

Νεότερα δεδομένα για το σύνδρομο Alport

Γεώργιος Βενετικάκης¹, Λεωνίδας Καμπανάκης², Βαρβάρα Γαρεφαλάκη³

1. Νοσηλεύτης RN, BSN, MSc, Προϊστάμενος στα Νεφρολογικά Κέντρα Αιμοκάθαρσης Μεσόγειος Μεσσήνης και Καλαμάτας, Πελοπόννησος

2. Καθηγητής - Φροντιστηριούχος Αγγλικής και Γερμανικής Γλώσσας, Γέρακας Αττικής

3. Νοσηλεύτρια RN, BSN, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Alport, θεωρείται ως η δεύτερη συχνότερη αιτία μονογονιδιακής νεφρικής ανεπάρκειας μετά την αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσο των νεφρών. Είναι μια σπάνια νόσος και έχει βρεθεί ότι προσβάλλει περίπου 1/50.000 με 1-9/100.000 νεογνά, με τους άντρες, να εμφανίζουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν το σύνδρομο, σε σχέση με τις γυναίκες. Προκαλείται από παθογόνες μεταλλάξεις του κολλαγόνου IV στα γονίδια COL4A3 και COL4A4 με αυτοσωματική επικρατούσα και αυτοσωματική υπολειπόμενη μετάδοση ή στο γονίδιο COL4A5 με X-φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας, ήταν να βρεθούν τα νεότερα δεδομένα για το σύνδρομο Alport και οι νεότερες θεραπείες αυτού, μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές πηγές. Αναζητήθηκαν μελέτες στη βάση δεδομένων PubMed, στην αγγλική γλώσσα.

Αποτελέσματα: η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ανέδειξε, ότι οι φαρμακευτικές εταιρίες βρίσκονται αρκετά κοντά ώστε να βρεθεί μια θεραπεία ώστε να καθυστερεί την έναρξη των συμπτωμάτων του συνδρόμου Alport, αλλά και την καθυστέρηση της ένταξης όσων νοσούν από το σύνδρομο αυτό, στην αιμοκάθαρση.

Συμπεράσματα: Όλα δείχνουν, ότι οι πειραματικές μελέτες που γίνονται σε μοντέλα ποντικών στα εργαστήρια, είναι σε καλό δρόμο και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα, οι μελέτες αυτές, να οδηγήσουν στην ανεύρεση της κατάλληλης θεραπείας για το σύνδρομο Alport. Μένει μονάχα, οι μελέτες αυτές να φτάσουν στη φάση III και να δοκιμαστούν σε ασθενείς με σύνδρομο Alport με ικανοποιητικά για εκείνους αποτελέσματα.

Λέξεις Κλειδιά: Θεραπεία Alport, Κολλαγόνο IV, Μεταλλάξεις, σύνδρομο Alport

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γεώργιος Βενετικάκης
e-mail: gvenos79@gmail.com

Ημερομηνία υποβολής: 21/10/2023
Ημερομηνία δημοσίευσης: Ιούνιος 2024

Σημείωμα εκδότη: Η παρούσα δημοσίευση εκφράζει την προσωπική άποψη των συγγραφέων.

Αναφορά του άρθρου ως: Βενετικάκης Γ., Καμπανάκης Λ. & Γαρεφαλάκη Β. (2024). Νεότερα δεδομένα για το σύνδρομο Alport. *Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης* 17(2): 35-47, <https://doi.org/10.24283/hjns.202423>

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Οι πειραματικές μελέτες που γίνονται σε μοντέλα ποντικών στα εργαστήρια, είναι σε καλό δρόμο και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα, οι μελέτες αυτές, να οδηγήσουν στην ανεύρεση της κατάλληλης θεραπείας για το σύνδρομο Alport
- Μένει μονάχα, οι μελέτες αυτές να φτάσουν στη φάση III και να δοκιμαστούν σε ασθενείς με σύνδρομο Alport με ικανοποιητικά για εκείνους αποτελέσματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Alport, είναι μια γενετική ετερογενής διαταραχή της Λεπτής Βασικής Μembrάνης (ΛΒΜ) του νεφρού και η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από αιματουρία, νευροαισθητηριακή βαρυκοΐα, με σταδιακή απώλεια της ακοής, ανωμαλίες στους οφθαλμούς, με εμφάνιση περιφερικής αμφιβληστροειδοπάθειας ή ακόμα και εμφάνιση ωχράς κηλίδας, απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, εξελισσόμενη νεφρίτιδα με λευκωματουρία (Noone, & Licht., 2013, Kashtan 2017). Η γενετική αυτή διαταραχή προκύπτει από μεταλλάξεις συγκεκριμένων πρωτεϊνών του κολλαγόνου IV, το οποίο είναι ένα από τα κύρια συστατικά της ΛΒΜ και εντοπίζεται κυρίως στους νεφρούς, τους οφθαλμούς, τους πνεύμονες, τους όρχεις και στον κοιλία. Αποτελείται από τις εξής έξι αλυσίδες: α1, α2, α3, α4, α5 και α6, με κάθε μόριο του κολλαγόνου IV, να αποτελείται από τρία είδη αλύσεων (Kashtan et al 2018, Savige 2020, Savige, et al 2022). Θεωρείται η δεύτερη συχνότερη αιτία μονογονιδιακής νεφρικής ανεπάρκειας μετά την αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσο των νεφρών (Savige 2019). Ο επιπολασμός του, είναι περίπου 1/50.000 γεννήσεις, ενώ σύμφωνα με το ORPHANET, εμφανίζεται σε 1-9/100.000 νεογνά, με τους άντρες να είναι πιο επιρρεπείς σε σχέση με τις γυναίκες και αντιπροσωπεύει περίπου το 0,5% του γενικού πληθυσμού (Zhang et al 2018, Mastrangelo et al 2022, Watson et al 2023).

Είναι αποτέλεσμα παθογόνων μεταλλάξεων των γονιδίων COL4A3, COL4A4 και COL4A5, τα οποία είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση των αλυσίδων α3, α4 και α5 του κολλαγόνου IV και μπορεί να κληρονομηθεί είτε με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα του συνδρόμου Alport (ΑΥΣΑ), με μεταλλάξεις των γονιδίων COL4A3 ή/και του COL4A4, με επηρεασμό των αλυσίδων α3 και α4 αντίστοιχα και το οποίο είναι σχετικά σπάνιο, είτε με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα του συνδρόμου Alport (ΑΕΣΑ), με ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις των COL4A3 και COL4A4 με εμφάνιση αυτού στο 10-15% των περιπτώσεων. Επίσης, υπάρχει και η φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου Alport (ΦΣΣΑ), η οποία κληρονομείται με το Χ-συνδεδεμένο χρωμόσωμα, με μεταλλάξεις του COL4A5, το οποίο επηρεάζει την αλυσίδα α5 και ευθύνεται για το 80-85% των περιπτώσεων εμφάνισης του συνδρόμου Alport

(Kruegel et al 2013, Kashtan 2017, Nozu et al 2017, Kohler et al 2022).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας ήταν να αναζητηθούν μέσα από την ιατρική βάση δεδομένων του PubMed, άρθρα για τη θεραπεία του συνδρόμου Alport τα οποία δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, πραγματοποιήθηκε με τη διενέργεια αναζήτησης άρθρων στην ιατρική βάση δεδομένων του PubMed, με σκοπό τη συγκέντρωση όλων των ερευνών που έχουν δημοσιευθεί και συνδέονται εννοιολογικά με το θέμα της παρούσας ανασκόπησης και με λέξεις κλειδιά σχετικά με το σύνδρομο Alport και τα νεότερα θεραπευτικά δεδομένα του. Χρησιμοποιήθηκαν 8 διαφορετικές αναζητήσεις με τους συνδυασμούς λέξεων που αναφέρονται παρακάτω:

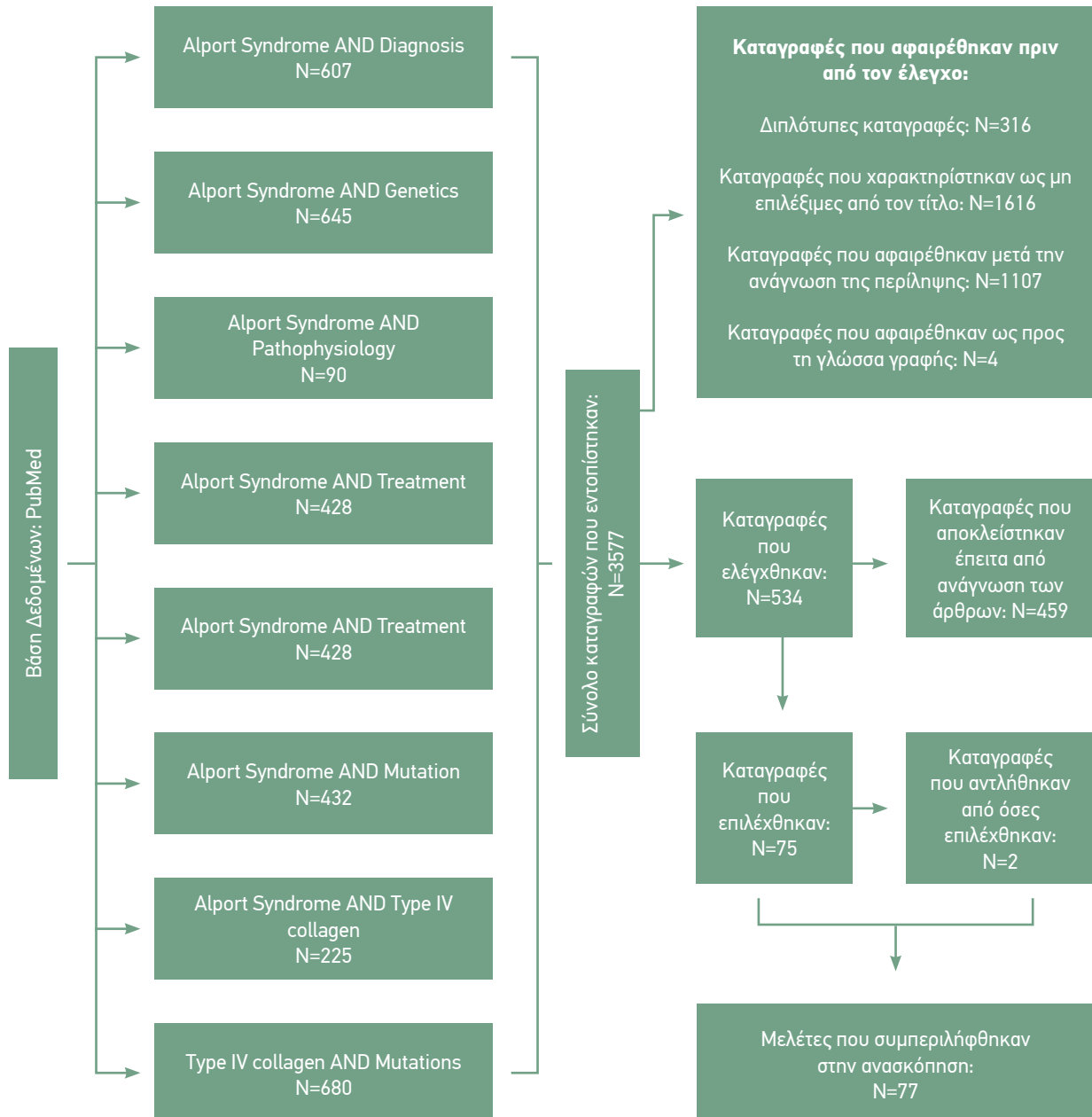
- “Alport Syndrome” AND “Diagnosis”
- “Alport Syndrome” AND “Genetics”
- “Alport Syndrome” AND “Pathophysiology”
- “Alport Syndrome” AND “Treatment”
- “Alport Syndrome” AND “Biopsy”
- “Alport Syndrome” AND “Mutations”
- “Alport Syndrome” AND “Type IV collagen”
- “Type IV collagen” AND “Mutations”

Οι περιορισμοί που είχαν τεθεί, ήταν ότι οι μελέτες θα έπρεπε να ήταν των τελευταίων δέκα ετών (2013-2023), να ήταν αυστηρά στην αγγλική γλώσσα και να έχουν εξαγάγει αποτελέσματα σχετικά με τη θεραπεία του συνδρόμου Alport, την παθοφυσιολογία του, τις μεταλλάξεις και τη διάγνωσή του, με την τελευταία ανανέωση των αποτελεσμάτων να πραγματοποιήθηκε στις 29/08/2023. Τα 3577 συνολικά άρθρα που αντλήθηκαν, μελετήθηκαν αρχικά ως προς τον τίτλο τους, ως προς τη γλώσσα γραφής τους, ως προς την περίληψή τους, ως προς τη διπλοτυπία τους και από αυτά απορρίφθηκαν συνολικά 3502 άρθρα, ώστε να κρατηθούν τα 75 από αυτά και τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. Είναι

εύλογο να αναφερθεί, ότι αντλήθηκαν και 2 άρθρα μέσα από τη βιβλιογραφία των 75 άρθρων που επιλέχθηκαν. Στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί, παρατίθεται η στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας, μέσω του

διαγράμματος ροής, προκειμένου να πραγματοποιηθεί αυτή η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Διάγραμμα ροής στρατηγικής αναζήτησης της βιβλιογραφίας για την βιβλιογραφική ανασκόπηση



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνδρομο Alport, θεωρείται σπάνια νόσος και έχει βρεθεί ότι προσβάλλει 1/50000 με 1-9/100000 νεογνά, με τους άντρες, να εμφανίζουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν το σύνδρομο, σε σχέση με τις γυναίκες (Zhang et al 2018). Μέχρι τώρα έχει υπολογιστεί, ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν εμφανίσει αυτή τη διαταραχή περίπου 30,000-60,000 άτομα, με τη συνολική επίπτωση των παιδιών που εμφανίζουν Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN), να αντιπροσωπεύει το 3% και μόλις το 0,2% των ενηλίκων, ενώ στην Ευρώπη, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 0,6% των ασθενών, με τον κίνδυνο εμφάνισης Τελικού Σταδίου Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΤΣΧΝΝ), να αγγίζει το 50% έως την ηλικία των 25 ετών, το 90% έως την ηλικία των 40 ετών και σχεδόν στο 100% έως την ηλικία των 60 ετών (Li et al 2018, Warady 2020). Ο κοινός Χ-συνδεδεμένος τύπος του συνδρόμου Alport με παθογόνο παραλλαγή του COL4A5, οδηγεί σε XNN και επηρεάζει κυρίως τους άντρες, ενώ η Χ-φυλοσύνδετη μορφή προσβάλλει εξίσου και τα δυο φύλα, με το ποσοστό των γυναικών που καταλήγει με νεφρική ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 60 ετών, να ανέρχεται στο 15-30% και να εμφανίζουν απώλεια ακοής μέχρι τη μέση ηλικία τους (Savigne et al 2016). Έχει βρεθεί, ότι το σύνδρομο αυτό, αποτελεί μια σημαντική αιτία XNN και αντιπροσωπεύει το 1,5-3% των παιδιών που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Deltas et al 2013).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ως παθοφυσιολογία του συνδρόμου Alport, ορίζεται η μειωμένη παραγωγή καθώς και η μειωμένη εναπόθεση του δικτύου του κολλαγόνου IV α345, στις βασικές μεμβράνες του σπειράματος του νεφρού, του κοιλία και των οφθαλμών (Fallerini et al 2014). Ο τρόπος μετάδοσης του είναι ο φυλοσύνδετος (ΦΣΣΑ) με ποσοστό που αγγίζει το 60% (α5, XLAS) και ο αυτοσωματικός με ποσοστό 40% (α3 ή α4) και ο οποίος χωρίζεται σε αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (ΑΥΣΑ), που ανιχνεύεται στο 15% (ARAS) και οφείλεται σε μεταλλάξεις που αφορούν τόσο το COL4A3, και το COL4A4, ενώ το αυτοσωματικό επικρατούν (ΑΕΣΑ), με ποσοστό 25% (ADAS), οφείλεται σε ετερόζυγες μεταλλάξεις των COL4A3 και COL4A4, με το τελευταίο, να αντιπροσωπεύει τον μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων μεταξύ των δυο. Τέλος, υπάρχει και ο τρόπος της διπλής ετεροζυγωτίας μεταξύ των αλύσεων, α3, α4 και α5. Συγκριτικά με τη φυλοσύνδετη μορφή του συνδρόμου Alport (ΦΣΣΑ), οι ασθενείς με αυτοσωματικό επικρατούν χαρακτήρα (ΑΕΣΑ), φαίνεται να φτάνουν σε ΤΣΧΝΝ, βραδύτερα και να εμφανίζουν λιγότερες εξωνεφρικές εκδηλώσεις. Στους αυτοσωματικούς τύπους της νόσου η προσβολή είναι πρώιμη και στα δύο φύλα (Morinière et al 2014).

Η βασική μεμβράνη του σπειράματος, στο σύνδρομο Alport, φαίνεται να είναι περισσότερο επιρρεπής σε

πρωτεολυτικό τραυματισμό, ο οποίος με τη σειρά του, φαίνεται να οδηγεί σε ενεργοποίηση της προσκόλλησης της πρωτεϊνικής κινάσης στα ποδοκύτταρα, σε σπειραματική φλεγμονή, διαμερισματοσωληναριακή ίνωση, ακόμα και σε ΤΣΧΝΝ (Delimont et al 2014, Dufek et al 2020). Η πρωτοπαθής παθολογία του συνδρόμου Alport και η οποία προκαλεί ανωμαλίες στη λεπτή βασική μεμβράνη, ανιχνεύεται στο μη κολλαγόνικο (NC1) C, το οποίο είναι το τελικό άκρο της αλυσίδας α5 στο ΦΣΣΑ καθώς και των αλυσίδων α3 και α4 του ΑΥΣΑ και ΑΕΣΑ αντίστοιχα (Watson et al 2023). Κατά την νεφρική ανάπτυξη, οι αλυσίδες που κυριαρχούν στη ΛΒΜ είναι οι α1 και α2. Κατά την ωρίμανση όμως, τα νήια αναλαμβάνουν οι αλυσίδες α3, α4 και α5. Οι έρευνες έχουν δείξει ότι οι αλυσίδες αυτές (α3, α4, α5), συνδυάζονται μεταξύ τους με σκοπό να αναπτύξουν ένα μοναδικό δίκτυο κολλαγόνου και οποιαδήποτε ανωμαλία σε αυτές επηρεάζει σημαντικά το σχηματισμό του κολλαγόνου αυτού με αποτέλεσμα την ανώμαλη προσκόλληση των άλλων αλυσίδων του κολλαγόνου και με τη σειρά της να προκαλεί διάσπαση και εν συνεχεία βλάβη στη ΛΒΜ. Αυτό συμβαίνει στους ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο Alport (Olaru et al 2013, Kashtan et al 2018).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ

Νεφρικές

Μια από τις συχνότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου Alport και η οποία οδηγεί σε νεφρική βλάβη, είναι η επίμονη μικροσκοπική αιματοουρία, με την εμφάνισή της να γίνεται κατά το πρώτο έτος της ζωής ή ακόμα και αμέσως μετά τη γέννηση σε άρρενες άτομα που έχουν προσβληθεί από τη νόσο με το ποσοστό αυτής, να ανέρχεται στο 60-70% των περιπτώσεων (Hadjipanagi et al 2022). Αν και απουσιάζει κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, η πρωτεϊνουρία κάνει την εμφάνισή της τόσο σε όλους τους άντρες ασθενείς με ΦΣΣΑ, όσο και στα δυο φύλα με ΑΥΣΑ με την τιμή αυτής να κυμαίνεται στα 1-2gr/24ωρο και να αυξάνεται προοδευτικά ανάλογα με την ηλικία, φτάνοντας ακόμα και στα επίπεδα του νεφρωσικού συνδρόμου στο 30-40% των περιπτώσεων. Επίσης, στους άντρες ασθενείς, σε πολλές περιπτώσεις αναπτύσσεται και αρτηριακή υπέρταση και κυρίως κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους (Watson et al 2023).

Ακουστικές

Έκπτωση της ακοής που οδηγεί σε κώφωση, παρατηρείται περίπου στο 80% των αντρών και μόλις στο 30% των γυναικών με σύνδρομο Alport, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη συσχέτισης στις γυναίκες, έχει αποδοθεί σε τυχαία αδρανοποίηση του Χ χρωμοσώματος (Savigne et al 2022). Η ακοή είναι καθ' όλα φυσιολογική κατά τη γέννηση και ακολουθεί η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες (2000-8000Hz) περίπου στο 50% των αντρών που έχουν

προσβληθεί από τη νόσο με ΦΣΣΑ, μέχρι την ηλικία των 15 ετών και στο 90% μέχρι την ηλικία των 40 ετών, με την ακοομετρία να αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για τη διάγνωση της απώλειας της ακοής κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου, ενώ στα παιδιά που έχουν διαγνωστεί με σύνδρομο Alport, οι ακοολογικές εκτιμήσεις, θα πρέπει να ξεκινούν από την ηλικία των 5 ετών (Hashimura et al 2014, Taylor & Flinter 2014, Cardoso et al 2020). Η απώλεια της ακοής κατά τα πρώτα ηλικιακά στάδια, συνήθως είναι συνυφασμένη με σοβαρή νεφρική βλάβη. Πρώιμη βαρηκοΐα παρατηρείται συνήθως και στα δυο φύλα με ΑΥΣΑ με προοδευτική επιδείνωση αυτής, όσα αυξάνεται η ηλικία τους (Plevoná et al 2017). Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η βασική ακουστική βλάβη στα άτομα με σύνδρομο Alport, εντοπίζεται στον κοχλία και όσο η απώλεια της ακοής εξελίσσεται, οι ασθενείς χρειάζονται ακουστικά βαρηκοΐας (Sheffield & Smith 2019).

Οφθαλμικές

Οι οφθαλμικές ανωμαλίες, δεν είναι καθόλου σπάνιο φαινόμενο και εμφανίζονται στο 25% των ασθενών με ΦΣΣΑ, όπου το 40% αυτού, ανήκει σε άντρες ασθενείς και περίπου στο 15% σε γυναίκες (Sonarkhan et al 2014). Μια από τις συνηθέστερες εκδηλώσεις του συνδρόμου Alport που αφορούν την όραση, είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια με κηλίδες και η οποία εμφανίζεται στο 85% των αντρών με ΦΣΣΑ. Κατά την παιδική ηλικία δεν υπάρχει η εκδήλωσή αυτής, όμως η εμφάνισή της φαίνεται ότι ξεκινάει κυρίως με την έναρξη της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και συνήθως είναι ασυμπτωματική. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί σταδιακά να αναπτύξουν προοδευτική εξασθένηση της όρασης (Savige et al 2015, Fernández-Gutiérrez et al 2022). Γύρω από την ωχρά κηλίδα κάνουν την εμφάνισή τους στίγματα και πολυάριθμες λευκές ή κίτρινες κουκίδες με τις μεταβολές αυτές να συνοδεύονται ή/και όχι από πρόσθιο φακόκωνο (Gupta et al 2019). Η μετάλλαξη του γονιδίου COL4A5, προκαλεί σπάνια αραίωση της ωχράς κηλίδας και αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό το οποίο σχετίζεται άμεσα με το ΦΣΣΑ (Ahmed et al 2013). Άλλες οφθαλμικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Alport, είναι, η αδιαφάνειας φακού, η μυωπία, οι εξελκώσεις του κερατωειδούς, η οπίσθια πολυμορφική δυστροφία και ο οπίσθιος υποκάμψιος καταρράκτης σε συνδυασμό με λυομομάτωση (Sonarkhan et al 2014).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου Alport, είναι η μικροσκοπική αιματοουρία με τους άρρενες που έχουν ΦΣΣΑ, να την εμφανίζουν κατά τα πρώιμα χρόνια της ζωής τους, ενώ κατά την παιδική ηλικία, μπορεί ακόμα και να εμφανιστεί ακαθόριστη, επεισοδιακή αιματοουρία. Το σύνδρομο Alport, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται πάντα στην αρχική διαφορική διάγνωση των ασθενών

που παρουσιάζουν εμμένουσα μικροαιματοουρία, αφού αρχικά αποκλειστούν δομικές ανωμαλίες τόσο του ουροποιητικού συστήματος, όσο και των νεφρών (Kashtan 2019).

Η διάγνωση του συνδρόμου Alport, βασίζεται κατά κύριο λόγο στην εξέταση του νεφρικού ιστού με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, όπου τα κλασσικά ευρήματα αφορούν τη βασική μεμβράνη του σπειράματος η οποία κατά τόπους εμφανίζει διάχυτη πάχυνση και κατά τόπους λέπτυνση, κάτι το οποίο σηματοδοτεί την προοδευτική νεφροπάθεια, ανεξάρτητα από το οικογενειακό ιστορικό. Σύντηξη των ποδοκυττάρων εκβλαστήσεων, παρατηρείται στις περιοχές με τις μεγαλύτερες διαταραχές στη βασική μεμβράνη. Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όμως, σε ασθενή με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, δεν μπορεί να διαφοροποιήσει μια νέα ΦΣΣΑ από μια ΑΥΣΑ μορφή του Alport και η βιοψία φαίνεται να έχει διφορούμενα ευρήματα ιδιαίτερα σε γυναίκες ασθενείς, αλλά και νέους και των δυο φύλων (Konács et al 2016).

Γενετικός έλεγχος

Ο γενετικός έλεγχος, είναι καθοριστικός για τη διάγνωση της ασθένειας και στον προσδιορισμό, καθώς παρά την πλήρη ανάλυση του οικογενειακού ιστορικού και τη διενέργεια των ιστολογικών εξετάσεων, η διάγνωση είναι αδύνατον να τεθεί (Fallerini et al 2014). Ο μοριακός γενετικός έλεγχος, είναι ακριβής και μπορεί να δώσει την πρόγνωση με την αποκάλυψη της υποκείμενης μετάλλαξης αν και το ποσοστό ανίχνευσης του COL4A5 γονιδίου σε οικογένειες με σύνδρομο Alport, δεν ξεπερνάει το 50% και η αναζήτηση του, όπως και των μεταλλάξεων στα γονίδια COL4A3 και COL4A4, είναι μια ακριβή και συνάμα χρονοβόρα διαδικασία (Savige et al 2019). Ο γενετικός έλεγχος αντικαθιστά τις πιο επεμβατικές εξετάσεις, όπως είναι η βιοψία νεφρού και δέρματος, με την ανάδειξή του ως ο «χρυσός κανόνας», για την διάγνωση σε μοριακό επίπεδο στο 95% περίπου των ασθενών με σύνδρομο Alport και ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες με μεμονωμένη αιματοουρία χωρίς κάποια εξωνεφρική εκδήλωση (Li et al 2018).

Οι προκλήσεις για τη διάγνωση των νεφροπαθειών του κολλαγόνου IV είναι μεγάλες, καθώς οι μεταλλάξεις των COL4A3, COL4A4 και COL4A5, ολοένα και αυξάνονται. Αυτό οφείλεται στο μεγάλο μέγεθος που έχουν αυτά τα γονίδια, τα οποία περιλαμβάνουν 52, 48 και 51 κωδικοποιημένα εξώνια για το COL4A3, COL4A4 και COL4A5 αντίστοιχα. Μέχρι το Μάρτιο του 2022, είχαν εντοπιστεί περισσότερες από 3000 διαφορετικές μεταλλάξεις στα γονίδια COL4A3, COL4A4 και COL4A5 με τις περισσότερες από αυτές να εντοπίζονται στο γονίδιο COL4A5 (Lin et al 2014, Zhao et al 2019, Cerkauskaite et al 2022).

Ανασοφθορισμός σε βιοψία νεφρού

Τα περισσότερα αρσενικά άτομα με ΦΣΣΑ, τυπικά

παρουσιάζουν πλήρη ανοσοχρώση στις αλυσίδες α3, α4 και α5 του κολλαγόνου IV κατά τη νεφρική βιοψία. Φυσιολογική χρώση των νεφρικών λεπτών βασικών μεμβρανών, για τις αλυσίδες α3, α4 και α5 του κολλαγόνου IV, παρουσιάζει το 20% των αντρών με ΦΣΣΑ. Τα θηλυκά ετερόζυγα με ΦΣΣΑ, συνήθως εμφανίζουν αποσπασματική απώλεια χρώσης στις αλυσίδες α3, α4 και α5 του κολλαγόνου IV. Τα άτομα με ΑΥΣΑ, παρουσιάζουν κάποιες ανωμαλίες της έκφρασης του κολλαγόνου IV, οι οποίες διαφέρουν από εκείνες των ατόμων με ΦΣΣΑ και παρουσιάζουν πλήρη απουσία χρώσης στις αλυσίδες α3 και α4, ενώ η χρώση στην αλυσίδα α5, είναι θετική στην κάψα του Bowman και στη βασική μεμβράνη του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Οι ασθενείς με ΑΕΣΑ, εμφανίζουν θετική χρώση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος στις αλυσίδες α3, α4 και α5 του κολλαγόνου IV (Kashtan 2019).

Ανοσοφθορισμός σε βιοψία δέρματος

Όταν υπάρχει αντένδειξη της νεφρικής βιοψίας και δεν μπορεί να γίνει γενετικός έλεγχος, τότε μπορεί να πραγματοποιηθεί βιοψία δέρματος, η οποία είναι λιγότερο επεμβατική σε σχέση με τη βιοψία νεφρού και είναι πιο κατατοπιστική για τις περισσότερες περιπτώσεις ΦΣΣΑ, για το λόγο του ότι η αλυσίδα α5 του κολλαγόνου IV, είναι παρούσα στη βασική μεμβράνη του δέρματος. Τα ευρήματα του, μας δείχνουν ότι στο 80% των αντρών που έχουν ΦΣΣΑ με μονοκλωνικό αντίσωμα και το οποίο έχει κατεύθυνση κατά της αλυσίδας α5 του κολλαγόνου IV, υπάρχει πλήρη απουσία χρώσης των επιδερμικών βασικών μεμβρανών και μόνο το 20% αυτών, να παρουσιάζουν θετική χρώση. Από την αντίπερα όχθη, το 60-70% των γυναικών με ΦΣΣΑ, παρουσιάζουν μωσαϊκισμό της χρώσης της αλυσίδας α5 και αυτό οφείλεται στην αδρανοποίηση του χρωμοσώματος X. Οι ασθενείς με ΑΥΣΑ και ΑΕΣΑ, έχουν φυσιολογική χρώση της αλυσίδας α5 (Kashtan 2019).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μέχρι και σήμερα δεν υπάρχει κάποια ειδική θεραπεία για το σύνδρομο Alport, η οποία να επικεντρώνεται στον περιορισμό της αύξησης της πρωτεϊνουρίας και κατ' επέκταση της νεφρικής νόσου, εκτός από τους αποκλειστές του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης (RAAS). Η θεραπεία αυτή, φαίνεται να καθυστερεί σημαντικά την εμφάνιση της ΧΝΝ και να παρατείνει το προσδόκιμο ζωής. Όμως η πλειονότητα των ατόμων που πάσχουν από το σύνδρομο Alport, τελικά θα χρειαστούν κάποια υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (Torra & Furlano 2019, Weinstock et al 2020). Μια μικρή μελέτη των Diana et al (2015), σε μια συνδυαστική θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA), μια στατίνη και ένα αναστολέα των διαύλων του ασβεστίου, έδειξε ότι είχε

θετική έκβαση όσον αφορά τη βελτίωση της υπέρτασης και της λευκωματουρίας στους ασθενείς με σύνδρομο Alport και μείωσε σημαντικά την εξέλιξη της σε όσους δεν είχαν ακόμα ΧΝΑ.

Επίσης, τα αποτελέσματα σε μια άλλη μελέτη σε ποντίκια με COL4A3, έδειξαν ότι η θεραπεία με ραμιμπρίλη, -την οποία είχαν ξεκινήσει, πριν την έναρξη της πρωτεϊνουρίας-, σχεδόν διπλασίασε το προσδόκιμο της ζωής των ποντικών που έπασχαν από σύνδρομο Alport (Reiterová & Tesar 2023). Οι Gregorio et al (2023) στη μελέτη τους, κάνουν αναφορά σε μια μη παρεμβατική μελέτη που έλαβε χώρα το 2012 με τη συμμετοχή 283 ασθενών με σύνδρομο Alport και τα οποία παρακολουθούσαν για πάνω από δυο δεκαετίες με τα αποτελέσματα της οποίας να αποκαλύπτουν ότι η έναρξη του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης καθυστέρησε σε σημαντικό βαθμό την ηλικία έναρξης της νεφρικής ανεπάρκειας. Η μεταμόσχευση νεφρού, θεωρείται ακόμα και σήμερα ως η θεραπεία εκλογής των ατόμων που πάσχουν από Alport, μιας και η περίπτωση υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου είναι μόλις 3%-4% με την εμφάνιση anti-GBM νεφρίτιδας, κατά το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης κυρίως σε άτομα με ΦΣΣΑ με COL4A3. Στην περίπτωση αυτή, ως θεραπεία, συνιστάται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης και η έναρξη πλάσμαφαίρεσης. Οι ασθενείς με σύνδρομο Alport που θα χάσουν το μόσχευμα τους από anti-GBM νεφρίτιδα, έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν εκ νέου νεφρίτιδα σε επόμενη μεταμόσχευση νεφρού (Watson et al 2023).

ΝΕΟΤΕΡΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το σύνδρομο Alport, έχει προσελκύσει τις φαρμακευτικές εταιρίες, καθώς όπως έχει προαναφερθεί, δεν υπάρχει κάποια δραστική θεραπεία για αυτό εκτός από τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) και τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), που θεωρούνται τα κύρια φάρμακα για τη θεραπεία του Alport. Όμως, σήμερα αρκετά φάρμακα βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια κλινικών δοκιμών και τα οποία είναι: οι αναστολείς του συμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2is), οι αμινογλυκοσίδες, οι αναστολείς του υποδοχέα ενδοθηλίνης τύπου A και του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II τύπου 1, φάρμακα τροποποιητές των λιπιδίων και στατίνες, η υδροξυχλωροκίνη (HCQ), το anti-miR-21, αναστολείς του υποδοχέα 1 της επικράτειας δισκοιδίνης (DDR1), οι παράγοντες αποκλεισμού της οστεοποντίνης, η μεθυλική βαρδοξολόνη, θεραπεία με βλαστοκύτταρα και τέλος, η θεραπεία γονιδιακής αντικατάστασης (Torra & Furlano 2019, Gregorio et al 2023).

Αναστολείς του συμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2is)

Οι SGLT2is, δρουν εμποδίζοντας την απορρόφηση της

γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, κάτι το οποίο εκτοξεύει τη γλυκοζουρία και μειώνει τη γλυκόζη στο αίμα. Είναι φάρμακα με νεφροπροστατευτικές ιδιότητες οι οποίες είναι ανεξάρτητες από τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η νεφροπροστατευτική τους δράση προκαλείται από την ωσμωτική διούρηση και την νατριουρία που προκαλεί αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριών και μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης καθώς και μείωση της λευκωματουρίας (Vallon 2015). Η χρήση των SGLT2is, για τη θεραπεία της διαβητικής νεφρικής νόσου τα τελευταία χρόνια, έχει λάβει εκτεταμένη αναγνώριση λόγω αρκετών μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που έδειξαν για πρώτη φορά, ότι επιβραδύνουν σε μεγάλο βαθμό την εξέλιξη της ΧΝΝ διαβητικής και μη διαβητικής προέλευσης και μειώνουν επίσης, την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Reiterová & Tesař 2023, Gregorio et al 2023). Σε μια προοπτική μελέτη περιπτώσεων που αξιολογούσε τις επιδράσεις των SGLT2is, 6 ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με σύνδρομο Alport, μαζί με τα ήδη φάρμακα που λάμβαναν, έλαβαν επιπρόσθετα και θεραπεία με SGLT2is, με τη χορήγησή τους μια φορά την ημέρα και τη μέση διάρκεια της θεραπείας να είναι οι 4,5 μήνες. Τα αποτελέσματα, έδειξαν μείωση του λόγου αλβουμίνης – κρεατινίνης των ούρων από 1827 ($\pm$ 1560) mg/g σε 1127 ($\pm$ 854) mg/g, όμως δεν υπήρξαν διαφορές στον eGFR πριν και μετά τη λήψη των SGLT2is (Boeckhaus & Gross 2021).

Στη μελέτη DAPA-CKD, αν και ο αριθμός των ασθενών με σύνδρομο Alport, ήταν μικρός, η επίδραση των αναστολέων SGLT2is, δείχνει να είναι ικανοποιητική στη ΧΝΝ μη μεταβολικής προέλευσης (Mabillard & Sayer 2020). Συνεπώς, οι αναστολείς SGLT2is, φαίνεται να είναι αρκετά υποσχόμενοι για τη θεραπεία του Alport, όμως θα πρέπει να γίνουν μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές, οι οποίες να συμπεριλάβουν αρκετούς ασθενείς με τη νόσο, ώστε να καθοριστεί εν τέλει, αν έχουν σημαντικά κλινικά οφέλη σε άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο Alport, αν και όπως ήδη αναφέρθηκε, η χρήση τους είναι ιδιαίτερα δημοφιλής, μιας και στις μέρες μας διατίθεται στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 με πρωτεϊνουρία >0.2 g/g κρεατινίνης (Reiterová & Tesař 2023, Gregorio et al 2023).

Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε γενετικές ασθένειες όπως είναι η κυστική ίνωση και η μυϊκή δυστροφία, καθώς διορθώνουν τις μη ερμηνεύσιμες μεταλλάξεις (Gregorio et al 2023). Το EXL-02, το οποίο είναι ένα αναλογικό αμινογλυκοσίδιο, δοκιμάστηκε σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη φάσης Ι, ώστε να γίνει εκτίμηση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής του σε 62 υγιείς συμμετέχοντες σε μια διάρκεια 29 ημερών. Περίπου το 90% των συμμετεχόντων εμφάνισε τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη παρενέργεια του φαρμάκου άμεσα σχετιζόμενη με τη

θεραπεία και κυρίως στο σημείο που είχε γίνει η ένεση του φαρμάκου και μόλις ένα 7% παρουσίασε διαταραχή σχετιζόμενη με την ακοή. Πλέον το EXL-02, βρίσκεται στη φάση ΙΙ, με κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σύνδρομο Alport ΦΣΣΑ και ΥΑΣΑ, τα οποία παρουσιάζουν και τις περισσότερες μεταλλάξεις (Leubitz et al 2021).

Αναστολείς του υποδοχέα ενδοθηλίνης τύπου Α και της αγγειοτενσίνης ΙΙ τύπου 1

Ένας από του σημαντικότερους ρόλους που διαδραματίζει ο αναστολέας του υποδοχέα ενδοθηλίνης τύπου Α, είναι στην παθολογία των νεφρών καθώς και του έσω ωτός (Reiterová & Tesař 2023). Η σπασρεντάνη, η οποία είναι ένας διπλός αναστολέας του υποδοχέα της ενδοθηλίνης Α καθώς και του υποδοχέα αγγειοτενσίνης ΙΙ τύπου 1, σε μια κλινική δοκιμή, φαίνεται να μπόρεσε να παρατείνει τη ζωή και να βελτιώσει τις ακουστικές ανωμαλίες των ποντικών με σύνδρομο Alport και να μειώσει σημαντικά την πρωτεϊνουρία σε σχέση τη λοσαρτάνη ή την ατρασεντάνη, που ενώ μείωσε τον κίνδυνο νεφρικών επεισοδίων και την λευκωματουρία σε ασθενείς με διαβήτη και ΧΝΑ, παρουσίασε αρκετές παρενέργειες όπως, οίδημα και αναιμία, μέσα σε 4 εβδομάδες θεραπείας (Chavez et al 2022, Reiterová & Tesař 2023). Η ενδοθηλίνη τύπου Α, έχει γίνει στόχος μελέτης σε ασθενείς με σύνδρομο Alport. Μέχρι τώρα τρέχουν δυο κλινικές μελέτες που αξιολογούν τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης (Gregorio et al 2023).

Φάρμακα τροποποιητές των λιπιδίων

Τα λιπαρά οξέα θεωρούνται σημαντικές πηγές ενέργειας για τους νεφρούς και ειδικά για τα σωληναριακά κύτταρα. Η νεφρική λιποτοξικότητα με τη σειρά της, συμβάλλει στη δυσλειτουργία των κυττάρων και ειδικά των ποδοκυττάρων, που θεωρούνται τα πιο ευαίσθητα νεφρικά κύτταρα καθώς και στην αύξηση της πρωτεϊνουρίας, ενώ η εξασθένιση της μεταφοράς της χοληστερόλης από τα κύτταρα ενισχύει την εμφάνιση σπειραματοσκλήρυνσης (Merscher et al 2014, Chen et al 2020). Μελέτες έχουν δείξει τη συσσώρευση λιπιδίων σε ποντίκια με σύνδρομο Alport. Η υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη, που συνδέεται με τη χοληστερόλη, χορηγήθηκε για ένα διάστημα 4 εβδομάδων σε ποντίκια με σύνδρομο Alport (COL4A3) και φάνηκε να μειώνει σε σημαντικό βαθμό τη συσσώρευση των λιπιδίων στα νεφρά (Mitrofanova et al 2018).

Δυστυχώς όμως, τα αποτελέσματα της υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης, για την απομάκρυνση της χοληστερόλης δεν είναι ενθαρρυντικά, μιας και υπάρχουν ανησυχίες για πιθανή ωτοτοξικότητα, λόγω της απώλειας των εξωτερικών τριχωτών κυττάρων του κοχλίου στα ποντίκια, κάτι το οποίο θα ήταν αρκετά ανησυχητικό να συνέβαινε σε ασθενείς με σύνδρομο Alport, αφού είναι επιρρεπείς στην έκπτωση

της ακουστικής ικανότητας (Crumling et al 2017). Στις μέρες μας έχουν αναπτυχθεί διάφορα φάρμακα για τη μείωση των επιπτώσεων της λιποτοξικότητας στις νεφρικές παθήσεις, όπως το R3R01, που είναι ένας νέος παράγοντας τροποποίησης των λιπιδίων και επί του παρόντος, βρίσκεται στη φάση II των κλινικών δοκιμών (Gregorio et al 2023).

Η χρήση των στατινών σε ασθενείς με ΧΝΝ, εικάζεται ότι μπορεί να σχετίζεται με βραδύτερη εξέλιξη αυτής, όμως δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη στήριξη της. Ενώ παρατηρήθηκαν ευεργετικές επιδράσεις των στατινών στη μείωση της λευκωματουρίας σε μελέτες με ποντίκια που είχαν σύνδρομο Alport (COL4A3), με τη χρήση εξετιμίμπης, τα ίδια αποτελέσματα, δεν παρατηρήθηκαν ακόμα σε ασθενείς με σύνδρομο Alport, ενώ επί του παρόντος, βρίσκονται σε φάση μελετών για εκείνους (Esmeijer et al 2019, Kim et al 2021).

Υδροξυλωροκίνη (HCQ)

Η υδροξυλωροκίνη (HCQ), είναι ένα παράγοντας κατά της ελονοσίας και έχει ανοσοτροποποιητική δράση. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία κάποιων αυτοάνοσων παθήσεων, όπως είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η φλεγμονώδης αρθρίτιδα (Schrezenmeier & Dörner 2020). Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που έγινε σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και οι οποίοι λάμβαναν βελτιστοποιημένη θεραπεία με αναστολείς RAAS, με eGFR 54 ml/min/1,73m² και πρωτεϊνουρία 1,7 g/d, τα αποτελέσματα έδειξαν πως η προσθήκη HCQ μέσα σε 6 μήνες μείωσε σημαντικά την πρωτεϊνουρία στα 0.9 g/d, χωρίς την αναφορά ανεπιθύμητων παρενεργειών (Liu et al 2019). Στην Κίνα το έτος 2019, συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΦΣΣΑ και ΥΑΣΑ, σε μια νέα τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σχετικά με αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα της HCQ, με την συμμετοχή 50 παιδιατρικών ασθενών που θα λάμβαναν τη θεραπεία για 48 εβδομάδες αρκεί, να λάμβαναν σταθερή δόση εναλαπρίλης για 6 μήνες. Η τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη αυτή μελέτη στην Κίνα, επί του παρόντος βρίσκεται στη φάση II των κλινικών δοκιμών ((Liu et al 2019, Chavez et al 2022).

Anti-miR-21

Τα microRNA-21, είναι μονόκλιωνα μόρια RNA, τα οποία μπορούν να ρυθμίσουν τη γονιδιακή έκφραση αλληλεπιδρώντας με ειδικές θέσεις της 3' αμετάφραστης περιοχής (3' UTR) του mRNA, συγκεκριμένων γονιδίων, προκαλώντας αναστολή της μετάφρασης ή αύξηση της αποδόμησης των αγγελιοφόρων RNA στόχων τους (Christopher et al 2016). Σε μελέτες, έχει φανεί ότι είναι απορυθμισμένο σε αρκετές διαταραχές που αφορούν τους νεφρούς, όπως και στο σύνδρομο Alport. Μελέτες που έγιναν σε ποντίκια knockout COL4A3, απέδειξαν ότι το miRNA-21 που σχετίζεται με τους νεφρούς, μπορεί να ρυθμιστεί και πως η χρήση ολιγονουκλεοτιδίων κατά

του miRNA-21, έχει την ικανότητα, να επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου καθώς και την επιβίωση των ποντικών με σύνδρομο Alport (Gomez et al 2015). Σε δείγματα νεφρών από ασθενείς με σύνδρομο Alport, βρέθηκε ότι η έκφραση του miRNA-21, είναι αρκετά υψηλότερη και σχετίστηκε με την πρωτεϊνουρία, και τους βιοδείκτες της νεφρικής νόσου (Guo et al 2019).

Το 2022, πραγματοποιήθηκε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, στην οποία έκαναν υποδόρια ένεση του Lademisen, το οποίο είναι μόριο anti-miRNA-21 και στη φάση II των κλινικών δοκιμών, θα λάμβαναν μέρος περίπου 45 ασθενείς με σύνδρομο Alport, με τα αποτελέσματα να αναμένονταν να ήταν διαθέσιμα το έτος 2023 (Chavez et al 2022). Τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών έθεταν το όριο της ηλικίας των ασθενών, να ήταν μεταξύ 18-55 ετών, να είχαν eGFR 35-90 ml/min/1,73m² και μείωση του eGFR κατά ≥ 4 ml/min/1,73m²/έτος εντός 3 ετών πριν από τη μελέτη. Δυστυχώς όμως, η μελέτη αυτή τερματίστηκε, λόγω του ότι δεν φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά το ετήσιο eGFR (Gregorio et al 2023).

Αναστολείς του υποδοχέα 1 της επικράτειας δισκοϊδίνης (DDR1)

Πρόκειται για υποδοχέα της κινάσης τυροσίνης που διεγείρεται από τα κολλαγόνα και έχει εμπλοκή στην ανάπτυξη ινωτικών διαταραχών. Μελέτες έδειξαν, ότι ποντίκια που είχαν ανεπάρκεια στην DDR1 με COL4A3, προστατεύονταν από την πρωτεϊνουρία καθώς και από τη νεφρική ανεπάρκεια, κάτι το οποίο καθιστά την DDR1 ως θεραπευτικό στόχο. Σε ποντίκια με σύνδρομο Alport, έχει παρατηρηθεί η de novo παραγωγή του κολλαγόνου 1, το οποίο είναι ενεργοποιητής του DDR1 και προκαλεί λιποτοξική βλάβη στα ποδοκύτταρα με συνέπεια την αύξηση της πρωτεϊνουρίας. Όσον αφορά λοιπόν τη θεραπεία του συνδρόμου Alport, η κλινική ανάπτυξη αναστολέων DDR1, παραμένει μια καλή επιλογή (Richter et al 2019, Chavez et al 2022).

Παράγοντες αποκλεισμού της οστεοποντίνης

Η οστεοποντίνη, είναι μια κυτταροκίνη, μια πρωτεΐνη δηλαδή που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, ως ρυθμιστής των φλεγμονωδών διαδικασιών, στην αγγειογένεση και στην καρκινογένεση (Li et al 2017). Κάποιοι ερευνητές μελέτησαν ποντίκια με σύνδρομο Alport και διαπίστωσαν ότι η οστεοποντίνη, βρισκόταν σε μεγάλη ποσότητα στα νεφρικά σωληνάρια τους με αποτέλεσμα, να επάγει παθολογικό ρόλο. Έπειτα από γενετική εξάλειψη της οστεοποντίνης, παρατηρήθηκε στα ποντίκια, βελτίωση της λευκωματουρίας, της υπέρτασης, της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και καθυστέρηση της μείωσης της ακοής και της όρασής τους. Επίσης, παρατηρήθηκε και αυξημένη συσσωρευση της χοληστερόλης στα νεφρικά σωληνάρια των ποντικών. Συνεπώς, οι παράγοντες αποκλεισμού της οστεοποντίνης, θα μπορούσαν να

αποτελέσουν θεραπεία για ασθενείς με σύνδρομο Alport (Gomez et al 2015, Ding et al 2018).

Μεθυλική βαρδοξολόνη

Η μεθυλική βαρδοξολόνη, ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα Nrf2, ο οποίος είναι μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει ορισμένα γονίδια τα οποία συμμετέχουν στη φλεγμονή. Η δραστηριότητα του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2, συχνά μεταβάλλεται σε ασθενείς με ΧΝΝ την οποία προκαλεί το σύνδρομο Alport (Wardyn et al 2015, Kobayashi et al 2016). Ερευνητές είχαν ξεκινήσει κλινικές δοκιμές για τη μεθυλική βαρδοξολόνη, από το 2011 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II και ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 και φάνηκε να αυξάνει τον eGFR σε χρονικό διάστημα 52 εβδομάδων, όμως συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια και την απόδοση αυτής σε υπερφόρτωση με υγρά που προκλήθηκε από την καταστολή του ενδοθηλίου και είχε ως αποτέλεσμα την διακοπή της μελέτης αυτής (Toto 2018, Torra & Furlano 2019, Chavez et al 2022). ο έτος 2017, έκανε την εμφάνισή της μια κλινική δοκιμή φάσης III, που επαναξιολογούσε την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της μεθυλικής βαρδοξολόνης σε ασθενείς με σύνδρομο Alport.

Στη διπλή τυφλή αυτή μελέτη, συμμετείχαν 157 ασθενείς, χωρισμένοι σε 2 ομάδες. Οι 77 από αυτούς έλαβαν δια του στόματος βαρδοξολόνη μια φορά την ημέρα και οι 88 ένα εικονικό φάρμακο. Πρωτεύον καταληκτικό στοιχείο, ήταν να δουν αν θα άλλαζε η τιμή του eGFR σε χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων και έπειτα διακοπή της θεραπείας για 4 εβδομάδες, ενώ δευτερεύον σημείο ήταν η μεταβολή που θα είχε το eGFR την 52^η εβδομάδα, 4 εβδομάδες δηλαδή, μετά τη διακοπή της θεραπείας με βαρδοξολόνη. Έπειτα οι ασθενείς θα ξεκινούσαν ξανά τη θεραπεία τους με μεθυλική βαρδοξολόνη και θα τους παρακολουθούσαν για ένα ακόμα έτος (Baigent & Lennon 2018, Chertow et al 2021, Warady et al 2022). Ο Αμερικάνικος οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA), μετά από ανάλυση των δεδομένων αυτής της μελέτης, κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι η χρήση της βαρδοξολόνης, είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της ΧΝΝ σε ασθενείς με σύνδρομο Alport, καθώς υπάρχουν υποψίες ότι η χρήση της οδηγεί σε αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, αύξηση του eGFR με ταυτόχρονη αύξηση της πρωτεϊνουρίας/λευκωματουρίας, υπέρταση, μείωση του σωματικού βάρους ακόμα και ηπατοτοξικότητα (Chavez et al 2022, Gregorio et al 2023). Δυστυχώς, μέχρι και σήμερα στην αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων του PubMed, δεν βρέθηκαν στοιχεία μελετών για τη χρήση της βαρδοξολόνης σε ποντίκια με σύνδρομο Alport, που να παρουσιάζουν την αποτελεσματικότητα της στην καθυστέρηση της μείωσης της νεφρικής

λειτουργίας ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο.

Θεραπεία με βλαστοκύτταρα

Τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSC), καθώς φέρουν ίδιες γενετικές ανωμαλίες με εκείνες των γενετικών ασθενειών, καθίστανται ιδανικά για ιατρικές έρευνες. Η τεχνολογία iPSC, έχει ήδη χρησιμοποιηθεί σε διάφορες διαταραχές της μοντελοποίησης ασθενειών για τη γονιδιακή θεραπεία. Εκείνο που θέλουν να επιδιώξουν, είναι να απομονώσουν βλαστικά κύτταρα από υγιείς δότες τα οποία με τη σειρά τους, να μεταμοσχευτούν σε ασθενείς με το σύνδρομο Alport για την παράταση της νεφρικής τους λειτουργίας (Kuebler et al 2017a, Kuebler et al 2017b).

Η μελέτη των Moschidou et al (2016), απέδειξε ότι τα εμβρυϊκά χοριακά βλαστικά κύτταρα του πρώτου τριμήνου, μπορούν να μεταναστεύσουν σε σπειράματα και να διαφοροποιηθούν ως προς τα ποδοκύτταρα τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου, λόγω ενός συνδυασμού από αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις και αντικατάστασης των ελαττωματικών ποδοκυττάρων σε ποντίκια. Επίσης, τα βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών, έχουν αποδειχθεί να λειτουργούν αποτελεσματικά σε ποντίκια με COL4A3 ^{-/-}, χωρίς όμως να αποδεικνύουν την καθυστέρηση του θανάτου από τη ΧΝΑ. Οι αβεβαιότητες λοιπόν των μελετών της μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων μυελού των οστών σε ποντίκια στα εργαστήρια, ακόμα δεν καθιστούν ιδανική τη χρήση αυτής της μορφής θεραπείας σε ασθενείς με σύνδρομο Alport (Torra & Furlano 2019).

Θεραπεία γονιδιακής αντικατάστασης

Πρόκειται για μια τεχνική που είναι σε πειραματικό στάδιο και αποσκοπεί στη διόρθωση των ελαττωματικών γονιδίων, με σκοπό τη θεραπεία ασθενειών και μπορεί να γίνει μέσω αρκετών μεθόδων, όπως με την αδρανιοποίηση των επιβλαβών μεταλλάξεων, με την προσθήκη προστατευτικών μεταλλάξεων ή θεραπευτικών διαγονιδίων και με την παραμόρφωση του ιικού DNA (Cox et al 2015, Li et al 2020). Η αντικατάσταση ενός μεταλλαγμένου γονιδίου από ένα διορθωμένο αντίγραφο του, απαιτεί τη μεταφορά του δεύτερου μέσω ενός ιού ή κάποιου νανοσωματιδίου. Με την αντικατάστασή του, προκύπτει πολλαπλασιασμός αυτών των δύο νέων κυττάρων, με αποτέλεσμα την παραγωγή της επιθυμητής πρωτεΐνης σε ποσότητες επαρκείς για την αντικατάσταση ενός φυσιολογικού φαινότυπου (Luther et al 2018, Quinlan & Rheault 2021). Όπως ήδη γνωρίζουμε, ο αριθμός των ποδοκυττάρων σε ασθενείς με σύνδρομο Alport, μειώνεται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου, με αποτέλεσμα την απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο.

Μια νέα γονιδιακή θεραπεία με την ονομασία «CRISPR/Cas9», που δοκιμάστηκε *in vitro*, εφαρμόστηκε σε

ποδοκύτταρα που καλλιιεργήθηκαν από ούρα ασθενών με σύνδρομο Alport και με τα αποτελέσματά της να δείχνουν ότι ένα ποσοστό <40% των παθογόνων μεταλλάξεων διορθώθηκαν και φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στην αρχική φάση της ασθένειας. Βέβαια, παρατηρήθηκαν κάποιες ανεπιθύμητες επιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των παρεμβολών και των διαγραφών.

Όμως, λόγω της δυσκολίας του χειρισμού των ποδοκυττάρων, υπάρχει ακόμα αρκετό μέλλον για τέτοιου είδους θεραπείες, μέχρις ότου να γίνουν in vivo πειράματα (Daga et al 2020). Τέλος, για τη θεραπεία του συνδρόμου Alport, ελέγχεται η προσέγγιση της επανενεργοποίησης του χρωμοσώματος Χ, καθώς κατά την πρώιμη εμβρυολογική ανάπτυξη των θηλυκών, τυχαία αδρανοποιείται ένα Χ χρωμόσωμα, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο την ομοιομορφη έκφραση των κυττάρων του θηλυκού ΧΧ σε σχέση με το αρσενικό ΧΥ. Ακόμα και αυτή η ιδέα όμως, βρίσκεται σε αρκετά πρώιμο πειραματικό στάδιο με βάσιμες ανησυχίες σχετικά με τις επιδράσεις εκτός στόχου (Petrooulos et al 2016, Chavez et al 2022).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση, έχει κάποιους περιορισμούς. Οι σημαντικότεροι περιορισμοί είναι η επιλογή μονάχα μιας βάσης δεδομένων και συγκεκριμένα της PubMed, για την άντληση των μελετών και ότι η αναζήτηση των άρθρων και η συγγραφή επιτελέστηκε από τρία μόνο άτομα. Οι μελέτες οι οποίες επιλέχθηκαν, ήταν γραμμένες αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα. Ο περιορισμός αυτός, ίσως να μείωσε την πιθανότητα ανεύρεσης περισσότερων σχετικών μελετών, γεγονός το

οποίο μπορεί να επηρέασε ακόμα και τα αποτελέσματα (σφάλμα δημοσίευσης). Επιπλέον, κάποιες μελέτες είχαν μικρό αριθμό δείγματος, που επίσης, μπορεί να επηρέασε τα τελικά αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως φάνηκε και από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, το σύνδρομο Alport, θεωρείται μια σπάνια νόσος, με τις φαρμακευτικές εταιρίες, να είναι σε μια διαρκή αναζήτηση θεραπειών, -καθώς εμφανίζονται ολοένα και περισσότερες μεταλλάξεις της νόσου-, για την καθυστέρηση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, αλλά και την καθυστέρηση της ένταξης των ασθενών που πάσχουν από αυτή τη σπάνια γενετική νόσο, σε κάποια μορφή υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Όλα δείχνουν, ότι οι πειραματικές μελέτες που γίνονται σε μοντέλα ποντικών στα εργαστήρια, είναι σε καλό δρόμο και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα, οι μελέτες αυτές, να οδηγήσουν στην ανεύρεση της κατάλληλης θεραπείας για το σύνδρομο Alport. Μένει μονάχα, οι μελέτες αυτές να φτάσουν στη φάση III και να δοκιμαστούν σε ασθενείς με σύνδρομο Alport με ικανοποιητικά για εκείνους αποτελέσματα.

ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

ΒΓ: Συμμετείχε στη σύλληψη, σχεδιασμό, μετάφραση και συγγραφή του άρθρου, καθώς και στη συλλογή των δεδομένων και μελέτη της βιβλιογραφίας.

ΚΛ: Συμμετείχε στη συλλογή των δεδομένων της βιβλιογραφίας και στη μετάφραση των άρθρων.

ΓΒ: Συμμετείχε στη συλλογή των δεδομένων της βιβλιογραφίας και στη συγγραφή του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahmed, F., Kamae, K. K., Jones, D. J., Deangelis, M. M., Hageman, G. S., Gregory, M. C., & Bernstein, P. S. (2013). Temporal macular thinning associated with X-linked Alport syndrome. *JAMA ophthalmology*, 131(6), 777–782. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1452>
- Baigent, C., & Lennon, R. (2018). Should We Increase GFR with Bardoxolone in Alport Syndrome? *Journal of the American Society of Nephrology*: JASN, 29(2), 357–359. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017101062>
- Boeckhaus, J., & Gross, O. (2021). Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Hereditary Podocytopathies, Alport Syndrome, and FSGS: A Case Series to Better Plan a Large-Scale Study. *Cells*, 10(7), 1815. <https://doi.org/10.3390/cells10071815>
- Cardoso, C. A. A., Fernandes, D. E., Rigueti, M. T. P., & Kirsztajn, G. M. (2020). A Careful Interpretation of the Audiometry may contribute to the Diagnosis of Alport Syndrome: A Pilot Study.
- Cerkauskaite, A., Savige, J., Janonyte, K., Jeremiciute, I., Miglinas, M., Kazenaite, E., Laurinavicius, A., Strupaite-Sileikiene, R., Vainutiene, V., Burnyte, B., Jankauskiene, A., Rolfs, A., Bauer, P., Schröder, S., & Cerkauskiene, R. (2022). Identification of 27 Novel Variants in Genes COL4A3, COL4A4, and COL4A5 in Lithuanian Families With Alport Syndrome. *Frontiers in medicine*, 9, 859521. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.859521>
- Chavez, E., Rodriguez, J., & Fornoni, A. (2022). Novel Therapies for Alport Syndrome. *Frontiers in medicine*, 9, 848389. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.848389>
- Chen, M. H., Raffield, L. M., Mousas, A., Sakaue, S., Huffman, J. E., Moscati, A., Trivedi, B., Jiang, T., Akbari, P., Vuckovic, D., Bao, E. L., Zhong, X., Manansala, R., Laplante, V., Chen, M., Lo, K. S., Qian, H., Lareau, C. A., Beaudoin, M., Hunt, K. A., ... Lettre, G. (2020). Trans-ethnic and Ancestry-Specific Blood-Cell Genetics in 746,667 Individuals from 5 Global Populations. *Cell*, 182(5), 1198–1213.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.045>
- Chertow, G. M., Appel, G. B., Andreoli, S., Bangalore, S., Block, G. A., Chapman, A. B., Chin, M. P., Gibson, K. L., Goldsberry, A., Iijima, K., Inker, L. A., Knebelmann, B., Mariani, L. H., Meyer, C. J., Nozu, K., O'Grady, M., Silva, A. L., Stenvinkel, P., Torra, R., Warady, B. A., ... Pergola, P. E. (2021). Study Design and Baseline Characteristics of the CARDINAL Trial: A Phase 3 Study of Bardoxolone Methyl in Patients with Alport Syndrome. *American journal of nephrology*, 52(3), 180–189. <https://doi.org/10.1159/000513777>
- Christopher, A. F., Kaur, R. P., Kaur, G., Kaur, A., Gupta, V., & Bansal, P. (2016). MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspectives in clinical research*, 7(2), 68–74. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.179431>
- Cox, D. B., Platt, R. J., & Zhang, F. (2015). Therapeutic genome editing: pros-

- pects and challenges. *Nature medicine*, 21(2), 121–131. <https://doi.org/10.1038/nm.3793>
- Crumling, M. A., King, K. A., & Duncan, R. K. (2017). Cyclodextrins and Iatrogenic Hearing Loss: New Drugs with Significant Risk. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 355. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00355>
- Daga, S., Donati, F., Capitani, K., Croci, S., Tita, R., Giliberti, A., Valentino, F., Benetti, E., Fallerini, C., Niccheri, F., Baldassarri, M., Mencarelli, M. A., Frullanti, E., Furini, S., Conticello, S. G., Renieri, A., & Pinto, A. M. (2020). New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells. *European journal of human genetics* : EJHG, 28(4), 480–490. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0537-8>
- Daina, E., Cravedi, P., Alpa, M., Roccatello, D., Gamba, S., Perna, A., Gaspari, F., Remuzzi, G., & Ruggerenti, P. (2015). A multidrug, antiproteinuric approach to alport syndrome: a ten-year cohort study. *Nephron*, 130(1), 13–20. <https://doi.org/10.1159/000381480>
- Delimont, D., Dufek, B. M., Meehan, D. T., Zallocchi, M., Gratton, M. A., Phillips, G., & Cosgrove, D. (2014). Laminin α 2-mediated focal adhesion kinase activation triggers Alport glomerular pathogenesis. *PLoS one*, 9(6), e99083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099083>
- Deltas, C., Pierides, A., & Voskarides, K. (2013). Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 28(12), 2946–2960. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft253>
- Ding, W., Yousefi, K., Goncalves, S., Goldstein, B. J., Sabater, A. L., Kloosterboer, A., Ritter, P., Lambert, G., Mendez, A. J., & Shehadeh, L. A. (2018). Osteopontin deficiency ameliorates Alport pathology by preventing tubular metabolic deficits. *JCI insight*, 3(6), e94818. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94818>
- Dufek, B., Meehan, D. T., Delimont, D., Cheung, L., Gratton, M. A., Phillips, G., Song, W., Liu, S., & Cosgrove, D. (2016). Endothelin A receptor activation on mesangial cells initiates Alport glomerular disease. *Kidney international*, 90(2), 300–310. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.018>
- Esmeijer, K., Dekkers, O. M., de Fijter, J. W., Dekker, F. W., & Hoogeveen, E. K. (2019). Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. *Scientific reports*, 9(1), 16632. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53064-x>
- Fallerini, C., Dosa, L., Tita, R., Del Prete, D., Feriozzi, S., Gai, G., Clementi, M., La Manna, A., Miglietti, N., Mancini, R., Mandrile, G., Ghiggeri, G. M., Piaggio, G., Brancati, F., Diano, L., Frate, E., Pinciarioli, A. R., Giani, M., Castorina, P., Bresin, E., ... Ariani, F. (2014). Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clinical genetics*, 86(3), 252–257. <https://doi.org/10.1111/cge.12258>
- Fernández-Gutiérrez, E., Fernández-Pérez, P., Boto-De-Los-Bueis, A., García-Fernández, L., Rodríguez-Solana, P., Solís, M., & Vallespín, E. (2022). Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy in a Patient with a Novel ZEB1 Gene Mutation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 209. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24010209>
- Gomez, I. G., MacKenna, D. A., Johnson, B. G., Kaimal, V., Roach, A. M., Ren, S., Nakagawa, N., Xin, C., Newitt, R., Pandya, S., Xia, T. H., Liu, X., Borza, D. B., Grafals, M., Shankland, S. J., Himmelfarb, J., Portilla, D., Liu, S., Chau, B. N., & Duffield, J. S. (2015). Anti-microRNA-21 oligonucleotides prevent Alport nephropathy progression by stimulating metabolic pathways. *The Journal of clinical investigation*, 125(1), 141–156. <https://doi.org/10.1172/JCI75852>
- Gregorio, V., Caparali, E. B., Shojaei, A., Ricardo, S., & Barua, M. (2023). Alport Syndrome: Clinical Spectrum and Therapeutic Advances. *Kidney medicine*, 5(5), 100631. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631>
- Guo, J., Song, W., Boulanger, J., Xu, E. Y., Wang, F., Zhang, Y., He, Q., Wang, S., Yang, L., Pryce, C., Phillips, L., MacKenna, D., Leberer, E., Ibragimov-Beskrovnaya, O., Ding, J., & Liu, S. (2019). Dysregulated Expression of microRNA-21 and Disease-Related Genes in Human Patients and in a Mouse Model of Alport Syndrome. *Human gene therapy*, 30(7), 865–881. <https://doi.org/10.1089/hum.2018.205>
- Gupta, V., Jamil, M., Luthra, S., & Puthalath, A. S. (2019). Alport syndrome with bilateral simultaneous anterior and posterior lenticonus with severe temporal macular thinning. *BMJ case reports*, 12(8), e229554. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229554>
- Hadjipanagi, D., Papagregoriou, G., Koutsofti, C., Polydorou, C., Alivanis, P., Andrikos, A., Christodoulidou, S., Dardamanis, M., Diamantopoulos, A. A., Fountoglou, A., Frangou, E., Georgaki, E., Giannikouris, I., Gkinis, V., Goudas, P. C., Kalaitzidis, R. G., Kaperonis, N., Koutroumpas, G., Makrydimas, G., Myserlis, G., ... Deltas, C. (2022). Novel and Founder Pathogenic Variants in X-Linked Alport Syndrome Families in Greece. *Genes*, 13(12), 2203. <https://doi.org/10.3390/genes13122203>
- Hashimura, Y., Nozu, K., Kaito, H., Nakanishi, K., Fu, X. J., Ohtsubo, H., Hashimoto, F., Oka, M., Ninchoji, T., Ishimori, S., Morisada, N., Matsunoshita, N., Kamiyoshi, N., Yoshikawa, N., & Iijima, K. (2014). Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV α 5 chain. *Kidney international*, 85(5), 1208–1213. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.479>
- Kashtan C. (2017). Alport syndrome: facts and opinions. *F1000Research*, 6, 50. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9636.1>
- Kashtan CE. Alport Syndrome. 2001 Aug 28 [Updated 2019 Feb 21]. In: Adam MP, Mirzaz GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/>
- Kashtan, C. E. Genetics, pathogenesis, and pathology of Alport syndrome (hereditary nephritis). Uptodate. 2018.
- Kashtan, C. E., Ding, J., Garosi, G., Heidet, L., Massella, L., Nakanishi, K., Nozu, K., Renieri, A., Rheault, M., Wang, F., & Gross, O. (2018). Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney international*, 93(5), 1045–1051. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.018>
- Kim, J. J., David, J. M., Wilbon, S. S., Santos, J. V., Patel, D. M., Ahmad, A., Mitrofanova, A., Liu, X., Mallela, S. K., Ducasa, G. M., Ge, M., Sloan, A. J., Al-Ali, H., Boulina, M., Mendez, A. J., Contreras, G. N., Prunotto, M., Sohail, A., Fridman, R., Miner, J. H., ... Fornoni, A. (2021). Discoidin domain receptor 1 activation links extracellular matrix to podocyte lipotoxicity in Alport syndrome. *EBioMedicine*, 63, 103162. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103162>
- Kobayashi, E. H., Suzuki, T., Funayama, R., Nagashima, T., Hayashi, M., Sekine, H., Tanaka, N., Moriguchi, T., Motohashi, H., Nakayama, K., & Yamamoto, M. (2016). Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nature communications*, 7, 11624. <https://doi.org/10.1038/ncomms11624>
- Kohler, J., Omachi, K., Charu, V., Miner, J. H., & Bhalla, V. (2022). A COL4A4-G394S Variant and Impaired Collagen IV Trimerization in a Patient with Mild Alport Syndrome. *Kidney360*, 3(11), 1899–1908. <https://doi.org/10.34067/KID.0005472022>
- Kovács, G., Kalmár, T., Endreffy, E., Ondrik, Z., Iványi, B., Rikker, C., Haszon, I., Túri, S., Sinkó, M., Bereczki, C., & Maróti, Z. (2016). Efficient Targeted Next Generation Sequencing-Based Workflow for Differential Diagnosis of Alport-Related Disorders. *PLoS one*, 11(3), e0149241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149241>
- Kruegel, J., Rubel, D., & Gross, O. (2013). Alport syndrome--insights from basic and clinical research. *Nephrology*, 9(3), 170–178. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.259>
- Kuebler, B., Aran, B., Miquel-Serra, L., Muñoz, Y., Ars, E., Bullich, G., Furlano, M., Torra, R., Marti, M., Veiga, A., & Raya, A. (2017). Integration-free induced pluripotent stem cells derived from a patient with autosomal recessive Alport syndrome (ARAS). *Stem cell research*, 25, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.08.021>
- Kuebler, B., Aran, B., Miquel-Serra, L., Muñoz, Y., Ars, E., Bullich, G., Furlano, M., Torra, R., Marti, M., Veiga, A., & Raya, A. (2017). Generation of integration-free induced pluripotent stem cell lines derived from two patients with X-linked Alport syndrome (XLAS). *Stem cell research*, 25, 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.08.019>
- Leubitz, A., Vanhoutte, F., Hu, M. Y., Porter, K., Gordon, E., Tencer, K., Campbell, K., Banks, K., & Haverty, T. (2021). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of ELX-02 in Healthy Subjects. *Clinical pharmacology in drug development*, 10(8), 859–869. <https://doi.org/10.1002/cpdd.914>
- Li, H., Yang, Y., Hong, W., Huang, M., Wu, M., & Zhao, X. (2020). Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0089-y>
- Li, J., Yousefi, K., Ding, W., Singh, J., & Shehadeh, L. A. (2017). Osteopontin RNA aptamer can prevent and reverse pressure overload-induced heart failure. *Cardiovascular research*, 113(6), 633–643. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx016>
- Li, Y., He, Q., Wang, Y., Wang, Y., Dang, X., Wu, X., Li, X., Shuai, L., & Yi, Z. (2018). Novel deletion mutation in a Chinese family with X-linked alport syndrome. *International journal of clinical and experimental pathology*, 11(9), 4657–4665
- Lin, F., Bian, F., Zou, J., Wu, X., Shan, J., Lu, W., Yao, Y., Jiang, G., & Gale, D. P. (2014). Whole exome sequencing reveals novel COL4A3 and COL4A4 mutations and resolves diagnosis in Chinese families with kidney disease. *BMC nephrology*, 15, 175. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-175>
- Liu, L. J., Yang, Y. Z., Shi, S. F., Bao, Y. F., Yang, C., Zhu, S. N., Sui, G. L., Chen, Y. Q., Lv, J. C., & Zhang, H. (2019). Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation, 74(1), 15–22. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.026>

- Luther, D. C., Lee, Y. W., Nagaraj, H., Scaletti, F., & Rotello, V. M. (2018). Delivery approaches for CRISPR/Cas9 therapeutics in vivo: advances and challenges. *Expert opinion on drug delivery*, 15(9), 905–913. <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1517746>
- Maillard, H., & Sayer, J. A. (2020). SGLT2 inhibitors - a potential treatment for Alport syndrome. *Clinical science (London, England : 1979)*, 134(4), 379–388. <https://doi.org/10.1042/CS20191276>
- Mastrangelo, A., Madeira, C., Castorina, P., Giani, M., & Montini, G. (2022). Heterozygous COL4A3/COL4A4 mutations: the hidden part of the iceberg? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 37(12), 2398–2407. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab334>
- Merscher, S., Pedigo, C. E., & Mendez, A. J. (2014). Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte - cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Frontiers in endocrinology*, 5, 169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00169>
- Mitrofanova, A., Molina, J., Varona Santos, J., Guzman, J., Morales, X. A., Ducasa, G. M., Bryn, J., Sloan, A., Volosenco, I., Kim, J. J., Ge, M., Mal-lela, S. K., Kretzler, M., Eddy, S., Martini, S., Wahl, P., Pastori, S., Men-dez, A. J., Burke, G. W., Merscher, S., ... Fornoni, A. (2018). Hydroxy-propyl-β-cyclodextrin protects from kidney disease in experimental Alport syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney international*, 94(6), 1151–1159. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.06.031>
- Morinière, V., Dahan, K., Hilbert, P., Lison, M., Lebbah, S., Topa, A., Bole-Feysot, C., Pruvost, S., Nitschke, P., Plaisier, E., Knebelmann, B., Macher, M. A., Noel, L. H., Gubler, M. C., Antignac, C., & Heidet, L. (2014). Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 25(12), 2740–2751. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080912>
- Moschidou, D., Corcelli, M., Hau, K. L., Ekwalla, V. J., Behmoaras, J. V., De Coppi, P., David, A. L., Bou-Gharios, G., Cook, H. T., Pusey, C. D., Fisk, N. M., & Guillot, P. V. (2016). Human Chorionic Stem Cells: Podocyte Differentiation and Potential for the Treatment of Alport Syndrome. *Stem cells and development*, 25(5), 395–404. <https://doi.org/10.1089/scd.2015.0305>
- Noone, D., & Licht, C. (2013). An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 28(7), 1025–1036. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2272-z>
- Nozu, K., Minamikawa, S., Yamada, S., Oka, M., Yanagita, M., Morisada, N., Fujinaga, S., Nagano, C., Gotoh, Y., Takahashi, E., Morishita, T., Yamamura, T., Ninchoji, T., Kaito, H., Morioka, I., Nakanishi, K., Vorechovsky, I., & Iijima, K. (2017). Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *Journal of human genetics*, 62(7), 733–735. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.28>
- Olaru, F., Luo, W., Wang, X. P., Ge, L., Hertz, J. M., Kashtan, C. E., Sado, Y., Segal, Y., Hudson, B. G., & Borza, D. B. (2013). Quaternary epitopes of α345(IV) collagen initiate Alport post-transplant anti-GBM nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 24(6), 889–895. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012100978>
- Petropoulos, S., Edsgård, D., Reinus, B., Deng, Q., Panula, S. P., Codeluppi, S., Plaza Reyes, A., Linnarsson, S., Sandberg, R., & Lanner, F. (2016). Single-Cell RNA-Seq Reveals Lineage and X Chromosome Dynamics in Human Preimplantation Embryos. *Cell*, 165(4), 1012–1026. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.023>
- Plevová, P., Gut, J., & Janda, J. (2017). Familial hematuria: A review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 53(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2017.01.002>
- Quinlan, C., & Rheault, M. N. (2021). Genetic Basis of Type IV Collagen Disorders of the Kidney. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 16(7), 1101–1109. <https://doi.org/10.2215/CJN.19171220>
- Reiterová, J., & Tesáf, V. (2023). Current and Future Therapeutic Options in Alport Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5522. <https://doi.org/10.3390/ijms24065522>
- Richter, H., Satz, A. L., Bedoucha, M., Buettelmann, B., Petersen, A. C., Har-meier, A., Hermosilla, R., Hochstrasser, R., Burger, D., Gsell, B., Gas-ser, R., Huber, S., Hug, M. N., Kocer, B., Kuhn, B., Ritter, M., Rudolph, M. G., Weibel, F., Molina-David, J., Kim, J. J., ... Prunotto, M. (2019). DNA-Encoded Library-Derived DDR1 Inhibitor Prevents Fibrosis and Renal Function Loss in a Genetic Mouse Model of Alport Syndrome. *ACS chemical biology*, 14(1), 37–49. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00866>
- Savigne J. (2020). Alport syndrome: deducing the mode of inheritance from the presence of haematuria in family members. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 35(1), 59–66. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4121-1>
- Savigne, J., Ariani, F., Mari, F., Bruttini, M., Renieri, A., Gross, O., Deltas, C., Flinter, F., Ding, J., Gale, D. P., Nagel, M., Yau, M., Shagam, L., Torra, R., Ars, E., Hoefele, J., Garosi, G., & Storey, H. (2019). Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 34(7), 1175–1189. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3985-4>
- Savigne, J., Colville, D., Rheault, M., Gear, S., Lennon, R., Lagas, S., Finlay, M., & Flinter, F. (2016). Alport Syndrome in Women and Girls. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(9), 1713–1720. <https://doi.org/10.2215/CJN.00580116>
- Savigne, J., Huang, M., Croos Dabrera, M. S., Shukla, K., & Gibson, J. (2022). Genotype-Phenotype Correlations for Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in X-Linked, Autosomal Recessive, and Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Frontiers in medicine*, 9, 865034. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.865034>
- Savigne, J., Sheth, S., Leys, A., Nicholson, A., Mack, H. G., & Colville, D. (2015). Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10(4), 703–709. <https://doi.org/10.2215/CJN.10581014>
- Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxy-chloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature reviews. Rheumatology*, 16(3), 155–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Sheffield, A. M., & Smith, R. J. H. (2019). The Epidemiology of Deafness. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(9), a033258. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033258>
- Sonarkhan, S., Ramappa, M., Chaurasia, S., & Mulay, K. (2014). Bilateral anterior lenticonus in a case of Alport syndrome: a clinical and histopathological correlation after successful clear lens extraction. *BMJ case reports*, 2014, bcr2013202036. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202036>
- Taylor, J., & Flinter, F. (2014). Familial haematuria: when to consider genetic testing. *Archives of disease in childhood*, 99(9), 857–861. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304827>
- Torra, R., & Furlano, M. (2019). New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(8), 1272–1279. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz131>
- Toto R. D. (2018). Bardoxolone-the Phoenix?. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 29(2), 360–361. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017121317>
- Vallon V. (2015). The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annual review of medicine*, 66, 255–270. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051013-110046>
- Warady, B. A., Agarwal, R., Bangalore, S., Chapman, A., Levin, A., Stenvinkel, P., Toto, R. D., & Chertow, G. M. (2020). Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney medicine*, 2(5), 639–649. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.014>
- Warady, B. A., Pergola, P. E., Agarwal, R., Andreoli, S., Appel, G. B., Bangalore, S., Block, G. A., Chapman, A. B., Chin, M. P., Gibson, K. L., Goldsberry, A., Iijima, K., Inker, L. A., Kashtan, C. E., Knebelmann, B., Mariani, L. H., Meyer, C. J., Nozu, K., O'Grady, M., Rheault, M. N., ... Chertow, G. M. (2022). Effects of Bardoxolone Methyl in Alport Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 17(12), 1763–1774. <https://doi.org/10.2215/CJN.02400222>
- Wardyn, J. D., Ponsford, A. H., & Sanderson, C. M. (2015). Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF-κB response pathways. *Biochemical Society transactions*, 43(4), 621–626. <https://doi.org/10.1042/BST20150014>
- Watson S, Padala SA, Hashmi MF, et al. Alport Syndrome. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470419/>
- Weinstock, B. A., Feldman, D. L., Fornoni, A., Gross, O., Kashtan, C. E., Lagas, S., Lennon, R., Miner, J. H., Rheault, M. N., Simon, J. F., & Workshop Participants (2020). Clinical trial recommendations for potential Alport syndrome therapies. *Kidney international*, 97(6), 1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.029>
- Zhang, X., Zhang, Y., Zhang, Y., Gu, H., Chen, Z., Ren, L., Lu, X., Chen, L., Wang, F., Liu, Y., & Ding, J. (2018). X-linked Alport syndrome: pathogenic variant features and further auditory genotype-phenotype correlations in males. *Orphanet journal of rare diseases*, 13(1), 229. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0974-4>
- Zhao, X., Chen, C., Wei, Y., Zhao, G., Liu, L., Wang, C., Zhang, J., & Kong, X. (2019). Novel mutations of COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Chinese patients with Alport Syndrome using next generation sequence technique. *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(6), e653. <https://doi.org/10.1002/mgg3.653>

Novel data of Alport syndrome

Georgios Venetikakis¹, Leonidas Kampanakis², Varvara Garefalaki³

1. Nurse, RN, BSN, MSc, Head Nurse at Mesogeios Dialysis Centers Group Messinis and Kalamatas, Peloponnese

2. Teacher of English and German Language, Gerakas, Attica

3. Nurse, RN, BSN. University Hospital of Heraklion, Crete

ABSTRACT

Introduction: Alport syndrome is considered the second most common cause of monogenic renal failure after autosomal dominant polycystic kidney disease. It is a rare disease and has been found to affect about 1/50,000 to 1-9/100,000 newborns, with men more likely to develop the syndrome than women. It is caused by pathogenic collagen IV mutations in the COL4A3 and COL4A4 genes with autosomal dominant and autosomal recessive transmission or in the COL4A5 gene with X-linked inheritance.

Aim: The aim of this study was to find the newest data on Alport syndrome and the newest treatments for it, through a literature review.

Methodology: A literature search was carried out in electronic sources. Studies were searched in the PubMed database, in English.

Results: The review of the literature showed that the pharmaceutical companies are close enough to find a treatment to delay the onset of symptoms of Alport syndrome, but also to delay the inclusion of those suffering from this syndrome in dialysis.

Conclusions: All indications are that the experimental studies on mouse models in the laboratory are well underway and there is a high probability that these studies will lead to finding a suitable treatment for Alport syndrome. It only remains for these studies to reach phase III and be tested in patients with Alport syndrome with satisfactory results.

Key words: Alport treatment, Type IV collagen, Mutations, Alport syndrome

Corresponding author: Georgios Venetikakis
e-mail: gvenos79@gmail.com

Date of submission: 21/10/2023
Publication date: June 2024

Citation: Venetikakis G., Kampanakis L. & Garefalaki V. (2024). Novel data of Alport syndrome. *Hellenic Journal of Nursing Science* 17(2): 35-47, <https://doi.org/10.24283/hjns.202423>