες αυτές οι παραλλαγές σε καλά δομημένα προγνωστικά γενετικά συστήματα κινδύνου (Genetic Risk Score / GRS) προκειμένου να αυξηθεί η προγνωστική ικανότητα των ήδη υπάρχοντων μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου και να βελτιωθεί η φροντίδα των ασθενών με ΧΝΝ.



**SUMMARY**

A. Fountoglou, D. Karasavidou

**Single Nucleotide Polymorphisms in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk***Arterial Hypertension 2023; 32: 61-74.*

Chronic Kidney Disease (CKD) is a major health problem with increasing epidemiological burden, being the 16th leading cause of years of life lost worldwide. Besides being a disease of the kidneys, compromised their functional integrity, CKD increases also the burden of cardiovascular disease and poses a tremendous impact to the indices of cardiovascular morbidity and mortality. The interplay between CKD and Cardiovascular risk (CV risk) is complex and many risk factors have been identified, with the emerging role of genetic factors being recognized as crucial to the establishment of their mutual interplay. It is well established that evolutionary processes have influenced the prevalence and distribution of various disease traits, such as arterial hypertension, cardiovascular disease and chronic kidney disease, through genomic variation signatures. The most common type of genomic variation is Single Nucleotide Polymorphism (SNP) and Genome-Wide Associations Studies (GWAS) consist the main tool to identify them, revealing their associations with complex phenotypes and their underneath pathogenic pathways. In this review article, we will explain the way natural selection drives genomic variation, increasing or decreasing frequency of alleles already in the population, summarize the recent GWAS of CKD and kidney function-related traits and the way they have revolutionized the concept of genetic architecture of kidney disease and discuss the genetic component of interplay between CKD and CV risk.

Key-words: chronic kidney disease, cardiovascular disease, single nucleotide polymorphisms, Genome-Wide Association Studies / GWAS, genetic kidney diseases.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Jacob F. Evolution and tinkering. *Science*. 1977; 196: 1161-6.
- Di Rienzo A, Hudson RR. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model. *Trends Genet*. 2005 Nov; 21(11): 596-601.
- Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium: Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 2005, 437: 69-87.
- Young JH, Chang YP, Kim JD, et al. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet* 2005 Dec; 1(6): e82.
- Lifton, RP, Warnock D, Acton RT, Harman L, Lalouel JM. High prevalence of hypertension-associated angiotensinogen variant T235 in African Americans. (Abstract) *Clin Res* 41: 260A, 1993.
- Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, Pratt JH. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 1995; 95: 948-53.
- Ghirotto S, Tassi F, Barbujani G, et al. The Uromodulin Gene Locus Shows Evidence of Pathogen Adaptation through Human Evolution. *J Am Soc Nephrol* 2016 Oct; 27(10): 2983-96.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383-91.
- Trudu M, Janas S, Lanzani C, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013 Dec; 19(12): 1655-60.
- Mutig K, Kahl T, Saritas T, et al. Activation of the bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup> cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 2011 Aug 26; 286(34): 30200-10.
- Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009; 41: 712-7.
- Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, et al. Association of Variants at UMOD with Chronic Kidney Disease and Kidney Stones – Role of Age and Comorbid Diseases. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001039.
- O’Seaghdha CM, Fox CS. Genetics of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c55-c63.
- Placha G, Canani LH, Warram JH, Krolewski AS. Evidence for different susceptibility genes for proteinuria and ESRD in type 2 diabetes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 155-69.
- Devuyst O., et al., Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 60.
- Olinger E, Schaeffer C, Kidd K, Genomics England Research Consortium, et al. An intermediate-effect size variant in UMOD confers risk for chronic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Aug 16; 119(33): e2114734119.
- Köttgen A, Hwang SJ, Larson MG, et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(2): 337-44.
- Köttgen A et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42(5): 376-84.
- Ferrandi M, et al. alpha- and beta-Adducin polymorphisms affect podocyte proteins and proteinuria in rodents and decline of renal function in human IgA nephropathy. *J Mol Med* 2010; 88: 203-17.
- Pattaro C, et al. Genome-wide association and functional follow-up reveals new loci for kidney function. *PLoS Genet* 2012; 8(3): e1002584.
- Wuttke M, Li Y, Li M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet* 2019; 51: 957-72.
- Stanzick KJ, Li Y, Schlosser P, et al. Discovery and prioritization of variants and genes for kidney function in >1.2 million individuals. *Nat Commun* 2021 Jul 16; 12(1): 4350.
- Pattaro C, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun* 2016 Jan 21; 7: 10023.
- Winkler TW, et al. Differential and shared genetic effects on kidney function between diabetic and non-diabetic individuals. *Commun Biol* Jun 13; 5(1): 580.

25. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 Oct 8; 383(15): 1436-46.
26. Graham SE, Nielsen JB, Zawistowski M, et al. Sex-specific and pleiotropic effects underlying kidney function identified from GWAS meta-analysis. *Nat Commun* 2019 Apr 23; 10(1): 1847.
27. Ameh OI, Okpechi IG, Dandara C, and Kengne AP. Association between telomere length, chronic kidney disease, and renal traits: a systematic review. *OMICS* 2017; 21, 143-55.
28. Li Q, Zhang A, Xing C, Yuan Y. Disruption of mitochondrial homeostasis in chronic kidney disease: a mini-review. *Histol Histopathol* 2019 Aug; 34(8): 835-42.
29. Manolio TA, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009 Oct 8; 461(7265): 747-53.
30. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, et al. The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109, 1193-8.
31. Kramer A, Boenink R, Noordzij M, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J* 2020; 13: 693-709.
32. Carriazo S, Vanessa Perez-Gomez M, Ortiz A. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. *Clin Kidney J* 2020 Sep 2; 13(4): 504-9.
33. Freedman BI. Susceptibility genes for hypertension and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jul; 14(7 Suppl 2): S192-4.
34. Appel LJ, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 918-29.
35. Lei HH, Perneger TV, Klag MJ, et al. Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 1998 Jul; 9(7): 1270-6.
36. Doris PA. Genetic susceptibility to hypertensive renal disease. *Cell Mol Life Sci* 2012 Nov; 69(22): 3751-63.
37. Zhang C, Fang X, Zhang H, et al. Genetic susceptibility of hypertension-induced kidney disease. *Physiol Rep* 2021 Jan; 9(1): e14688.
38. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67(2): 404-19.
39. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 Feb 8; 16(2): 294-303.
40. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med* 2017 Apr; 23(4): 429-38.
41. Hayek SS, Koh KH, Grams ME, et al. A tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. *Nat Med* 2017 Aug; 23(8): 945-953.
42. Nadkarni GN, Galarneau G, Ellis SB, et al. Apolipoprotein L1 variants and blood pressure traits in African Americans. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1564-74.
43. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; 72: 92-9.
44. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2504-11.
45. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021 Mar 16; 143(11): 1157-72.
46. Pattaro C, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun* 2016 Jan 21; 7: 10023.
47. Olden M, et al. Overlap between common genetic polymorphisms underpinning kidney traits and cardiovascular disease phenotypes: the CKDGen consortium. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(6): 889-98.
48. Yamada Y, Kato K, Oguri M, et al. Identification of 13 novel susceptibility loci for early-onset myocardial infarction, hypertension, or chronic kidney disease. *Int J Mol Med* 2018 Nov; 42(5): 2415-36.
49. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
50. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 Aug; 17(8): 2100-5.
51. Haas ME, Aragam KG, Emdin CA, Bick AG; International Consortium for Blood Pressure; Hemani G, Davey Smith G, Kathiresan S. Genetic Association of Albuminuria with Cardiometabolic Disease and Blood Pressure. *Am J Hum Genet* 2018 Oct 4; 103(4): 461-73.
52. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111: 1370-6.
53. Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 331-5.
54. Sander M, Chavoshan B, Victor RG. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. *Hypertension* 1999; 33: 937-42.
55. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
56. Cowley AW, Jr, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1581-9.