

Caracterización clínica y molecular de pacientes con anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario del origen genético

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL

Leire Madariaga Domínguez

CENTRO

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces-Bizkaia

RESUMEN: Las anomalías congénitas (malformaciones en determinados órganos del cuerpo con las que una persona nace) del riñón y de la vía urinaria afectan aproximadamente a 6 de cada 1000 embarazos y son la causa más frecuente de insuficiencia renal en niños y adultos jóvenes. Un porcentaje considerable de casos (hasta un 20%) se pueden explicar por algún tipo de alteración genética. Algunas están muy estudiadas y bien descritas, pero probablemente hay muchas otras que aún no se conocen bien. El avance en las técnicas genéticas permite descubrir las alteraciones genéticas que dan lugar a malformaciones renales en algunos pacientes, para así poder realizar un seguimiento y tratamiento personalizado. Esto permite además realizar un consejo genético familiar en caso de que se desee un nuevo embarazo. Es decir, permite plantear a una familia que ya ha tenido un hijo con una anomalía congénita de este tipo, saber qué probabilidades tiene de tener un segundo hijo con la misma patología y si es posible averiguar antes de que se produzca el nacimiento de este segundo hijo si va a desarrollar la enfermedad, pudiendo tomar decisiones como la interrupción del embarazo en determinados casos graves o iniciar precozmente seguimiento y tratamiento.

RESULTADOS OBTENIDOS:

- **DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA DE LA AFECTACIÓN NEFROUROLÓGICA EN ANOMALÍAS GENÉTICAS DE TIPO “COPY NUMBER VARIATION”:** En total se han incluido 175 pacientes con una alteración genética descrita como “*copy number variation*” o variación del número de copias genéticas. Estas son alteraciones genéticas frecuentes, que implican que una parte de material genético que incluye varios genes se borra o se copia más veces de lo habitual (deleción o duplicación, respectivamente). Estas alteraciones frecuentemente causan malformaciones renales y de vías urinarias. Estos pacientes tenían 0-16 años siendo la media 9 años (± 4.3 DE), de las cuales el 55% varones y el 45% mujeres. Un 70% (123) tenía al menos una ecografía renal realizada, siendo normal en el 70.7% (87) y presentando el 29% (36) alguna malformación renal o de vías urinarias. El 36% de los que tenían estas malformaciones se diagnosticaron antes del nacimiento, el 11% en el primer mes tras el nacimiento, y el 47% posteriormente. En los diagnosticados con más de 1 mes, la edad media al diagnóstico fue 2.5 años (± 3.5 DE). De los que tenían malformación renal o de vía urinaria, el 65% presentaba algún grado de insuficiencia renal. La localización más frecuente de la anomalía genética es en el brazo largo del cromosoma 22, seguida del brazo largo del cromosoma 17 y del brazo corto del cromosoma 4. Del total (175), el 78% presentaba afectación neurológica (mayoritariamente algún grado de retraso del desarrollo o discapacidad intelectual) y el 60% presentaba rasgos faciales dismórficos. Estas prevalencias se mantienen si analizamos por separado aquellos que tienen afectación nefrourológica.
- **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL RIÑÓN Y DEL TRACTO URINARIO:** Se ha realizado el estudio molecular mediante secuenciación masiva con un panel de genes relacionados con anomalías renales congénitas de 103 pacientes (fetos, niños y adultos) que tenían malformaciones del riñón y vías urinarias de ambos lados, o asociadas a otras anomalías fuera de los riñones, o que fueran familiares (familia de 1er grado con la misma enfermedad). De ellos, en 9 pacientes se han encontrado alteraciones en genes que pueden ser la causa de su malformación. Por otro lado, se estudiaron mediante secuenciación de exoma, una técnica genética más avanzada y global, aquellos pacientes que claramente podían tener una alteración genética, en los que no se había encontrado nada en el estudio inicial. Se hallaron alteraciones genéticas causales en dos de los siete pacientes estudiados mediante exoma. Se ha obtenido, de esta manera, un diagnóstico genético confirmatorio global del 10.7%, con variantes patogénicas en los genes HNF1B, NPHP1, OFD1, PKD1, PKHD1, PMM2, SALL1, SEC6A1, SIX5 y TTC21B. También se han detectado algunas variantes de significado incierto que, aunque son definidas según los software predictores y según los criterios del *American College of Medical Genetics* como probablemente patogénicas, no han podido ser clasificadas como tal por los estudios de segregación no concluyentes. Estas serían las denominadas “hot” VOUS, aquellas altamente sospechosas de patogenicidad, pero sin poder, con los datos actuales, interpretarlas como tal. Entre ellas encontramos variantes en los genes PAX2, SRGAP1 y CHD1L.

CONCLUSIONES:

- Los pacientes con malformaciones renales y de vías urinarias de origen genético tienen con mayor frecuencia alteraciones bilaterales y, en un porcentaje elevado, anomalías en otros órganos y asociación familiar.
- El avance en las técnicas genéticas posibilita la determinación de la etiología de los trastornos hereditarios raros y el diagnóstico de nuevas entidades, permitiendo el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, facilitando el consejo genético familiar y permitiendo seleccionar donantes adecuados en el caso de los trasplantes de donante vivo.
- Para ampliar la tasa diagnóstica consideramos que el siguiente paso sería realizar el estudio genético de estos pacientes mediante exoma o genoma completo, empleando el sistema HPO (*Human Phenotype Ontology*), lo que permitiría una aproximación más individualizada y personalizada a cada paciente.
- Debemos tener en cuenta que existen otros mecanismos, como los factores ambientales, que pueden influir en el desarrollo de estas patologías. Aumentar el conocimiento acerca de estos mecanismos podría ayudarnos a mejorar la interpretación de aquellas variantes denominadas “hot VOUS”.

Publicación en revistas:

1. Enfermedad asociada a delección completa del gen HNF1B: caracterización fenotípica centrada en la patología psiquiátrica y del neurodesarrollo. Autores: Beatriz Redondo Navarro, Javier Lumbreras y Leire Madariaga. <https://analesnefrologiapediatrica.com/wp-content/uploads/2022/11/An.-nefrol.-pediatr.-2022-1.5-141-147.pdf>
2. Alteraciones moleculares y ambientales implicadas en el desarrollo de las anomalías renales congénitas. Autores: Sara Gómez Conde, Alejandro García Castaño, Leire Madariaga. <https://analesnefrologiapediatrica.com/wp-content/uploads/2022/11/An.-nefrol.-pediatr.-2022-1.5-132-140.pdf>

Publicaciones en congresos:

1. Fenotipo clínico y alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con delección de gen HNF1B. Beatriz Redondo Navarro. 45 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, A Coruña, 25-28/05/2022
2. Fenotipo clínico y alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con delección de gen HNF1B. Beatriz Redondo Navarro. 52 Congreso Nacional de la Asociación Española de Nefrología, Granada 12-14/11/2022
3. Descripción fenotípica de la afectación nefrourológica en anomalías genéticas de tipo “copy number variation”. Marta García Alonso. 47 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, Bilbao, 22-25/05/2024
4. Caracterización clínica y molecular de una cohorte de pacientes con anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario. Sara Gómez Conde. 47 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, Bilbao, 22-25/05/2024
5. Phenotypic Description of Nephrourological Involvement in Genetic Copy Number Variation (CNV) Anomalies. Marta García Alonso. 56th ESPN Congress, Valencia, 23-27/09/2024
6. “Clinical and molecular characterization of a cohort of patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract”, ”, 56th ESPN (European Society of Pediatric Nephrology) Meeting, Valencia, septiembre 2024.

Ponencias:

1. Displasia renal de origen genético. 17 jornada de la Asociación AIRG-E, 17/2/2022

ENTIDAD DE PACIENTES QUE APOYA EL PROYECTO



Asociación para la
información y la investigación
de las enfermedades renales
genéticas