

ARTICOLI ORIGINALI

Approccio genetico alla nefroangiosclerosi

**Carmelita Marcantoni**

Dirigente medico Divisione di Nefrologia, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania

Corrispondenza a: Dott.ssa Carmelita Marcantoni; Via Messina 829, 95126 Catania; Tel:+39 095 7263369-3378 Fax:+39 095 497396 Mail: marcantoni.carmelita@gmail.com

Approccio genetico alla nefroangiosclerosi

Esistono evidenze epidemiologiche e studi condotti su modelli animali che hanno riconosciuto un ruolo potenziale dei fattori genetici nello sviluppo di disfunzione renale (microalbuminuria e insufficienza renale, associata a nefroangiosclerosi) in corso di ipertensione arteriosa.

Quando parliamo di nefroangiosclerosi, ci riferiamo generalmente al danno renale indotto da ipertensione arteriosa. La nefroangiosclerosi ipertensiva è una entità clinica definita vagamente, come malattia renale cronica associata ad ipertensione arteriosa, che, per definizione, deve precedere la nefropatia; ove siano state escluse altre cause di sottostante malattia renale o malattie sistemiche; generalmente non è sostanziata da biopsia renale, però necessaria per la corretta definizione diagnostica.

Le lesioni morfologiche sono tipiche ma non patognomoniche e per tale ragione vanno interpretate e correlate ad un quadro clinico suggestivo.

Dubbi continuano ad essere espressi che la nefroangiosclerosi sia causa così frequente di ESRD: se negli Stati Uniti la prevalenza è legata alla maggiore frequenza di tale nefropatia nella popolazione afro-americana, la diagnosi è sicuramente sovrastimata anche tra i Caucasici, in cui il tasso di progressione è generalmente lento e solo pochi pazienti con ipertensione essenziale sviluppano malattia renale progressiva (1/1000) [1] (full text). Nei grandi registri nazionali la diagnosi di nefroangiosclerosi ipertensiva viene riportata prevalentemente sulla base di una diagnosi clinica, non accertata istologicamente. Pertanto le stime dei registri sono stime di prevalenza/incidenza della malattia che i nefrologi clinici tradizionalmente associano al quadro di malattia renale terminale attribuibile all'ipertensione.

A parte queste considerazioni di natura clinico-epidemiologica, la controversia si pone anche in termini patogenetici [2] e in quest'ambito gli input di approfondimento maggiore sono pervenuti dagli studi condotti sul modello umano ritenuto *accelerato* di nefropatia ipertensiva, quale quella riscontrata nella razza afro-americana.

Gli Afro-Americani, infatti, hanno un aumentato rischio di sviluppare malattia renale ipertensiva indipendentemente da fattori clinici e socioeconomici,

suggerendo quindi una importante componente genetica nel determinismo della nefropatia.

Per verificare come si esprimesse in termini di fenotipo morfologico questa evidente suscettibilità genetica, uno studio istomorfologico [3] (full text) ha confrontato l'entità e la qualità delle lesioni della nefroangiosclerosi negli Afro-Americani rispetto ai Caucasici: nei primi la malattia era più severa dal punto di vista clinico e morfologico, e queste differenze potevano essere imputate al timing di esecuzione della biopsia renale, essendo lo studio retrospettivo; ma negli Afro Americani prevaleva il fenotipo di sclerosi globale glomerulare di tipo solidificato, peraltro associato a lesioni di sclerosi glomerulare segmentale (Figura 1 e Figura 2). Questo dato, di tipo qualitativo morfologico, non era correlabile al timing della biopsia renale, ma verosimilmente ad un diverso meccanismo di sviluppo e progressione della glomerulosclerosi nella nefropatia ipertensiva tra le due razze. Veniva quindi ipotizzato che l'associazione tra sclerosi globale solidificata e GSFS potesse riflettere un abnorme risposta autoregolatoria in soggetti geneticamente suscettibili, implicando così una verosimile malattia microvascolare primitiva su *base genetica* (malattia primitiva microvascolare con disfunzione endoteliale che poi causa ipertensione o che si verifica in risposta alla ipertensione nei soggetti suscettibili).

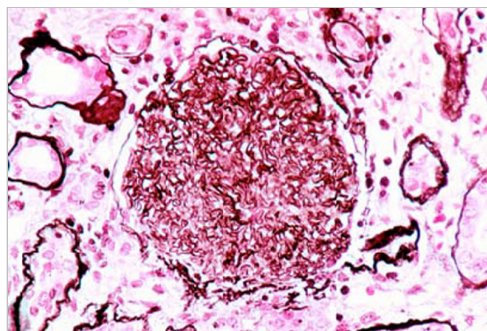


Figura 1. Sclerosi glomerulare globale di tipo solidificato. La matassa glomerulare è espansa, solidificata. Assente materiale collegene nello spazio di Bowman (colorazione argentea).

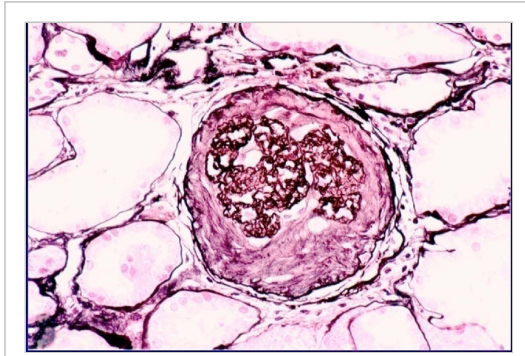


Figura 2.
Sclerosi glomerulare globale di tipo obsolescente. La matassa glomerulare è retratta al polo e lo spazio di Bowman è occupato da materiale collagene (colorazione argentica)

Altri studi isto-morfologici hanno confermato tali osservazioni [4] [5] [6] (full text) e evidenziato che anche in altre razze oltre a quella afro-americana, le lesioni vascolari di fibrosi miointimale o arteriosclerosi sono presenti in età più precoce o addirittura precedono l'insorgenza della ipertensione arteriosa, suggerendo un'accelerazione abnorme dei processi di invecchiamento [7] (full text) [8]. Infine studi isto-morfometrici hanno analizzato il numero dei glomeruli, il volume glomerulare medio, e la conseguente sclerosi glomerulare, confermando la diversità della loro relazione tra le due razze nei soggetti normali rispetto agli ipertesi [9] (full text) [10].

Numerose evidenze sperimentali supportano l'importanza della disfunzione autoregolatoria come meccanismo determinante della suscettibilità al danno ipertensivo: la risposta autoregolatoria è stato dimostrato essere diversa in alcuni individui rispetto ad altri, in alcune razze rispetto ad altre; diversi modelli animali evidenziano che la suscettibilità vascolare di tipo autoregolatorio ha una base genetica [11]. Sebbene ancora poco compreso, differenze genetiche o acquisite nella intrinseca struttura o funzione possono risultare in differenze nella severità del danno, espresse a qualsiasi grado di barotrauma determinato dalle variazioni pressorie.

Soggetti di origine africana, europea ed asiatica, possono sviluppare nefroangiosclerosi in un quadro clinico di ipertensione arteriosa. Il punto è "se e quanto frequentemente" la ipertensione arteriosa possa essere la causa primitiva, soprattutto alla luce dei recenti studi che hanno dimostrato una forte associazione tra alcune varianti geniche di MYH9 e APOL1 e alcune malattie renali negli Afro-Americani: la FSGS, la nefropatia-HIV correlata e la malattia renale associata a ipertensione arteriosa, storicamente attribuita a nefroangiosclerosi [12] [13] (full text) [14]. Le varianti genetiche (G1 e G2) di APOL1 sul cromosoma 22 sono comuni negli Afro-Americani, ma rare nei Caucasici e la presenza dei due alleli rischio è associata alla prevalenza di ESRD negli Afro-Americani, giustificando così il rischio eccessivo di nefropatia in questa razza.

Le caratteristiche della sclerosi glomerulare, segmentale e globale, nella nefroangiosclerosi ipertensiva e l'associazione negli Afro-Americani con le varianti geniche di APOL1 hanno fatto ripensare alla nefroangiosclerosi come facente parte dello spettro di malattie associate a APOL1-FSGS.

Queste nuove informazioni sull'APOL1 suggeriscono un nuovo modello in cui una malattia renale primitiva (FSGS) geneticamente influenzata negli individui con due alleli di rischio APOL1 e che si manifesta come arterioneftrosclerosi possa condurre alla ipertensione, anziché il contrario.

Ci sono però delle considerazioni da fare: non tutti i soggetti con i due alleli rischio sviluppano malattia renale cronica, ciò significa che altri fattori genetici e ambientali debbano svolgere un ruolo; circa un quarto degli Afro-Americani con nefroangiosclerosi ipertensiva ha due alleli APOL1 di rischio e la loro malattia è clinicamente più grave, ma i tre quarti non hanno il genotipo di rischio, visto che un allele non conferisce rischio aggiuntivo; ancora non sappiamo se c'è differenza isto-morfologica tra chi ha i due alleli di rischio e chi non ce li ha.

Il meccanismo con cui tali varianti alterino il metabolismo cellulare non è noto. APOL1 è una lipoproteina che è presente nel plasma associata a particelle HDL3 probabilmente coinvolta nel metabolismo del colesterolo. È comunque espressa nel rene, nelle cellule endoteliali arteriolari e mRNA codificante per APOL1 è espresso nei podociti umani a livello pedicellare [15] (full text). Verrebbe da speculare che APOL1 espresso nelle pareti arteriose possa svolgere un ruolo biologico, promuovendo arteriosclerosi.

La genetica della nefroangiosclerosi ha tradizionalmente riguardato anche quei geni candidati, studiati nell'ipertensione arteriosa, che codificano le proteine del sistema renina angiotensina aldosterone (RAS), i peptidi natriuretici, il sistema adrenergico.

Il sistema RAS propone una interessante serie di geni candidati per spiegare la suscettibilità al danno renale. Tutte le componenti del sistema RAS sono espresse in maniera rilevante nella organogenesi renale ed è dimostrato che questo sistema partecipi alla nefrogenesi, alla vascolarizzazione, allo sviluppo anatomico e funzionale del rene.

Il polimorfismo Insertion/Deletion (I/D) del gene dell'ACE, oppure il polimorfismo M235 T dell'angiotensinogeno, il M1166C dell' AT1R, e il T344 C dell'Aldosterone sintetasi sono alcune delle varianti geniche più frequentemente associate al danno renale da ipertensione [16].

L'allele D del gene dell'ACE sembra aumentare il rischio di nefroangiosclerosi indipendentemente dal controllo pressorio: uno studio [17] (full text) retrospettivo documentava una prevalenza maggiore del genotipo DD negli ipertesi con nefroangiosclerosi istologicamente accertata rispetto ai controlli ipertesi senza nefropatia. Questo risultato è stato replicato in una casistica italiana [18].

Il peptide natriuretico atriale (ANP) svolge un ruolo fondamentale nell'handling dei volumi e nella relazione con il sistema RAS. L'allele mutante A1 del polimorfismo 2238T del gene dell'ANP sembra essere meno frequente nei pazienti macroalbuminurici ipertesi. L'ipotesi funzionale è che questa variante riduca i livelli plasmatici di ANP e quindi riduca il danno renale causato dalla iperfiltrazione [19] (full text). Sempre più numerose segnalazioni indicano che sia l'ipertensione arteriosa che la microalbuminuria sono associate con varianti alleliche del pathway adrenergico, inclusi gli enzimi di sintesi delle catecolamine che i recettori [20] (full text) [21] (full text).

Nonostante la numerosità delle osservazioni, l'identificazione di geni di suscettibilità è scarsa, dal momento che alcune associazioni non sono riproducibili, o sono evidenti solo in alcuni gruppi di pazienti. Il sistema RAS svolge probabilmente il ruolo

più importante nel determinismo del danno renale da ipertensione arteriosa ma anche nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa stessa. Le evidenze scientifiche più forti riguardano il polimorfismo DD del gene dell'ACE. Relativamente agli altri polimorfismi, i risultati sono ancora discordanti.

Che le varianti geniche di APOL1 possano essere la causa primitiva della nefroangiosclerosi ipertensiva nella razza afro-americana rappresenta la novità più interessante degli ultimi anni in questo ambito.

Cosa succede negli Afro Americani che non hanno gli alleli rischio APOL1 o nei Caucasiche o negli Asiatici? Certamente l'ipertensione arteriosa svolge un ruolo e può essere causa di nefroangiosclerosi, ma è doveroso pensare che altri geni, fattori ambientali, l'età, l'obesità, l'infiammazione cronica, possano contribuire o essere determinanti.

Bibliografia

- [1] Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK et al. Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998 Dec;13(12):3084-90 (full text)
- [2] Marcantoni C, Fogo AB A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis. *Journal of nephrology* 2007 Sep-Oct;20(5):518-24
- [3] Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C et al. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney international* 2002 Jul;62(1):172-80 (full text)
- [4] Hill GS, Heudes D, Bariéty J et al. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney international* 2003 Mar;63(3):1027-36
- [5] Hill GS, Heudes D, Jacquot C et al. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney international* 2006 Mar;69(5):823-31
- [6] Hughson MD, Puelles VG, Hoy WE et al. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: the effect of race. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Jul;29(7):1399-409 (full text)
- [7] Tracy RE, Ishii T What is 'nephrosclerosis'? lessons from the US, Japan, and Mexico. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000 Sep;15(9):1357-66 (full text)
- [8] Tracy RE Renovasculopathies of hypertension and the rise of blood pressure with age in blacks and whites. *Seminars in nephrology* 1996 Mar;16(2):126-33
- [9] Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *The New England journal of medicine* 2003 Jan 9;348(2):101-8 (full text)
- [10] Pesce CM, Schmidt K, Fogo A et al. Glomerular size and the incidence of renal disease in African Americans and Caucasians. *J Nephrol* 1994; 7: 355-358.
- [11] Raij L End-organ susceptibility as a determinant of renal disease in hypertension. *Kidney international* 2003 Nov;64(5):1923-32
- [12] Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney international* 2009 Apr;75(7):736-45
- [13] Genovese G, Friedman DJ, Ross MD et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science (New York, N.Y.)* 2010 Aug 13;329(5993):841-5 (full text)
- [14] Genovese G, Tonna SJ, Knob AU et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney international* 2010 Oct;78(7):698-704
- [15] Madhavan SM, O'Toole JF, Konieczkowski M et al. APOL1 localization in normal kidney and nondiabetic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Nov;22(11):2119-28 (full text)
- [16] Fabris B, Bortoletto M, Candido R et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *Journal of hypertension* 2005 Feb;23(2):309-16
- [17] Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney international* 1998 Jun;53(6):1743-7 (full text)
- [18] Mallamaci F, Zuccalà A, Zoccali C et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme is associated with nephroangiosclerosis. *American journal of hypertension* 2000 Apr;13(4 Pt 1):433-7
- [19] Nannipieri M, Manganiello M, Pezzatini A et al. Polymorphisms in the hANP (human atrial natriuretic peptide) gene, albuminuria, and hypertension. *Hypertension* 2001 Jun;37(6):1416-22 (full text)
- [20] Salem RM, Cadman PE, Chen Y et al. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Mar;19(3):600-14 (full text)
- [21] Chen Y, Lipkowitz MS, Salem RM et al. Progression of chronic kidney disease: Adrenergic genetic influence on glomerular filtration rate decline in hypertensive nephrosclerosis. *American journal of nephrology* 2010;32(1):23-30 (full text)