

UN ALTRO TASSELLO NEL MOSAICO DELLA NEFRONOFTISI?

**Dr.ssa Mariarosa Arra**

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
27100 Pavia
✉ e-mail: m.arra@libero.it

La nefronoftisi (NPHP) condivide caratteristiche cliniche e anatomopatologiche con altre malattie cistiche del rene, da cui tuttavia differisce per le ridotte dimensioni renali e per la predominanza dei fenomeni fibrotici. Tutte le varianti di NPHP sinora descritte hanno in comune il caratteristico *pattern* istologico di un diffuso infiltrato cellulare, con presenza di fibrosi, disintegrazione della membrana basale tubulare, atrofia dei tubuli e formazione di cisti corticomidollari (1). Sebbene rara, la NPHP rappresenta la più frequente causa gene-

tica di insufficienza renale terminale in età pediatrica (10- 25% dei casi totali in Europa).

Fino ad oggi, utilizzando il clonaggio posizionale, sono state identificati 8 geni causali per questa condizione, denominati NPHP1-8, per alcuni dei quali è disponibile l'omologo murino transgenico. La loro identificazione ha aperto nuove prospettive per la diagnosi genetica molecolare di questa patologia. Le delezioni omozigoti del gene NPHP1 sono responsabili del 25% di tutti i casi di nefronoftisi, mentre mutazioni in altri geni sono state riscontrate in meno del 2% dei casi. I geni finora identificati codificano per le nefrocistine, proteine espresse nelle cilia primarie, nei corpi basali e nei centrosomi. Queste proteine sembrano essere coinvolte nella comunicazione intercellulare e in quella tra cellule e matrice, e delle mutazioni nei geni codificanti per le nefrocistine causano difetti nella comunicazione intercellulare. La caratterizzazione funzionale delle nefrocistine ha contribuito alla definizione del concetto di "ciliopatia": secondo cui i prodotti genici mutati nella malattia cistica renale sarebbero espressi nelle cilia primarie o nei centromeri delle cellule epiteliali renali. Le cilia primarie collegano stimoli meccanosensori, visivi e osmotici a meccanismi di controllo del ciclo cellulare e della polarità delle cellule epiteliali (2). Prendendo spunto dal modello murino *jck*, modello di malattia cistica renale in cui è stata descritta una mutazione omozigote *missense* (G448V) in una regione altamente conservata nel gene *Nek8* (2), Otto et al. (3), hanno effettuato uno *screening* mutazionale in 588 pazienti, identificando in tre di essi, tre mutazioni *missense* nel gene *Nek8*. Le *Neks* sono delle chinasi probabilmente responsabili della regolazione delle cilia e della progressione del ciclo cellulare. Come tutte le nefrocistine conosciute, anche *Nek8* si localizza nelle cilia primarie. Sulla base del fenotipo della mutazione *missense* di *Nek8* nel topo, del *knock-down* in *zebrafish* e della localizzazione ciliare della proteina, gli Autori hanno identificato *Nek8* come gene candidato per la NPHP umana, definendo in tal modo la NPHP9. Nonostante l'interesse dello studio, ci sono alcuni punti deboli. Il modello murino *jck* in questione è stato descritto come modello di PKD e non di NPHP. Il *knock-down* di *Nek8* in *zebrafish* porta alla formazione di cisti pronefriche (gli oligonucleotidi antisense utilizzati bloccano completamente l'espressione di *Nek8*) (4). Inoltre, l'analisi funzionale *in vitro* dei mutanti per *Nek8* dà luogo a cellule allargate e multinucleate (3). Secondo gli Autori, la localizzazione ciliare di *Nek8* sarebbe cruciale per una corretta segnalazione degli stimoli e potrebbe influenzare dei *pathways* a valle come la progressione del ciclo cellulare. Delle tre mutazioni *missense* riportate, una sola è in omozigosi e questa sarebbe l'unica ad avere un ruolo patogenetico visto che la NPHP è una malattia autosomica recessiva. Tra l'altro questa mutazione è l'unica che dà luogo ad un cambiamento aminoacidico con caratteristiche polari differenti. Inoltre, uno dei due pazienti con la mutazione in eterozigosi presentava anche una delezione all'interno del gene NPHP5 che già da sola potrebbe spiegare la presenza della malattia. Infine solo per il paziente con mutazione in omozigosi (figlio di genitori consanguinei) è stata eseguita una biopsia renale che ha confermato la diagnosi di NPHP. Sarebbe opportuno produrre un modello *knock-out* per chiarire i dubbi generati dal lavoro e il ruolo preciso del gene *Nek8*. Se effettivamente le mutazioni in *Nek8* sono causa molto rara di NPHP9, la mutazione di questo gene spiegherebbe solo una piccolissima percentuale di tutti i casi di NPHP di cui non si è chiarita ancora la base genetica. Ma darebbe ancora più forza alla teoria delle malattie cistiche renali come "ciliopatie". Identificare la nefronoftisi come "ciliopatia", spiegherebbe peraltro il coinvolgimento di più organi nella NPHP, come la fibrosi epatica, la retinite pigmentosa, l'atassia, il *situs viscerum inversus* e il ritardo mentale (2).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Attanasio M, Uhlenhaut NH, Sousa VH, et al. Loss of GLIS2 causes nephronophthisis in humans and mice by increased apoptosis and fibrosis. *Nat Genet* 2007; 39: 1018-24.
2. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1855-71.
3. Otto EA, Trapp ML, Schultheiss UT, Helou J, Quarmby LM, Hildebrandt F. *NEK8* mutations affect ciliary and centrosomal localization and may cause nephronophthisis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 587-92.
4. Liu S, Lu W, Obara T, et al. A defect in a novel *Nek*-family kinase causes cystic kidney disease in the mouse and in zebrafish. *Development* 2002; 129: 5839-46.