

GENETICA E NOSOGRAFIA DELLE MALATTIE RENALI CISTICHE

Claudia Izzi¹, Laura Sottini¹, Nadia Dallera², Mariano Capistrano¹, Paolo Foini¹, Francesco Scolari^{1,2}

¹Seconda Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia, Presidio di Montichiari, Brescia

²Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Brescia

Genetics and nosological classification of renal cystic diseases

Renal cystic diseases are the major group of inherited renal disorders in humans and a leading cause of end-stage renal disease. Dominant and recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD, respectively) account for most of the clinical conditions. However, nephronophthisis (NPHP), medullary cystic kidney disease (MCKD), and dominant glomerulocystic kidney disease (GCKD) still have a relevant clinical impact, particularly in children. The discovery that the proteins that are defective in ADPKD and ARPKD localize to the primary cilium and the recognition of the role of this organelle in cystogenesis have led to the term "ciliopathies." In the last decade, the list of ciliopathies has continued to grow. Analysis of the protein products of the nine NPHP genes (NPHP 1-9) evinced a strong relation between ciliary function and pathogenesis of NPHP. The oral-facial-digital syndrome (OFD) type 1, characterized by congenital malformations and cystic kidney disease, was found to result from mutations in the OFD1 gene, which encodes a protein located to the primary cilium.

Parallel to these advances, mutations in UMOD, the gene encoding uromodulin, were identified in pedigrees with MCKD2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant GCKD. In all these disorders, uromodulin was found to be accumulating in intracellular aggregates, suggesting a common pathogenesis.

Taken together, these findings suggest the need for the separation of renal cystic diseases due to UMOD mutations (uromodulin-associated diseases) from renal cystic diseases related to mutation of genes encoding for proteins expressed in the primary cilium (ciliopathies).

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Nephronophthisis, Autosomal dominant polycystic kidney disease, Autosomal recessive polycystic kidney disease, Tuberos scleros complex, Oral-digital-facial syndrome type 1, Uromodulin

PAROLE CHIAVE:

Nefronoftisi, Rene policistico autosomico dominante, Rene policistico autosomico recessivo, Sclerosi tuberosa, Sindrome orodigitofaciale tipo 1, Uromodulina

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Scolari
Seconda Divisione di Nefrologia e Dialisi
A.O. Spedali Civili di Brescia,
Presidio di Montichiari
Via Ciotti 154
25018 Montichiari (BS)
e-mail: scolari@med.unibs.it

INTRODUZIONE

Le malattie cistiche renali sono patologie ereditarie renali frequenti nell'uomo e rappresentano una causa importante di insufficienza renale cronica terminale. La classificazione tradizionale suddivideva le patologie cistiche renali sulla base della modalità di trasmissione in autosomiche dominanti, autosomiche recessive e X-linked. Al gruppo delle malattie a trasmissione autosomica dominante appartengono: il rene policistico autosomico dominante (ADPKD: *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*); il complesso della Sclerosi Tuberosa (TSC); la malattia cistica della midollare (MCKD). Forme recessive sono invece il rene policistico autosomico infantile (ARPKD: *Autosomal Recessive*

Polycystic Kidney Disease) e la Nefronoftisi (NPHP). La sindrome oro-faciale-digitale di tipo 1 (OFD-1) è invece una malattia X-linked.

L'identificazione dei geni responsabili di queste malattie e lo studio del loro prodotto proteico, hanno permesso di far luce sui processi patogenetici alla base della formazione delle cisti e di proporre una nuova classificazione in relazione al difetto genetico associato: malattie del complesso ciliare primitivo e malattie uromodulina-associate (1, 2).

Il ciglio primario è un organello cellulare circondato da una membrana contigua a quella plasmatica. Tipicamente le ciglia si estendono per diversi micrometri dalla porzione apicale cellulare e sono ancorati ai microtubuli tramite il corpo basale. Le ciglia sono

organuli altamente conservati in vari eucarioti e vertebrati. Le ciglia primarie non mobili sono costituite da uno scheletro di 9 coppie di microtubuli che scorrono per tutta la lunghezza dell'assonema, mentre le ciglia mobili possiedono un'ulteriore coppia centrale di microtubuli. Fino a pochi anni orsono, il ciglio primario era considerato essere una struttura vestigiale. Dati sempre più consistenti sostengono che la funzione del ciglio primario sia di tipo sensitivo. Nei tubuli renali, tale organulo è deputato al rilevamento del flusso luminale e alla trasduzione del segnale extracellulare attraverso l'orletto a spazzola e varie *pathways* intracellulari (1).

Mutazioni nei geni codificanti la struttura delle ciglia primarie sono associate a malattie renali. Al primo gruppo appartengono: le malattie cistiche renali secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine che localizzano sul ciglio primario sono: ADPKD, ARPKD, NPHP, OFD-1. Le tubulo-interstiziopatie ereditarie dominanti associate alla presenza di cisti quali la MCKD sono invece classificate come malattie uromodulina-associate perché secondarie a mutazioni a carico del gene che codifica per la proteina uromodulina, alias proteina di Tamm-Horsfall (2).

ADPKD

L'ADPKD è la malattia genetica ereditaria più frequente al mondo con un'incidenza di circa 1 su 400-1000 nati vivi a seconda delle regioni geografiche. È una malattia sistemica caratterizzata da cisti renali bilaterali che si accompagnano ad altre manifestazioni extra-renali: cisti epatiche, cisti pancreatiche, aneurismi intracranici. Il 50% circa degli affetti da ADPKD sviluppa insufficienza renale cronica terminale entro i 60 anni di età. La diagnosi di malattia è essenzialmente ecografica. Il rene policistico è caratterizzato da progressivo sviluppo di cisti contenenti liquido che conduce verso lo stadio terminale dell'insufficienza renale. Entrambe le proteine coinvolte nell'ADPKD, policistina 1 e policistina 2, sono localizzate nel ciglio primario e sono necessarie nella trasduzione del segnale del flusso del lume tubulare. La malattia si trasmette con modalità autosomica dominante; questo significa che i soggetti affetti hanno una probabilità del 50% trasmettere la malattia ai figli ad ogni concepimento. L'ADPKD è geneticamente eterogeneo; sono noti due geni responsabili della malattia, il PKD1 localizzato sul cromosoma 16 e il PKD2 localizzato sul cromosoma 4. L'85% dei pazienti ha mutazioni nel gene PKD1 e il restante 15% mutazioni nel gene PKD2. Nel 90% dei casi è presente una storia familiare di malattia; nel 10% si tratta di mutazioni "de novo". Esiste una correlazione genotipo-fenotipo soprattutto legata ai due



Fig. 1 - Angiofibromi faciali in corso di sclerosi tuberosa.

loci. Gli affetti con mutazione nel gene PKD1 hanno un quadro clinico più severo della malattia e raggiungono l'insufficienza renale terminale nella quinta-sesta decade; il decorso clinico correlato a mutazioni del gene PKD2 è invece più lieve e sia la diagnosi che l'insufficienza renale terminale vengono raggiunte circa 20 anni dopo. Lo studio genetico è da eseguire in presenza di casi senza familiarità, fenotipo clinico non tipico, donazione da vivente da parte di familiari in giovane età. I due geni PKD1 e PKD2 codificano per due proteine, policistina 1 e policistina 2 espresse negli epitelii di diversi tessuti incluso l'epitelio tubulare renale. Nella cellula tubulare queste due proteine si localizzano nel complesso ciliare primitivo caratterizzato da un ciglio singolo immobile che origina da uno dei due centrioli e che protrude nel lume tubulare con probabile funzione di meccanolettore. Il processo che sottende la cistogenesi, in particolare i rapporti tra i geni PKD1 e PKD2 mutati e il difetto di funzione-struttura delle ciglia, non è ancora chiaro. L'ipotesi prevalente è che la cisti origini da cellule tubulari in cui si aggiunge alla mutazione germinale una mutazione somatica *random* sull'allele normale, secondo un meccanismo analogo a quello proposto da "Knudson" per il retinoblastoma ("*two hit hypothesis*") (3-8).

TSC

La Sclerosi Tuberosa è una malattia ereditaria autosomica dominante, con un'incidenza di 1/10000 nati, caratterizzata da lesioni amartomatose che coinvolgono diversi organi: cute (macchie ipomelanotiche, angiofibromi faciali, placche fibrose sulla fronte e sul cuoio capelluto, fibromi ungueali); sistema nervoso centrale (tuberi corticali, noduli subependimali); rene (angiomiolipomi e cisti); cuore (rabdomiomi); polmoni (leiomiangiomas). I tumori del sistema nervoso centrale sono la principale causa di morbilità e mortalità; la patologia renale era in pas-



Fig. 2 - Fenotipo cistico renale in corso di sindrome da geni contigui PKD-TSC.

sato la seconda causa di morte. La TSC è una malattia geneticamente eterogenea. Due geni sono stati identificati come responsabili della malattia: TSC1, localizzato sul cromosoma 9q34 e TSC2 localizzato sul cromosoma 16p13.3. Questi due geni sono geni oncosoppressori e codificano rispettivamente per le proteine amartina e tuberina. Nel 20% dei pazienti non si riesce ad identificare mutazioni in nessuno dei due geni; probabilmente questo è dovuto alla presenza di una quota di soggetti con mosaicismo somatico cioè soggetti che presentano la mutazione solo in alcuni tessuti. Il gene TSC1 è responsabile circa del 27% dei casi, mentre il restante 73% dei casi con mutazione nota riconosce difetti nel gene TSC2. I due terzi dei pazienti affetti da TSC hanno mutazioni "de novo" quindi sono classificati come forme sporadiche. Nel restante 30% circa dei casi è riconoscibile una storia familiare. La modalità di trasmissione della malattia è autosomica dominante. Non è possibile però predire il fenotipo, perché a parità di mutazione esiste una grande variabilità del fenotipo; anche all'interno della stessa famiglia possono essere presenti quadri clinici di entità diverse. Il fattore più importante nel determinare la variabilità fenotipica è il meccanismo patogenetico della malattia. Infatti, nonostante la malattia sia a trasmissione autosomica dominante, il meccanismo cellulare è autosomico recessivo. Essendo i due geni responsabili della malattia degli oncosoppressori, questi seguono la "two hit hypothesis", secondo cui è necessaria oltre alla mutazione germinale una seconda mutazione somatica che avviene in modo *random*. Studi di correlazione genotipo-fenotipo hanno mostrato che gli affetti con mutazioni nel gene TSC2 hanno un fenotipo più grave rispetto ai soggetti con mutazioni in TSC1. Nell'80% degli affetti è possibile identificare una lesione renale entro i 10 anni di vita; più frequentemente si tratta di angiomiolipomi

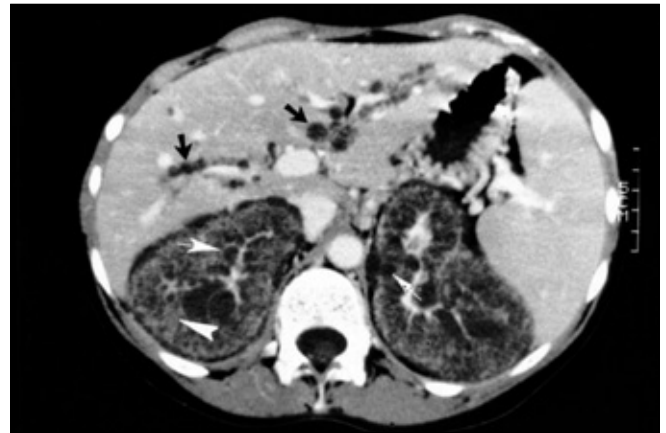


Fig. 3 - Fenotipo cistico renale in corso di sindrome OFD-1.

(70% dei casi), cisti (20-30%), oncocitomi (amartomi adenomatosi benigni) (<1%), carcinomi a cellule renali (<1%). Brook-Carter ha descritto la sindrome da geni contigui TSC2-PKD1, caratterizzata da delezione così ampia da comprendere i due geni TSC2 e PKD1, localizzati sullo stesso cromosoma, adiacenti uno all'altro. Il riscontro di insufficienza renale cronica terminale è raro nei pazienti con TSC; in presenza di precoce insufficienza renale terminale è sempre indicato escludere una sindrome da geni contigui. La sindrome da geni contigui TSC-PKD1 è usualmente documentata in soggetti pediatrici; sono stati però descritti pochi casi di delezione di entrambi i geni anche in pazienti adulti che presentavano segni di entrambe le patologie (Figg. 1-3) (9-12).

ARPKD

L'ARPKD, un tempo definito rene policistico infantile, è una malattia ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata da cisti renali bilaterali e fibrosi epatica congenita. Il gene responsabile della malattia è localizzato sul braccio corto del cromosoma 6 in posizione p21.1. Si tratta di malattia rara, che colpisce 1/40000 bambini/anno. L'esordio della malattia è prevalentemente perinatale con reni aumentati di volume ed iperecogeni. Alla nascita il 45% degli affetti ha anomalie epatiche caratterizzate da epatomegalia, dilatazione dei dotti biliari e aumentata iperecogenicità all'esame ecografico. Nella maggior parte dei neonati è presente ipoplasia polmonare dovuta ad immaturità secondaria all'*oligo-anidramnios* durante la vita fetale. Circa il 30% dei neonati muore di insufficienza respiratoria, e più del 50% degli affetti progredisce in insufficienza renale terminale nella prima decade di vita. In una percentuale minore di casi l'esordio della malattia è nell'infanzia con una

predominanza dei segni clinici correlati alla fibrosi epatica congenita: epatosplenomegalia, ipertensione portale e ipersplenismo. I reni sono aumentati di volume con profilo renale conservato, le cisti sono piccole e numerose; istologicamente sono presenti numerose dilatazioni cistiche ad orientamento radiale che originano dai tubuli collettori. La funzione epatica è conservata. L'ecografia evidenzia una dilatazione dei dotti biliari, fegato disomogeneo e segni di ipertensione portale. Alla biopsia epatica si evidenzia disgenesia dei dotti biliari e una proliferazione dei dotti biliari dilatati e fibrosi negli spazi portali. La malattia è a trasmissione autosomica recessiva; questo significa che una coppia di genitori, portatori sani della malattia, ha ad ogni concepimento il 25% di probabilità di avere un figlio affetto, il 50% di probabilità di avere un figlio portatore sano e il 25% di probabilità di avere un figlio sano. Un soggetto affetto ha invece una probabilità dello 0.7% di avere un figlio affetto; questo dipende dalla probabilità che ha il partner di essere portatore sano della stessa malattia (la frequenza nella popolazione dei portatori sani è di circa 1 su 70). Attualmente è disponibile la diagnosi molecolare di malattia; lo *screening* mutazionale viene eseguito mediante DHPLC e successivo sequenziamento; con tale tecnica si ha una *detection rate* del 75%. Questo significa che non sempre è possibile riconoscere entrambe le mutazioni malattia nell'affetto; la bassa *detection rate* sembra sia dovuta alla complessità e grandezza del gene PKHD1 (67 esoni), alla mancanza di *hot spot* mutazionali e alla presenza di mutazioni private uniche per ogni famiglia. Esiste una correlazione genotipo-fenotipo che dipende dal tipo di mutazione: quando sono presenti due mutazioni che danno origine ad uno *stop codon* quindi ad una proteina trunca, il fenotipo è severo con morte perinatale. Le mutazioni missenso determinano invece un fenotipo meno severo con sopravvivenza oltre l'anno di vita. Non sembrano esserci invece correlazioni tra la mutazione e il fenotipo predominante renale o epatico (13, 14).

NPHP

Fino a pochi anni fa quando si parlava di malattie ereditarie cistiche tubulo-interstiziali si faceva riferimento al complesso NPHP-MCKD, che raggruppava forme recessive ad esordio infantile e forme dominanti tipiche dell'adulto. Le due malattie condividono caratteristiche clinico-istologiche quali la presenza di poliuria e polidipsia, urine isostenuriche, anemia e progressione all'insufficienza renale cronica terminale. Dal punto di vista istologico sono accomunate da atrofia tubulare, fibrosi interstiziale, dilatazioni cisti-

che, ispessimento della membrana basale tubulare PAS+. Macroscopicamente sono caratterizzate da cisti alla giunzione cortico-midollare. Tuttavia, le due malattie presentano anche caratteristiche distintive: modalità di trasmissione, autosomica dominante per la MCKD e autosomica recessiva per la NPHP; età di esordio della insufficienza renale cronica terminale, quarta-quinta decade nella MCKD e seconda decade nella NPHP; infine, coinvolgimento extrarenale, caratterizzato nella MCKD da iperuricemia, e da retinite pigmentosa nella NPH. All'inizio degli anni '90, la genetica molecolare ha rivoluzionato il concetto di complesso NPHP/MCKD come entità unica. Lo studio di famiglie con NPHP ha portato all'identificazione del locus sul cromosoma 2 associato alla forma giovanile recessiva della malattia (Antignac, 1993). Qualche anno più tardi Stavrou (1998) ha dimostrato in una grande famiglia cipriota con MCKD associata ad iperuricemia assenza di allelismo con la NPHP, suggerendo che si trattava di due malattie diverse. Nello stesso periodo è stato mappato un primo locus per la MCKD sul cromosoma 1; successivamente, un secondo locus è stato mappato in un'altra grande famiglia Italiana con MCKD ed iperuricemia sul cromosoma 16. Questi dati molecolari chiarivano che NPHP e MCKD erano due malattie con diverso *background* genetico. Ulteriori studi di genetica molecolare su famiglie affette da NPHP hanno permesso di identificare 9 forme di NPHP dovute a mutazioni in 9 diversi geni-malattia, clinicamente eterogenee per età di esordio e manifestazioni extrarenali. In seguito, gli studi sulle proteine coinvolte nella NPHP (nefrocistine) hanno mostrato che queste proteine localizzavano nel complesso ciliare primitivo, analogamente a quelle coinvolte in altre malattie cistiche renali (ADPKD, ARPKD), sottolineando ulteriormente la correlazione tra cilia e cistogenesi (15, 16).

OFD-1

La OFD-1 è una rara malattia genetica con una prevalenza di circa di 1 ogni 250000 nati vivi, caratterizzata da dismorfismi facciali (bozze frontali prominenti, asimmetria facciale, ipertelorismo, radice del naso piatta, milia sul viso), anomalie del cavo orale (pseudoschisi del labbro superiore, palatoschisi, schisi linguale, palato ogivale, frenuli linguali soprannumerari e anomalie dentarie) e delle dita (sindattilia, brachidattilia, clinodattilia, polidattilia). Queste caratteristiche sono comuni a più sindromi denominate orofacio-digitali, che si differenziano per le modalità di trasmissione e per presenza di ulteriori manifestazioni cliniche. La OFD-1 è caratterizzata da coinvolgimento cerebrale e renale. Nel 40% dei pazienti è presente

ritardo mentale, solitamente moderato, che si associa a malformazioni del sistema nervoso centrale come idrocefalo, anomalie cerebellari, porencefalia e agenesia del corpo calloso. Nel 50% casi è presente un coinvolgimento renale: i reni sono ingranditi e caratterizzati da cisti diffuse di piccole e medie dimensioni (di origine tubulare ma soprattutto glomerulare) che non alterano il profilo renale. Le cisti renali compaiono tardivamente e la diagnosi di OFD-1 viene spesso posta quando la funzione renale è già compromessa. In alcuni pazienti sono state descritte anche cisti epatiche e pancreatiche.

Il gene responsabile della malattia è il gene *OFD-1* localizzato sul cromosoma X in posizione p22, ed è formato da 23 esoni. Sono state descritte numerose mutazioni del gene che determinano la sintesi di una proteina tronca; gli esoni coinvolti sono solitamente gli esoni 3, 11, 13 e 16. Il risultato della mutazione è una perdita di funzione della proteina. Essendo il gene localizzato in una regione cromosomica esclusa dal processo di inattivazione del cromosoma X, l'ipotesi patogenetica è che la proteina tronca possa interagire con la proteina *wild-type*, determinando un effetto dominante-negativo. La *detection rate* dell'analisi mutazionale riportata da alcuni Autori è del 50-67%. Nel 75% dei casi si tratta di pazienti con forme sporadiche dovute a mutazioni "de novo" cioè non presenti in famiglia. La malattia si presenta prevalentemente nelle femmine ed è letale ancora in utero nei maschi. La malattia riconosce, infatti, una modalità di trasmissione *X-linked* dominante. Nelle famiglie con OFD-1 si osservano in generazioni successive femmine affette con figlie femmine affette, figlie sane o figli maschi sani; è frequente il riscontro di poliabortività.

La diagnosi molecolare pre e post-natale della malattia è disponibile solo per ricerca. Nei casi di malattia familiare è possibile una diagnosi ecografia prenatale della malattia quando il feto presenta gravi anomalie cerebrali o labiopalatoschisi; le anomalie renali non sono state descritte di rado in epoca fetale. Recentemente è stato dimostrato che anche la proteina codificata dal gene *OFD1* è localizzata nella struttura ciliare primitiva in particolare nel centrosoma, confermando il ruolo cruciale di questa struttura nella patogenesi delle cisti renali (17-21).

MCKD

La MCKD è caratterizzata dalla presenza di nefropatia tubulo interstiziale cronica, da modalità di trasmissione autosomica dominante e dal riscontro in una minoranza di casi di iperuricemia e gotta.

Oltre ai due loci mappati sul cromosoma 1q21 (MCKD1) e sul cromosoma 16p12 (MCKD2) è stato

mappato un terzo *locus*, sempre sul cromosoma 1 (1q41). Studi successivi al *mapping* sul cromosoma 16 della MCKD2, alcuni Autori hanno mappato nella stessa regione cromosomica un'altra malattia tubulo-interstiziale: la nefropatia iperuricemica familiare giovanile (FJHN) caratterizzata da alterata capacità di concentrazione urinaria; poliuria e polidipsia; ridotta frazione di escrezione di acido urico con iperuricemia e gotta; progressione all'insufficienza renale; fibrosi tubulo-interstiziale alla microscopia ottica; raramente riscontro di cisti renali. Per decenni è stata considerata una malattia diversa dalla MCKD per l'età di esordio più precoce e per la rarità delle cisti alla giunzione cortico-midollare. Il riscontro di due loci così vicini per queste due malattie ha fatto ipotizzare che i due geni responsabili fossero molto vicini sullo stesso cromosoma oppure che lo stesso gene fosse responsabile di entrambe le malattie. La risposta al quesito, se si trattasse o meno di forme alleliche della stessa malattia, è stata data da Hart nel 2002, che ha identificato mutazioni nel gene *UMOD*, che codifica per la proteina uromodulina, sia in famiglie con fenotipo clinico di MCKD con iperuricemia che di FJHN. MCKD di tipo 2 e FJHN sono pertanto malattie alleliche causate da mutazioni nel gene *UMOD* che codifica per l'uromodulina. Anche alcuni rari casi di glomerulocisti, associati ad iperuricemia e danno interstiziale, possono essere secondarie a mutazioni di uromodulina, come evidenziato dal Consorzio Italiano MCKD.

L'uromodulina è la proteina più abbondante presente nelle urine umane in condizioni fisiologiche (50-100 milligrammi/die). Si trova nelle urine sotto forma di polimero ad alto peso molecolare ed è espressa esclusivamente dalle cellule epiteliali del tratto ascendente spesso (TAL) dell'ansa di Henle e dalle cellule epiteliali del tubulo convoluto distale (DCT), localizzata prevalentemente sulla membrana cellulare apicale. È stata avanzata l'ipotesi che l'uromodulina svolga un ruolo nel trasporto di sali a livello di TAL e DCT, e sia importante per l'impermeabilità all'acqua del TAL, processo cruciale per la concentrazione delle urine. Ulteriori funzioni biologiche di uromodulina sono la protezione dell'urotelio dalle infezioni e la prevenzione della formazione di calcoli.

Studi recenti di biologia hanno studiato i meccanismi con cui l'uromodulina mutata possa determinare le manifestazioni clinico-istologiche di MCKD2/FJHN. Questi studi hanno suggerito che la mutazione determina un *misfolding* della proteina che ne rallenta il *trafficking* intracellulare, causando un accumulo all'interno della cellula; resta da chiarire il meccanismo che determina il danno cronico tubulo interstiziale. In conclusione, MCKD2, FJHN e GCKD (glomerulocisti) con iperuricemia presentano caratteristiche cliniche

sovrapponibili, lo stesso gene-malattia (UMOD) e la stessa anomalia funzionale, ovvero un ritardo nel trasporto di uromodulina in membrana. Questo permette di riunire queste patologie considerate fino ad oggi distinte, in un unico gruppo definito "malattie uromodulina-associate" (22-28).

RIASSUNTO

L'identificazione dei geni responsabili delle malattie cistiche renali permette oggi di proporre una nuova classificazione, secondaria al difetto genetico associato: le malattie del Primary Cilium e le malattie uromodulina associate. Al primo gruppo appartengono il Rene Policistico dominante (ADPKD), associato a mutazioni in due geni - PKD1 e PKD2 - localizzati rispettivamente sul cromosoma 16p13.3 e 4q21.23, rispettivamente; il rene policistico autosomico recessivo (ARPKD), il cui gene causale - PKHD1 - è localizzato sul cromosoma 6p21, caratterizzato da cisti renali bilaterali e fibrosi epatica congenita; la Nefronoftisi (NPHP), di cui ad oggi sono stati identificati 9 diversi geni responsabili di

varie forme (NPH1-NPH9) di tubulo-interstiziopatie associate a varie manifestazioni extrarenali; la sindrome Oro-Digito-Faciale tipo 1 (OFD-1), rara malattia legata al cromosoma X e letale nei maschi dovuta a mutazioni del gene CXORF5, in cui sono diagnostiche le anomalie orali e digitali. Al secondo gruppo delle uromodulinopatie appartengono le tubulo-interstiziopatie ereditarie associate alla presenza di cisti: la Malattia Cistica della Midollare di tipo 2 (MCKD2); la Nefropatia Iperuricemica familiare giovanile (FJHN); la variante di Glomerulocisti (GCKD) autosomica dominante con iperuricemia. In queste forme, mutazioni nel gene UMOD, che codifica per uromodulina (alias proteina di Tamm-Horsfall), sono responsabili della malattia renale. La patogenesi di queste malattie è oggetto di studio: evidenze recenti suggeriscono che il meccanismo patogenetico sia secondario ad un accumulo intracitoplasmatico della proteina mutata, dovuto ad alterato trafficking intracellulare della stessa.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Watnick T, Germino F. From cilia to cyst. *Nat Genet* 2003; 34: 355-6.
2. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 987-99.
3. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994; 77: 881-94.
4. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-42.
5. Harris PC, Torres VE. Understanding pathogenic mechanisms in polycystic kidney disease provides clues for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 456-63.
6. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 40-55.
7. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1230-7.
8. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003; 361: 2196-201.
9. Gomez MR. Criteria for diagnosis. In: Gomez MR, ed. *Tuberous sclerosis*. 2nd edn. Raven Press, New York: 1988; 9-20, 66: 792-6.
10. Khan AG, Melman A, Bank N. Renal involvement in neurocutaneous syndromes. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1411-7.
11. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994; 8: 328-32.
12. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 843-51.
13. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111: 1072-80.
14. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30: 259-69.
15. Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, et al. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat Genet* 1993; 3: 342-5.
16. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1855-71.
17. Ferrante MI, Giorgio G, Feather SA, et al. Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 569-76.
18. Scolari F, Valzorio B, Carli O, et al. Oral-facial-digital syndrome type 1 coexisting with polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol* 1997; 122: 58-60.

19. Gorlin RJ, Psaume J. Orodigitofacial dysostosis--a new syndrome. A study of 22 cases. *J Pediatr* 1962; 61: 520-30.
20. Donnai D, Kerzin-Storarr L, Harris R. Familial orofacioidigital syndrome type I presenting as adult polycystic kidney disease. *J Med Genet* 1987; 24: 84-7.
21. Connacher AA, Forsyth CC, Stewart WK. Orofaciodigital syndrome type I associated with polycystic kidneys and agenesis of the corpus callosum. *J Med Genet* 1987; 24: 116-8.
22. Scolari F, Ghiggeri GM, Casari G, et al. Autosomal dominant medullary cystic disease: a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2536-46.
23. Chrtodoulou K, Tsinngis M, Stavrou C, et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7 (5): 905-11.
24. Scolari F, Puzzer D, Amoroso A, et al. Identification of a new locus for medullary cystic disease, on chromosome 16p12. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1655-60. Scolari F, Ghiggeri GM, Casari G, et al. Autosomal dominant medullary cystic disease: a disorder with variable clinical pictures and exclusion of linkage with the NPH1 locus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2536-46.
25. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39 (12): 882-92.
26. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science* 1987; 236: 83-8.
27. Rampoldi L, Caridi G, Santon D, et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3369-84.
28. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (6): 987-99.