



**‘A clever person solves a problem. A wise person avoids it.’**

**–Albert Einstein–**

Sesión del Área de

**Enfermedades Renales, Metabólicas Y Cardiovasculares**  
del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz



Hospital  
Universitario **Fundación**  
**Jiménez Díaz**

Grupo  **quirónsalud**

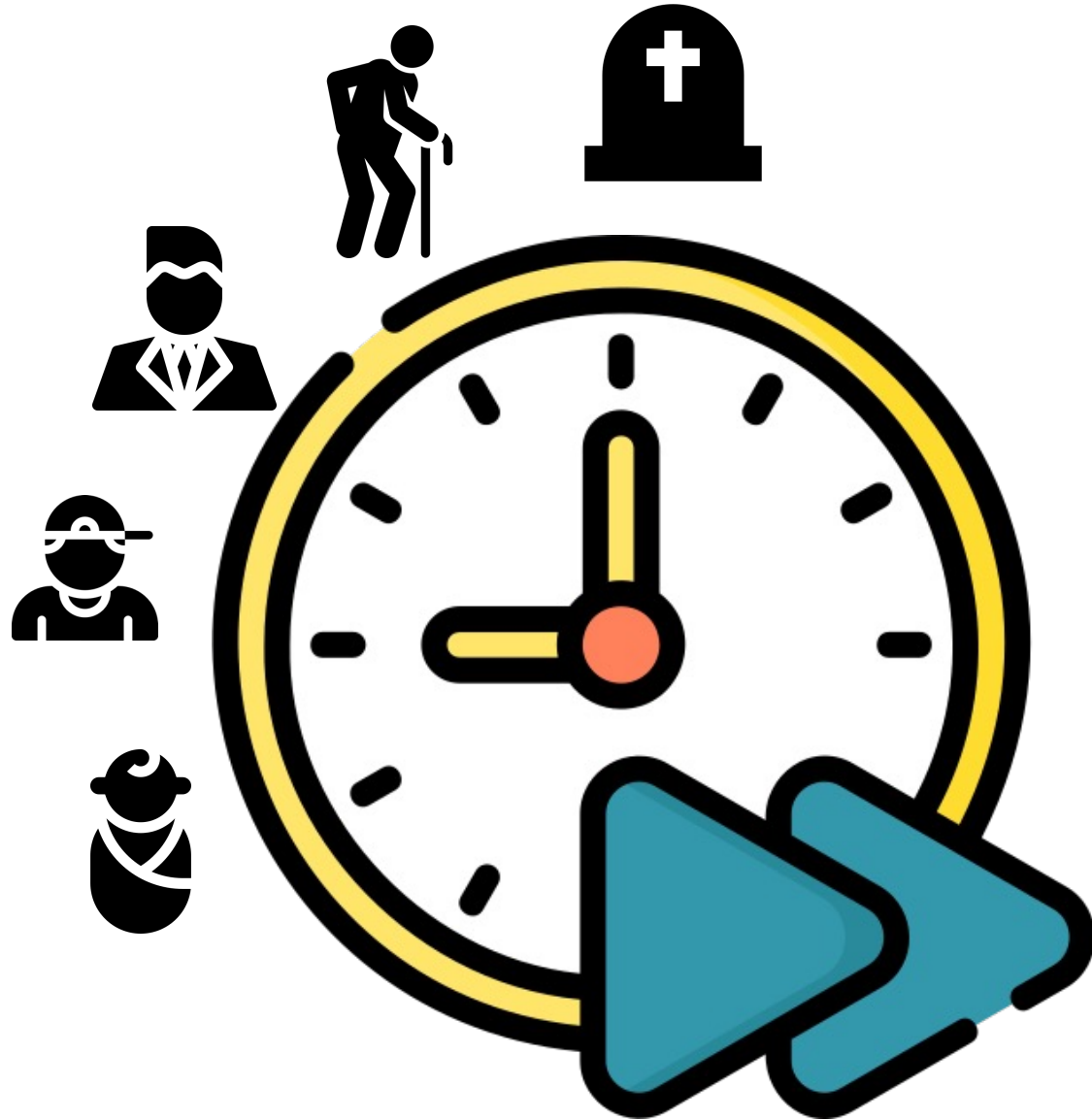


# **María Vanessa Pérez Gómez**

- **Ex investigadora Rio-Hortega**
- **Responsable de consulta monográfica de Nefropatías Familiares**
- **Responsable de Ensayos Clínicos del Servicio de Nefrología**

# biomarcadores de riesgo renal en enfermedad de Alport

# el principal problema de la ERC:



**envejecimiento acelerado  
y  
muerte prematura**

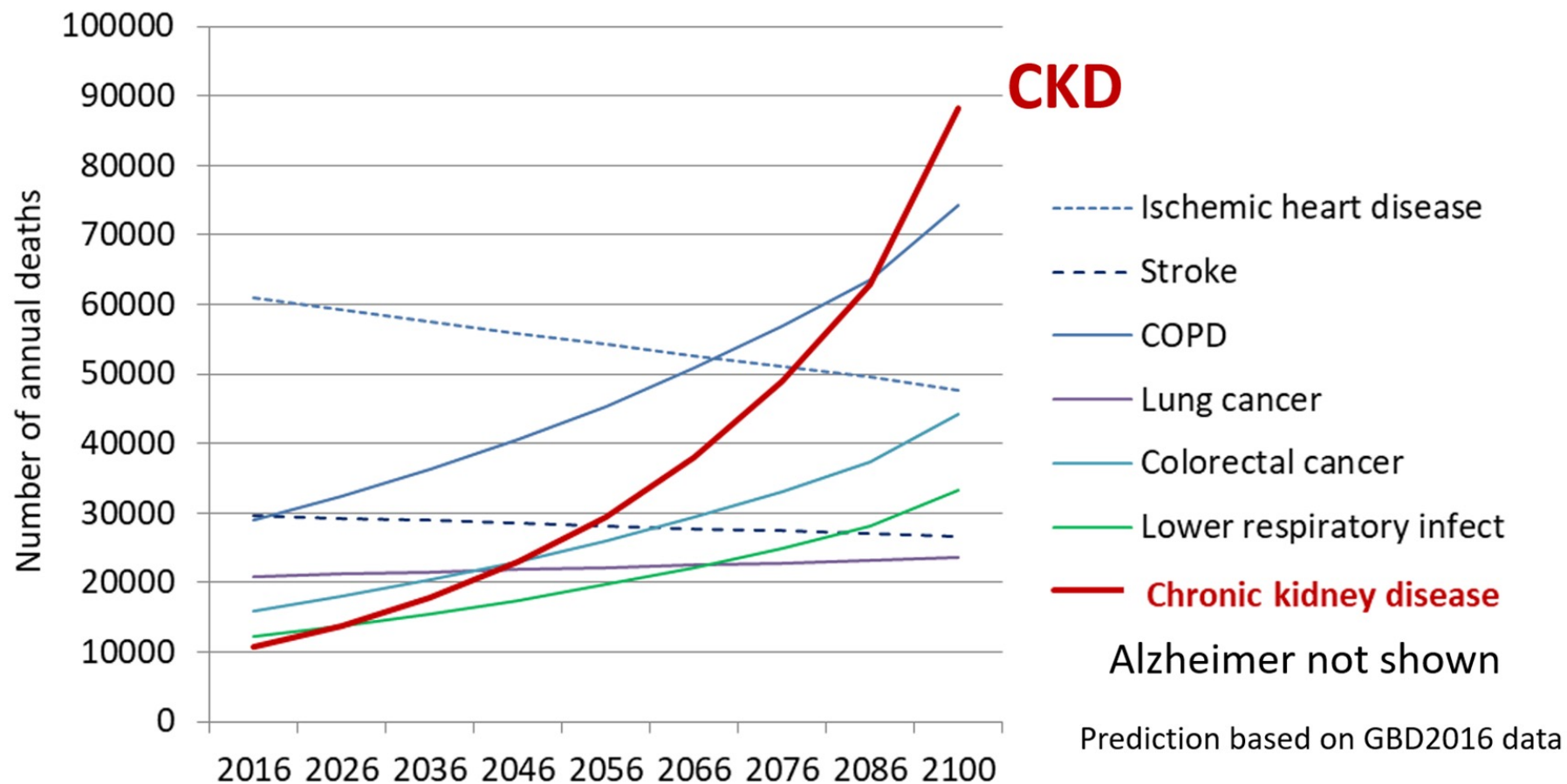
se estima que se convertirá en la **5ta causa de muerte en el mundo** para el año **2040**

Leading causes 2016	Leading causes 2040	Mean % change number of YLLs
1 Ischaemic heart disease	1 Ischaemic heart disease	-3.6 (-43.1 to 40.9)
2 Stroke	2 Stroke	-10.7 (-40.1 to 31.9)
3 Lower respiratory infections	3 Lower respiratory infections	-24.8 (-47.9 to 3.4)
4 Diarrhoeal diseases	4 COPD	32.1 (-13.0 to 98.4)
5 Road injuries	5 Chronic kidney disease	100.3 (8.3 to 302.1)
6 Malaria	6 Alzheimer's disease	131.2 (90.9 to 196.6)
7 Neonatal preterm birth	7 Diabetes	76.7 (10.3 to 228.8)
8 HIV/AIDS	8 Road injuries	-18.3 (-31.7 to 8.5)
9 COPD	9 Lung cancer	20.7 (-9.0 to 60.5)
10 Neonatal encephalopathy	10 Diarrhoeal diseases	-39.7 (-76.5 to 47.0)
11 Tuberculosis	11 Self-harm	7.8 (-15.2 to 41.9)
12 Congenital defects	12 HIV/AIDS	-30.4 (-41.8 to -20.3)
13 Lung cancer	13 Liver cancer	69.6 (30.7 to 135.2)
14 Self-harm	14 Hypertensive heart disease	89.9 (6.3 to 358.7)
15 Diabetes	15 Colorectal cancer	59.1 (18.3 to 123.9)
16 Chronic kidney disease	16 Tuberculosis	-40.0 (-52.8 to -19.7)
17 Other neonatal	17 Congenital defects	-41.0 (-50.6 to -30.5)
18 Alzheimer's disease	18 Neonatal preterm birth	-57.0 (-66.4 to -48.9)

YLL: years of life lost

Foreman KJ et al.  
Lancet 2018; 392:  
2052-90

# La **2da causa de muerte en España** para el año **2100** (tras el Alzheimer)

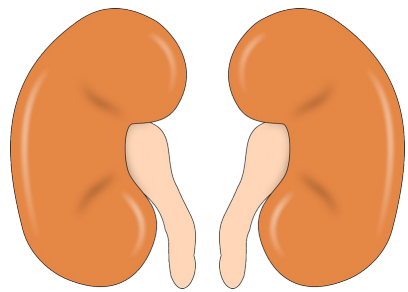


# los criterios diagnósticos son tardíos

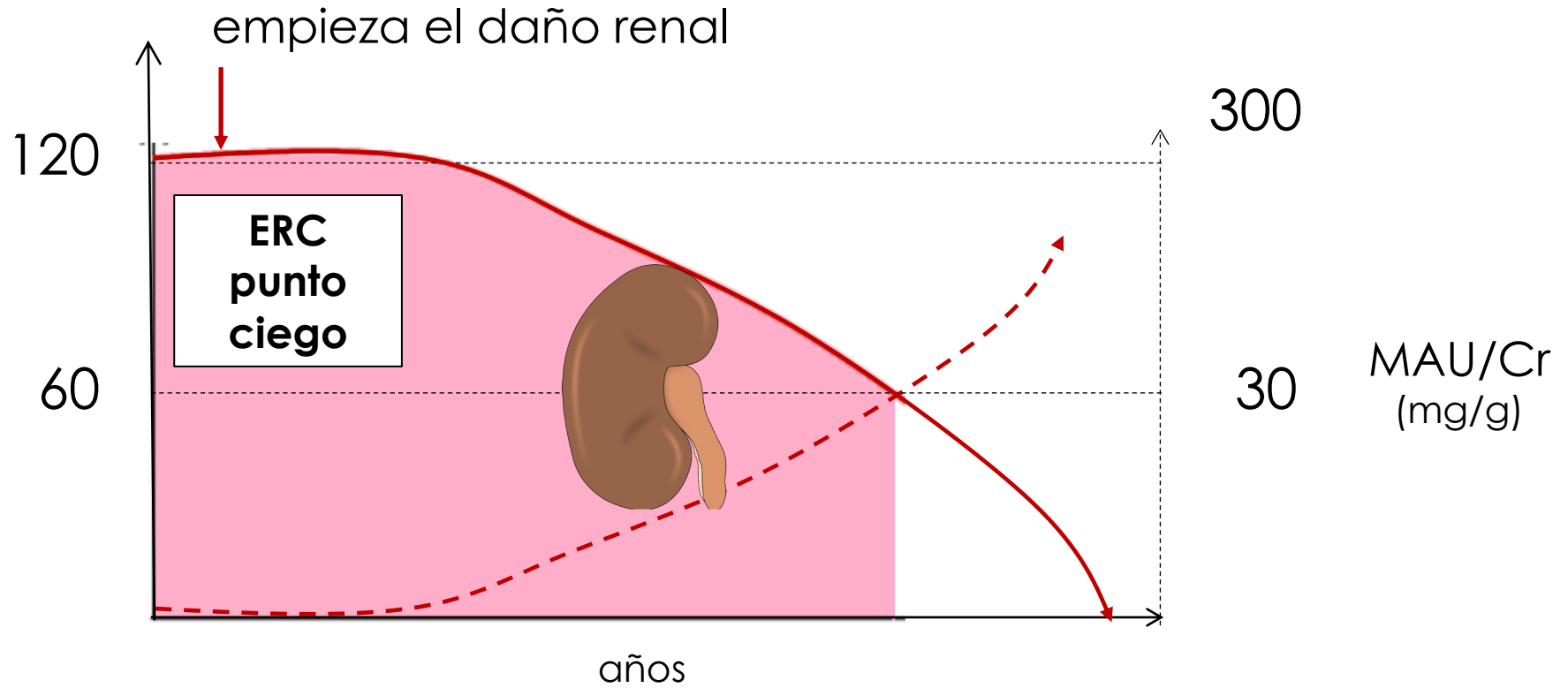




# necesitamos herramientas diagnósticas precoces

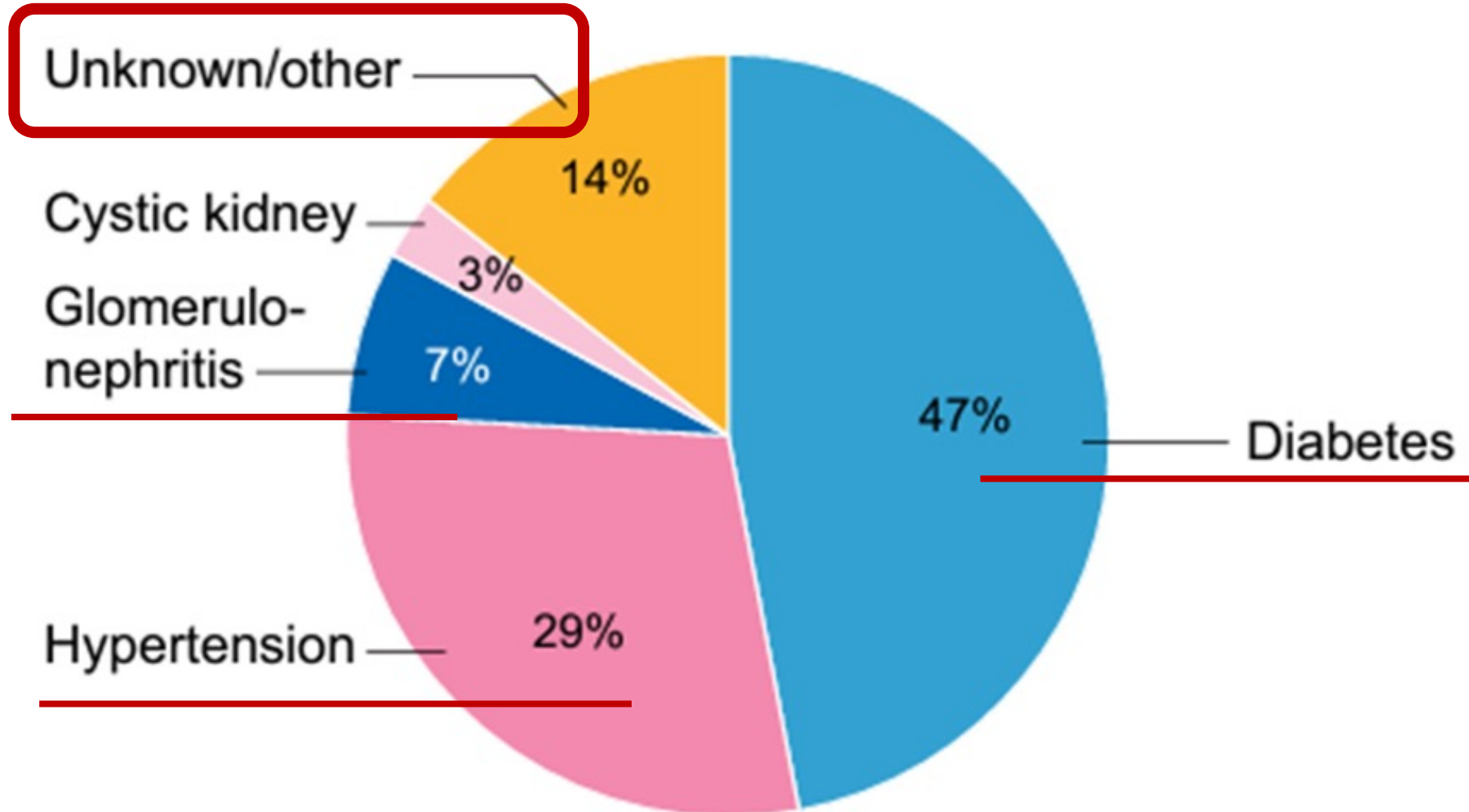


FG  
(ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)



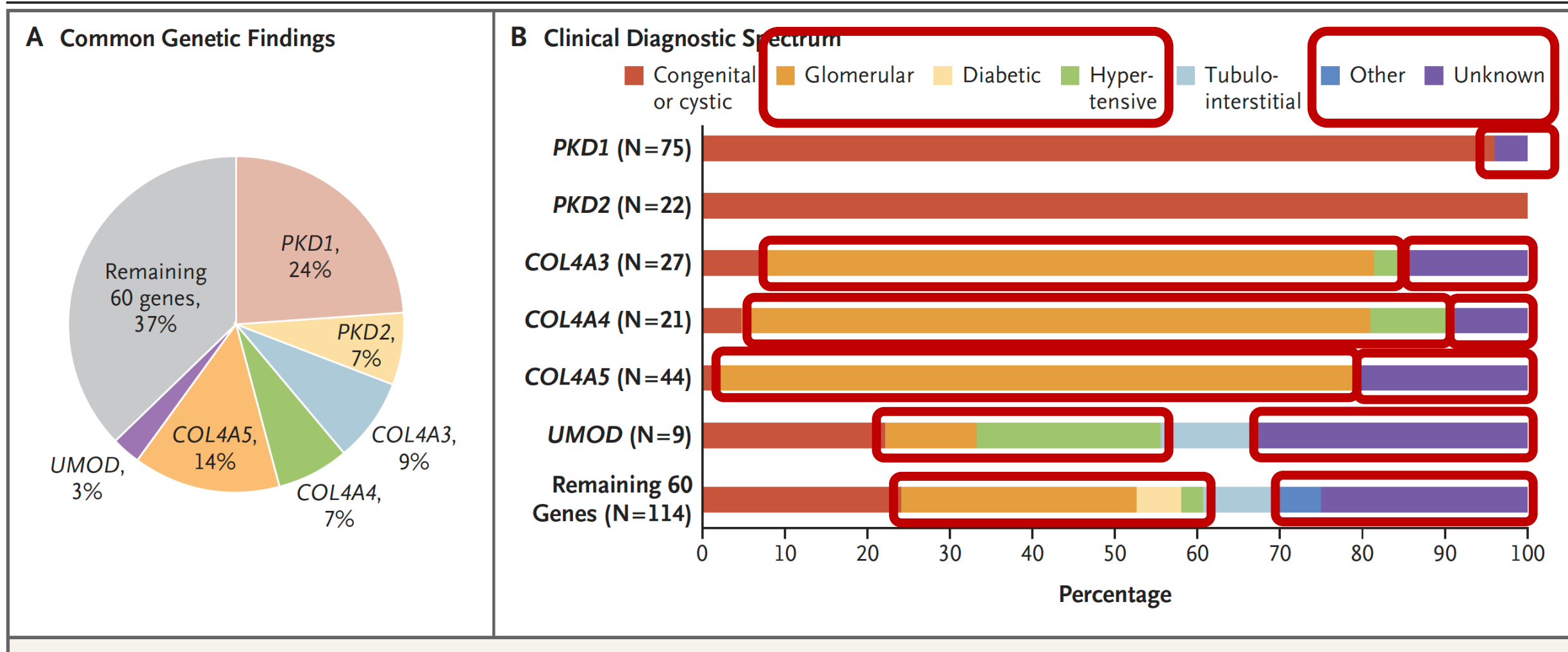
**es necesario identificar más precozmente a los  
pacientes que desarrollarán ERC, para poder  
instaurar medidas preventivas**

# las enfermedades hereditarias... más frecuentes de lo que pensamos



pacientes incidentes en diálisis según la causa primaria de enfermedad renal

# sin estudio genético pueden haber errores de diagnostico de causa de ERC



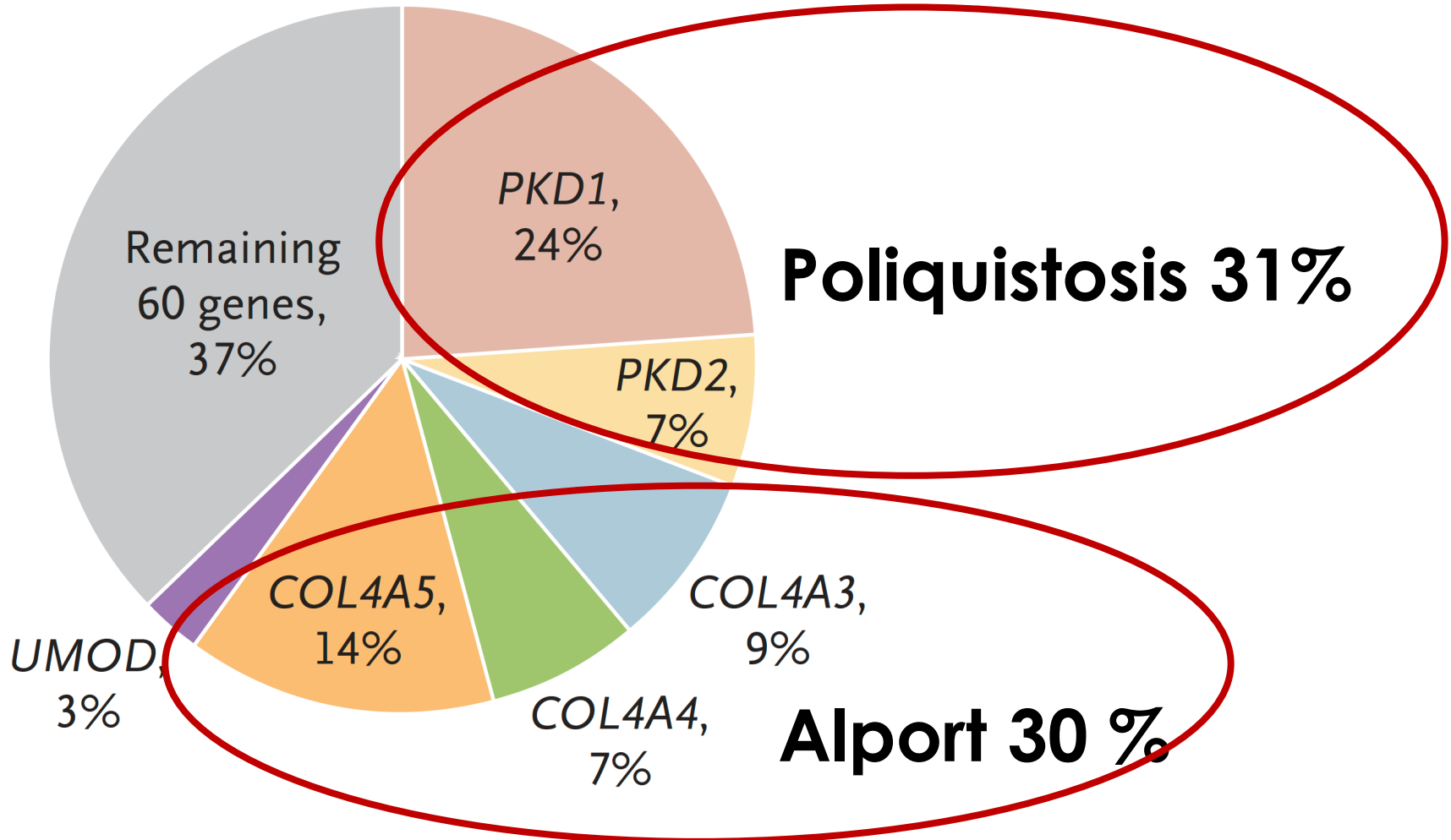
WES en 3315 pacientes adultos con ERC: 10% enfermedad renal hereditaria

**es importante identificar la causa de la ERC,  
para poder ofrecer tratamientos específicos**

**está creciendo el número de pacientes diagnosticados de enfermedades renales hereditarias desde que se han incorporado nuevas técnicas de estudio genético a la practica clínica**



La **enfermedad de Alport** es la segunda causa de ERH más frecuente

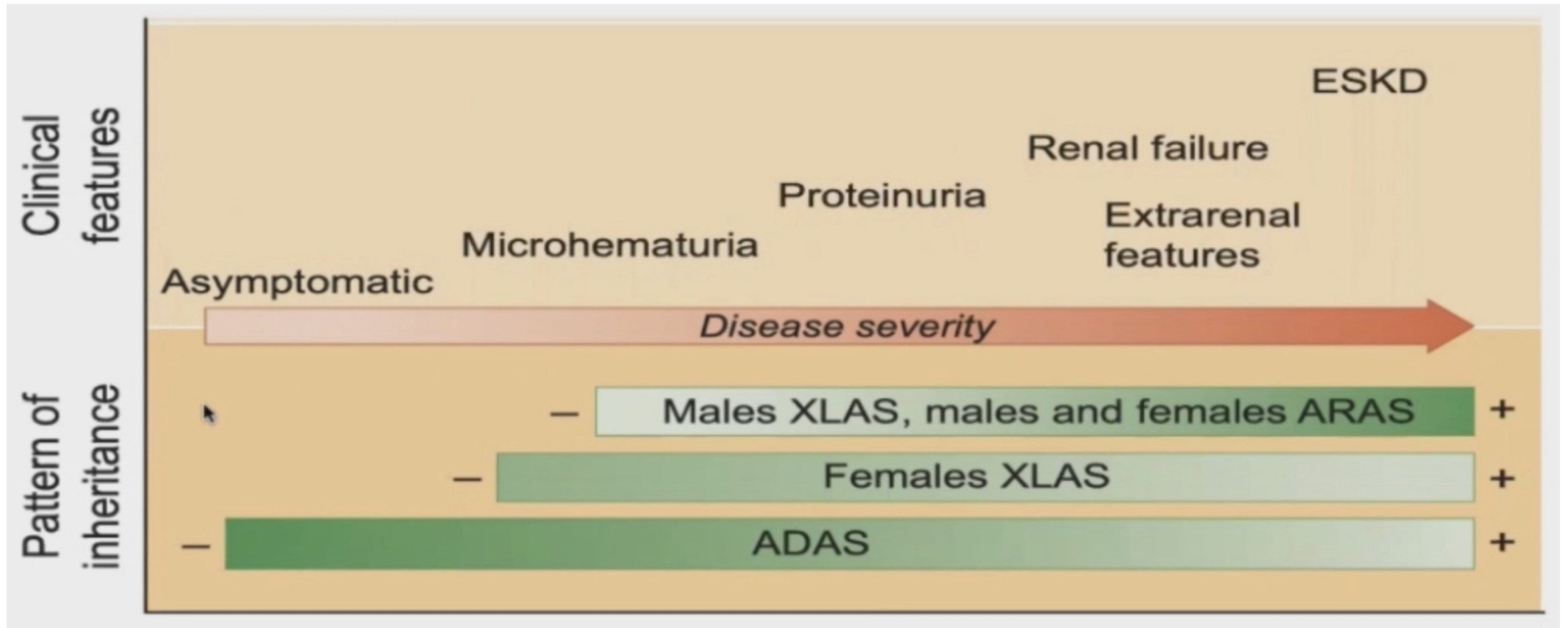


# cuando solo se hacia diagnóstico por biopsia renal

	10	20	30	40	50	60	70	years
♂		Alport Biopsy						
♀								



con estudios genéticos: se ha visto que tiene un **amplio espectro fenotípico**



**en una misma familia, con misma variante genética... diferente presentación**

hematuria familiar benigna



membrana basal adelgazada



glomeruloesclerosis focal y segmentaria



**no hay factores de riesgo que nos ayuden a predecir que pacientes con EA van a progresar y cuales pacientes no, hasta que han desarrollado ERC**

en este proyecto nos planteamos

**encontrar biomarcadores que nos ayuden a estratificar de forma temprana el riesgo de progresión de pacientes con EA**

exploraremos la **capacidad predictiva** de pronóstico renal de

**diferentes biomarcadores urinarios**, que

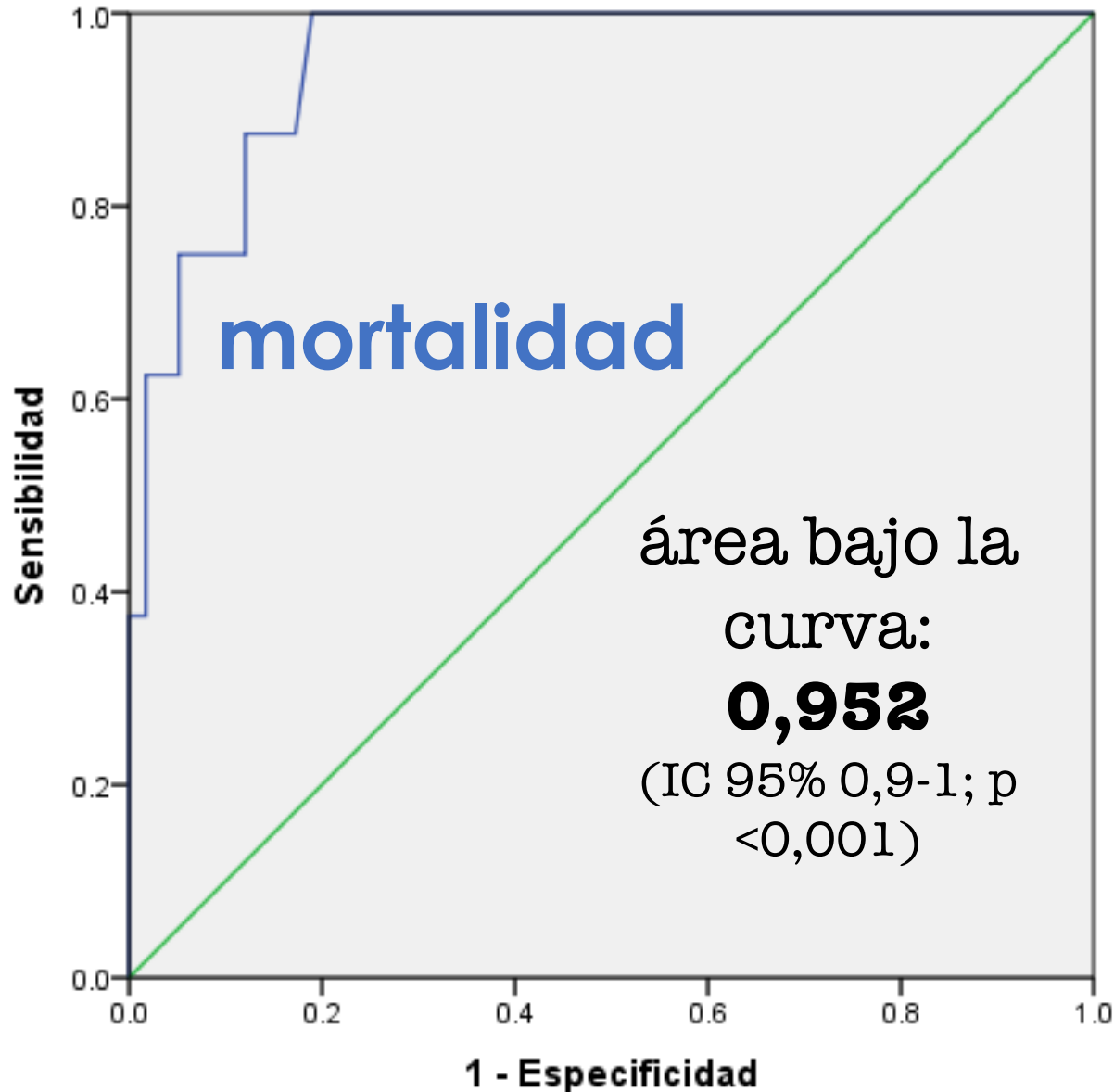
**seleccionaremos mediante 3 tipos de aproximaciones**

1

**aproximación basada en hipótesis**

**GDF15 y EGF urinarios**

en investigaciones previas hemos identificado al **GDF15** como un potencial biomarcador de progresión y mortalidad en la ERC



pacientes con ERC biopsiados



Índice de Youden: 0,810  
Punto de corte: 13,83 ng/mg  
(**Sensibilidad:** 1 y **1-Especificidad:** 0,190)

Sensibilidad  
100%

Especificidad  
81%



# Urinary Growth Differentiation Factor-15 (GDF15) levels as a biomarker of adverse outcomes and biopsy findings in chronic kidney disease

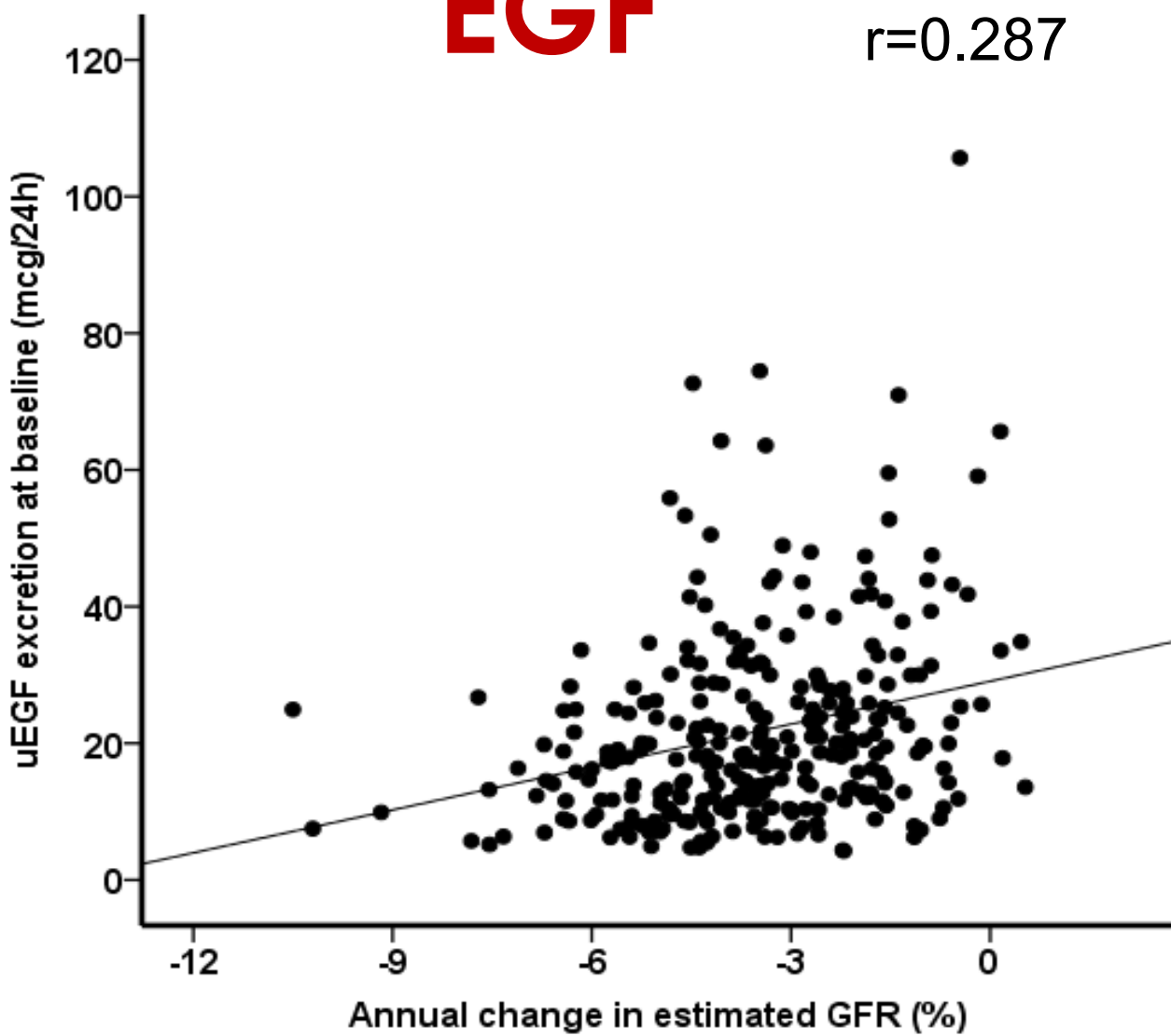
Maria Vanessa Perez-Gomez<sup>1,2</sup> · Soledad Pizarro-Sanchez<sup>1,2</sup> · Carolina Gracia-Iguacel<sup>1,2</sup> · Santiago Cano<sup>3</sup> · Pablo Cannata-Ortiz<sup>2,4</sup> · Jinny Sanchez-Rodriguez<sup>1,2</sup> · Ana Belen Sanz<sup>1,2</sup> · Maria Dolores Sanchez-Niño<sup>1,2</sup> · Alberto Ortiz<sup>1,2</sup>



umcg

EGF

$p < 0.001$   
 $r = 0.287$

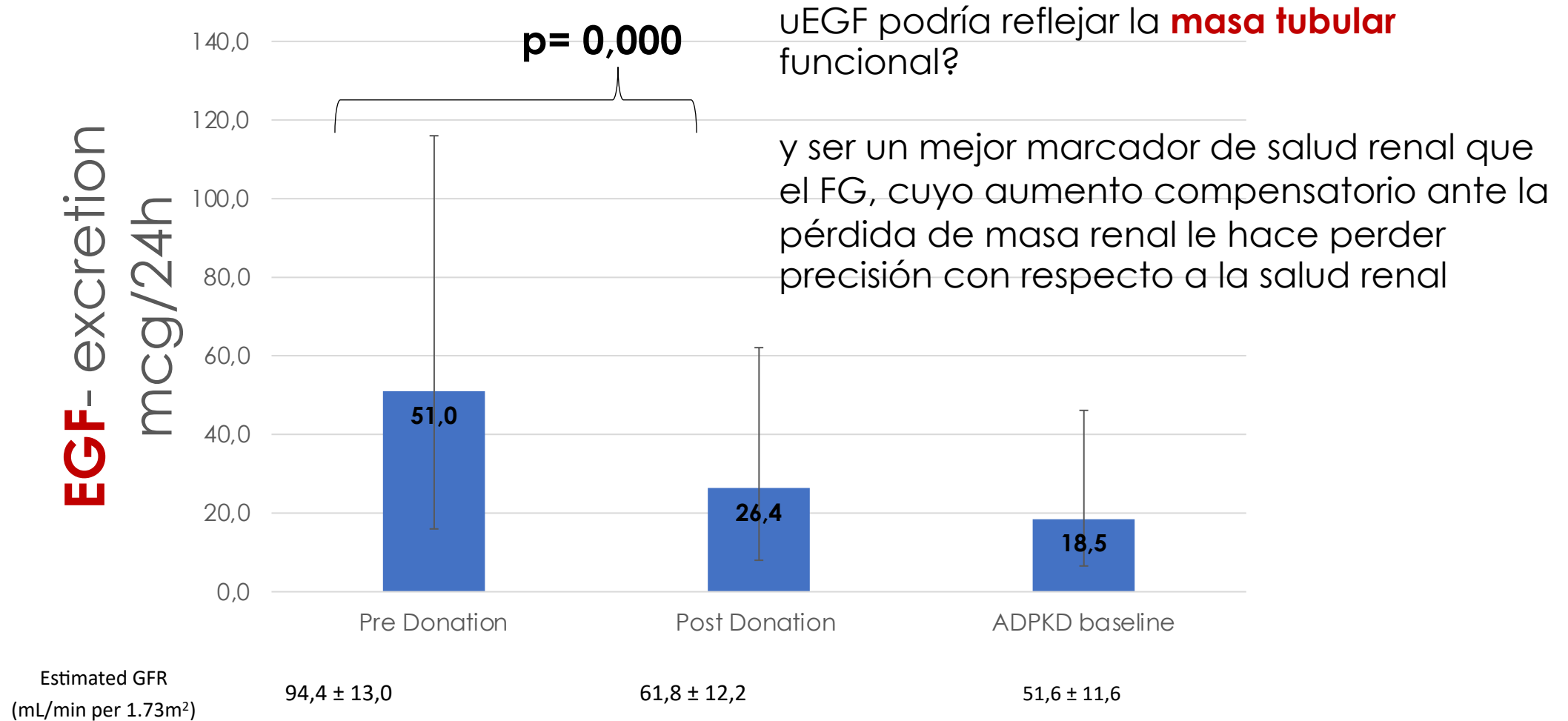


### pacientes con PQRAD

La excreción urinaria de EGF fue más baja en PQRAD que en controles sanos, y se asoció con una disminución más rápida del FG

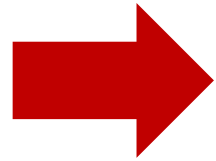


La nefrectomía unilateral en donantes de riñón disminuyó casi un 50% de la excreción urinaria de EGF, mientras que el FGe disminuyó un 35%



**uGDF15**

**uEGF**



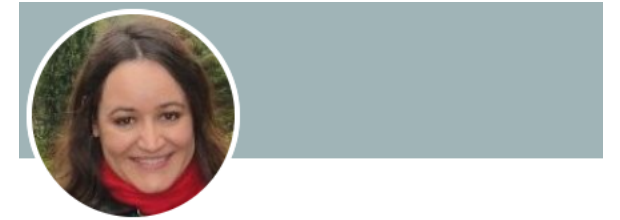
**¿EA?**

**2**

**Aproximación no sesgada**

genes diferencialmente expresados en transcriptómica de modelos experimentales (ratones)

1. Obstrucción ureteral unilateral (OUU) (FJD)



**Maria Dolores Sanchez-Niño** · 1st  
Biomedicine Researcher en IIS-Fundacion Jimenez Diaz  
Madrid, Community of Madrid, Spain · [Contact info](#)

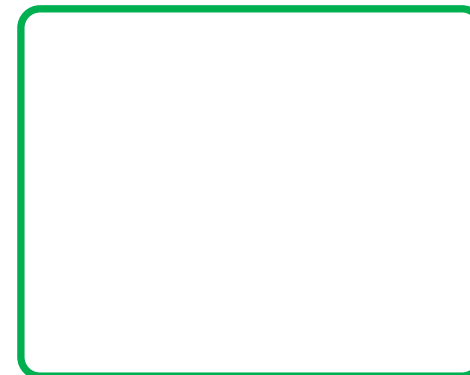
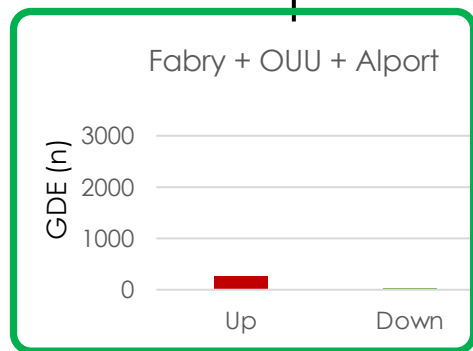
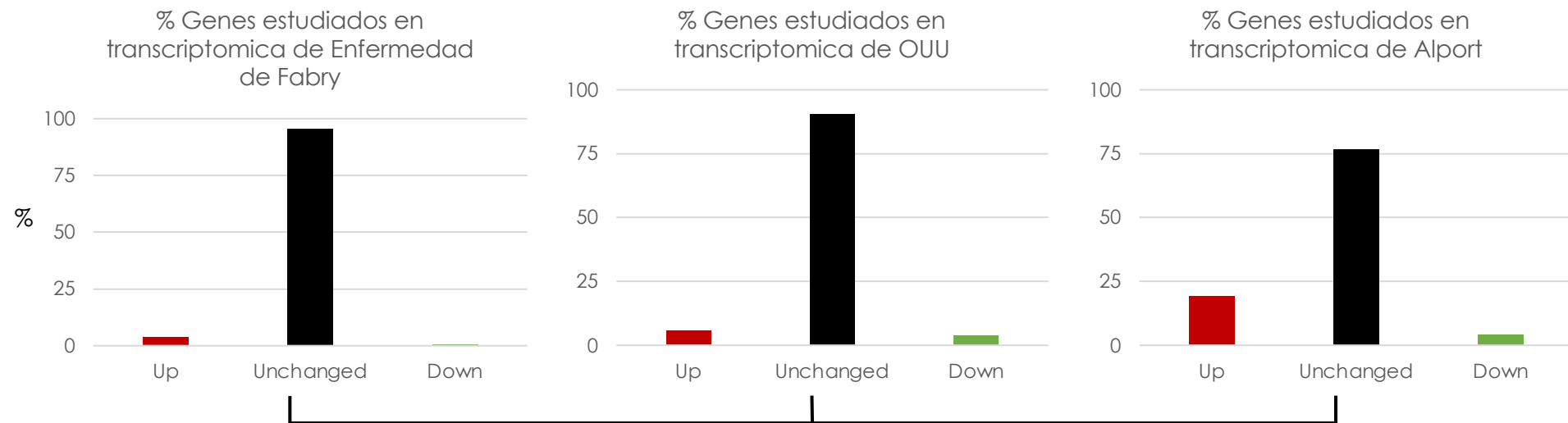
2. Enfermedad de Fabry (FJD)

3. Enfermedad de Alport (GEO GSE62292)



**Pablo Minguez** (He/Him) · 2nd  
Researcher & Head of Bioinformatics Unit  
Madrid, Community of Madrid, Spain · [Contact info](#)

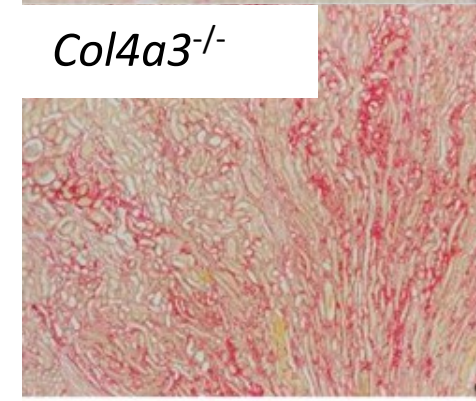
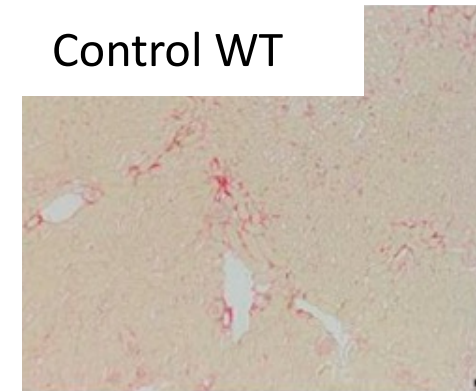
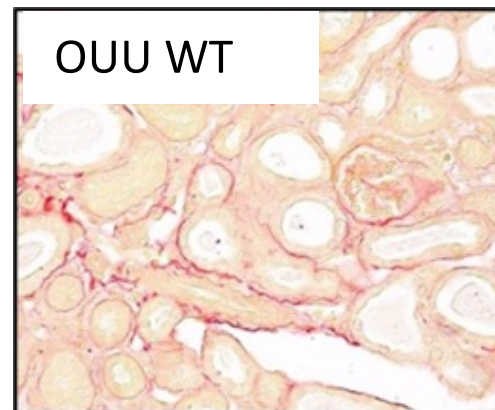
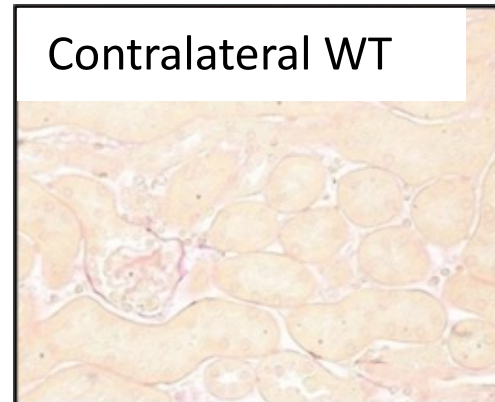
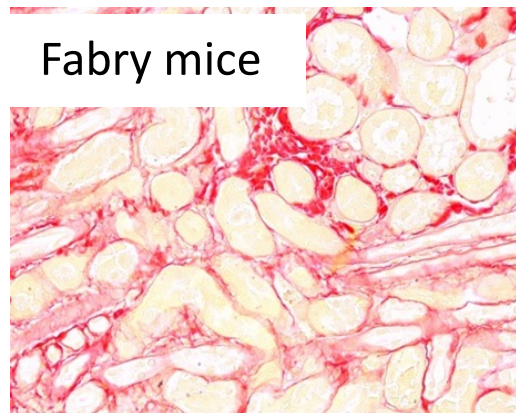
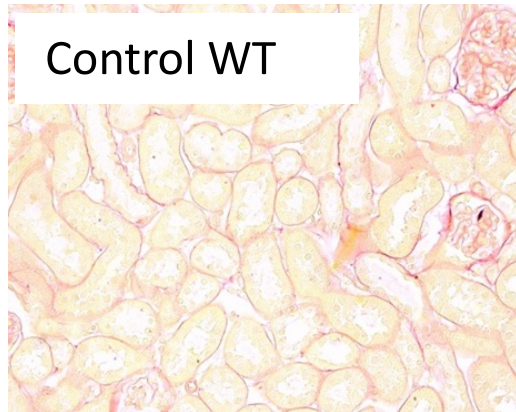
# proceso de priorización no sesgada para identificar potenciales biomarcadores de riesgo en la EA



Codifican  
proteínas  
**secretadas**

# Histología renal (Rojo Sirio)

a la edad en que fueron estudiados, los ratones Fabry (6 meses) y Alport (9 semanas) han desarrollado una nefropatía establecida con fibrosis renal



**3**

**Peptidómica urinaria**

**CKD273** es el primer biomarcador basado en proteómica probado con éxito para el pronóstico de la progresión de la ERC

# SCIENTIFIC REPORTS




OPEN

## Association of kidney fibrosis with urinary peptides: a path towards non-invasive liquid biopsies?

Received: 11 August 2017

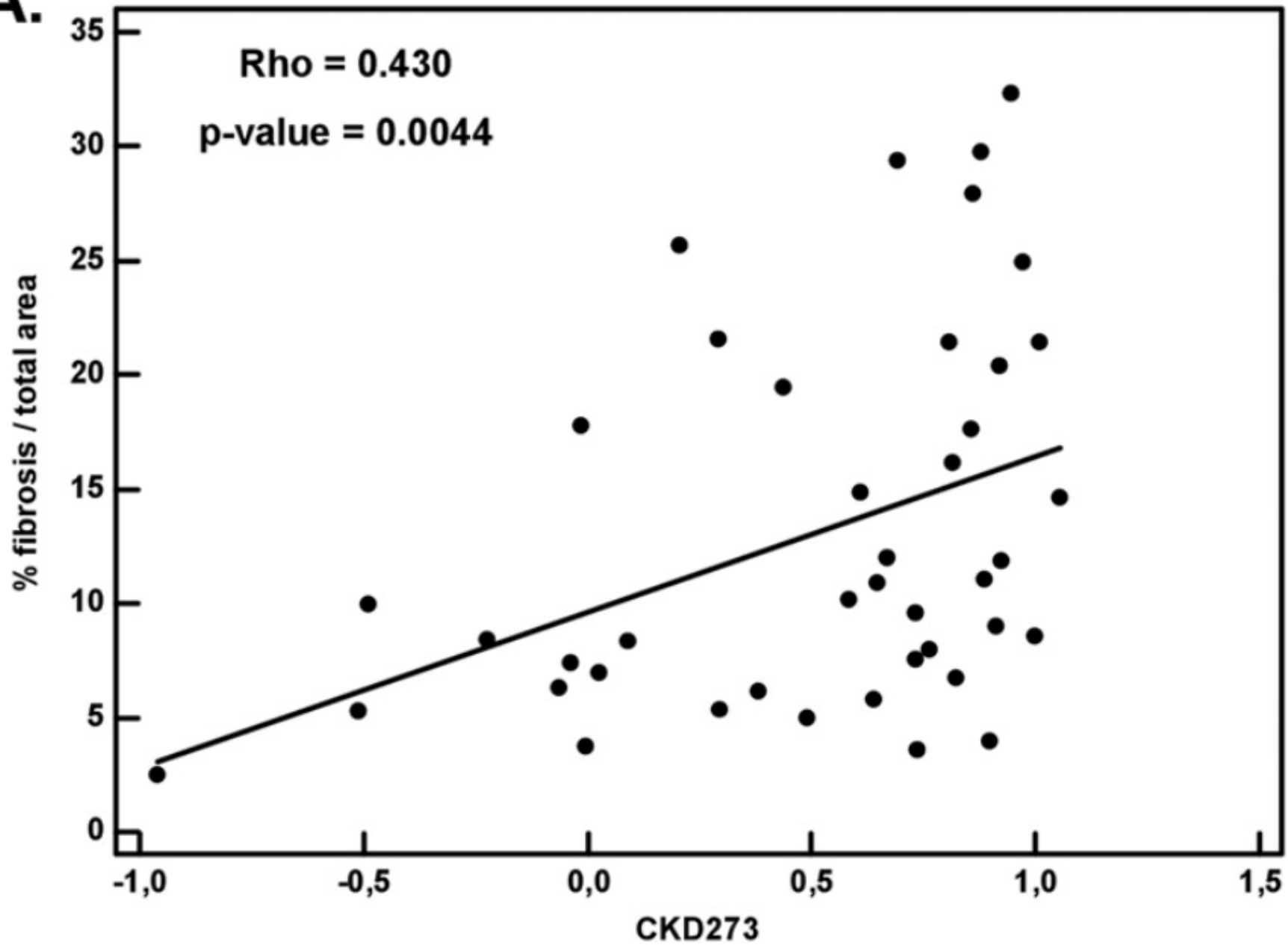
Accepted: 20 November 2017

Published online: 05 December 2017

Pedro Magalhães<sup>1,2</sup>, Martin Pejchinovski<sup>1</sup>, Katerina Markoska<sup>3</sup>, Miroslaw Banasik<sup>4</sup>, Marian Klinger<sup>4</sup>, Dominika Švec-Billá<sup>5</sup>, Ivan Rychlík<sup>5</sup>, Merita Rroji<sup>6</sup>, Arianna Restivo<sup>7</sup>, Giovambattista Capasso<sup>7</sup>, Flaviu Bob<sup>8</sup>, Adalbert Schiller<sup>8</sup>, Alberto Ortiz <sup>9</sup>, Maria Vanessa Perez-Gomez<sup>9</sup>, Pablo Cannata<sup>9</sup>, Maria Dolores Sanchez-Niño<sup>9</sup>, Radomir Naumovic<sup>10,11</sup>, Voin Brkovic<sup>10,11</sup>, Momir Polenakovic<sup>12</sup>, William Mullen<sup>13</sup>, Antonia Vlahou<sup>14</sup>, Petra Zürbig<sup>1</sup>, Lars Pape<sup>2</sup>, Franco Ferrario<sup>15</sup>, Colette Denis<sup>16,17</sup>, Goce Spasovski<sup>3</sup>, Harald Mischak<sup>1,13</sup> & Joost P. Schanstra<sup>16,17</sup>



**A.**



# IgAN237 es un biomarcador peptidómico urinario que mejora la estratificación del riesgo de progresión en pacientes con Nefropatía IgA



Nephrol Dial Transplant (2022) 37: 42–52

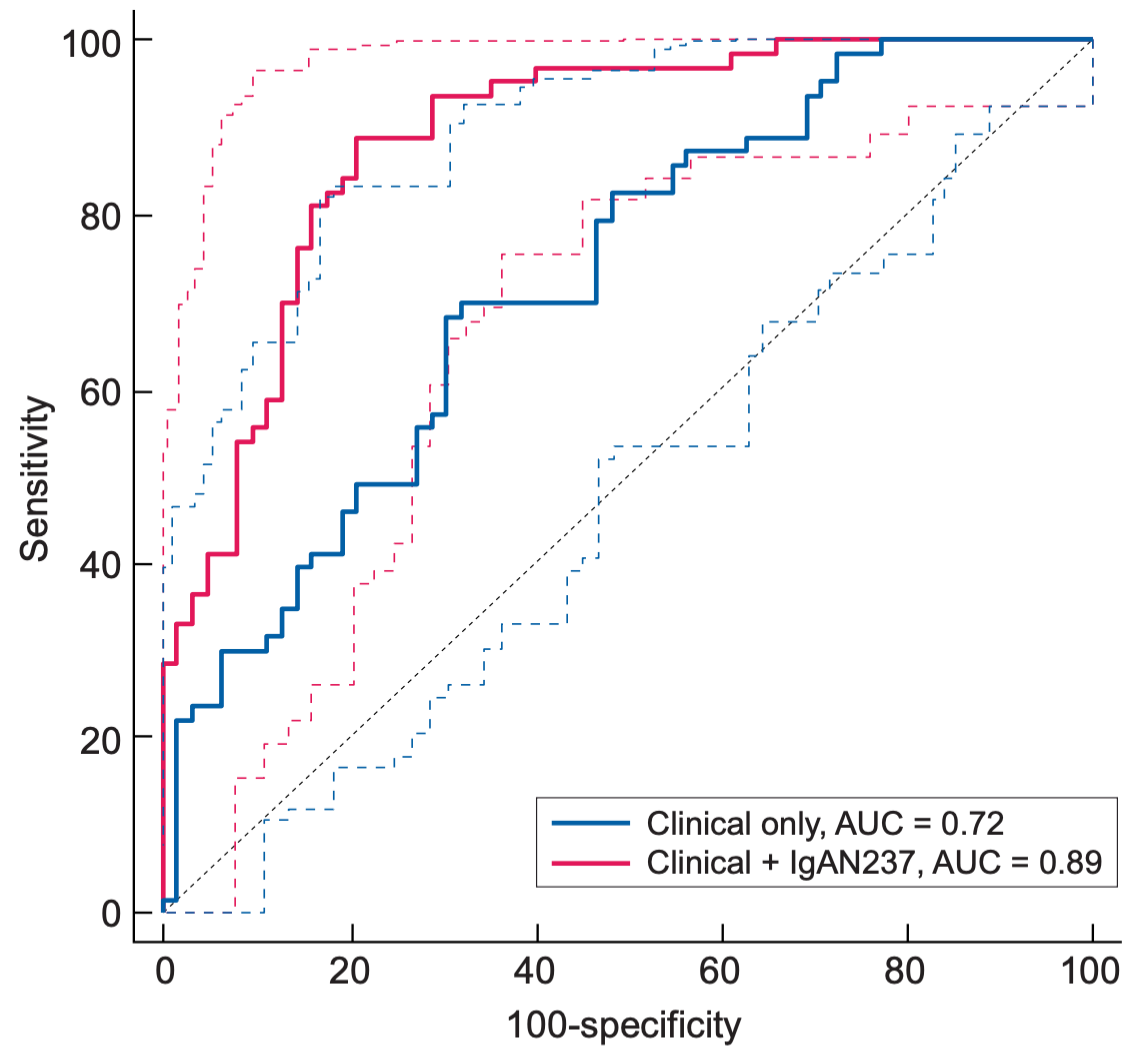
doi: 10.1093/ndt/gfaa307

Advance Access publication 14 December 2020



## Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy

Michael Rudnicki<sup>1,\*</sup>, Justyna Siwy<sup>2,\*</sup>, Ralph Wendt<sup>3</sup>, Mark Lipphardt<sup>4</sup>, Michael J. Koziolk<sup>4</sup>, Dita Maixnerova<sup>5</sup>, Björn Peters<sup>6,7</sup>, Julia Kerschbaum<sup>1</sup>, Johannes Leierer<sup>1</sup>, Michaela Neprasova<sup>5</sup>, Miroslaw Banasik<sup>8</sup>, Ana Belen Sanz<sup>9</sup>, Maria Vanessa Perez-Gomez <sup>9</sup>, Alberto Ortiz<sup>9</sup>, Bernd Stegmayr<sup>7</sup>, Vladimir Tesar<sup>5</sup>, Harald Mischak<sup>2</sup>, Joachim Beige <sup>3,10</sup> and Heather N. Reich<sup>11,12</sup>, on behalf of the PERSTIGAN working group<sup>†</sup>



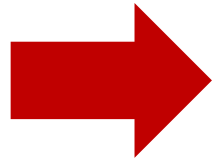
**FIGURE 5:** ROC for prediction of IgAN progression based on clinical characteristics or a combination of clinical characteristics and the IgAN237 biomarker panel in all progressor and non-progressor patients ( $n = 140$ ). Clinical characteristics were age, gender, eGFR, proteinuria and MAP. Dashed lines: 95% CI.

nefropatía IgA y enfermedad de Alport se suelen confundir en ausencia de biopsia renal  
**(nefropatías hematóricas y poteinuricas)**



**CKD273**

**IgAN237**



**¿EA?**

**cohorte de pacientes**

# pacientes de la FJD, consulta de nefropatías familiares

n=80

**Edad** 52±14 años (rango 23-81)

**Varón** 25%

**FGe** media 72±33 (rango 4-123) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Albuminuria/creatininuria** media 42 (rango 31-1800) mg/g

## **Variante génica**

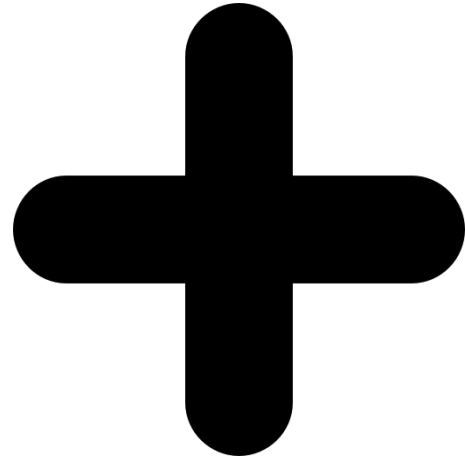
COL4A3 30%

COL4A4 50%

COL4A3 y COL4A4 2%

COL4A5 18%





en el contexto de RICORS2040 hemos generado una cohorte multicéntrica de **200 pacientes con EA**

en la que exploraremos la relación de los biomarcadores urinarios con la situación basal y con la evolución a 3 años



**nuestra ventaja...**

# investigación básica + investigación clínica





[mvanessa@fjd.es](mailto:mvanessa@fjd.es)



[@perezgomezmv](https://twitter.com/perezgomezmv)

**¡gracias!** por vuestra atención