

DUE NUOVE MUTAZIONI DEL GENE *UMOD* RESPONSABILI DI INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE IDENTIFICATE PER LA PRIMA VOLTA IN DUE GRANDI AGGREGATI FAMILIARI AFFERENTI AD UN CENTRO TRAPIANTI ITALIANO

Oggetto: Identificazione di malattia rara eredo-familiare responsabile di insufficienza renale terminale in due grandi famiglie entrambe provenienti dal Veneto con numerosi membri in dialisi/trapianto o con insufficienza renale, in presenza di varianti genetiche della sequenza del gene *UMOD* non descritte in precedenza.

E' con grande piacere che si comunica di aver identificato un tipo di malattia renale eredo-familiare responsabile della evoluzione verso l'insufficienza renale terminale che necessita la dialisi e/o il trapianto attraverso il riscontro di mutazioni genetiche mai descritte prima in due grandi aggregazioni di famiglie che comprendono più di 150 membri attualmente residenti nella Provincia di Novara, ma con nucleo originale proveniente, per entrambi gli aggregati familiari, da aree limitrofe del litorale ed entroterra Veneto.

Si tratta di patologia appartenente alla entità nosografica nota come complesso di "Malattia cistica della midollare /nefropatia uricemica giovanile familiare /nefronoftisi/ malattia glomerulocistica", caratterizzata dal quadro fenotipico di nefriti tubulo-interstiziali spesso associate ad incapacità di concentrare le urine ed iperuricemia/gotta da ridotta escrezione di acido urico. Tale spettro fenotipico è riconducibile a due loci che mappano su cromosomi diversi :1q21 (*MCKD1*) e 16p12 (*MCKP2*) dove si trova il gene *UMOD* che codifica per l'Uromodulina, proteina prodotta principalmente nel tratto ascendente dell'ansa di Henle, che costituisce la componente più importante delle proteine urinarie in condizioni fisiologiche.

Sono note modificazioni del gene *UMOD* che modificano la struttura terziaria della proteina e causano un ritardo del suo trasferimento alla membrana plasmatica e quindi un suo accumulo a livello del reticolo endoplasmatico, correlate alla comparsa delle entità nosografiche sopra definite, ma la peculiarità della attuale scoperta risiede nel fatto che nell'ambito di queste due aggregazioni di famiglie si è osservata la presenza di due diverse mutazioni del gene *UMOD* mai descritte prima : *c.263G>A, che comporta a livello proteico la sostituzione dell'aminoacido Glicina in posizione 88 con acido aspartico (p.Gly88Asp)*, e *c.115G>A, che comporta a livello proteico la sostituzione dell'aminoacido Treonina con Alanina in posizione 39 (p.Ala39Thr) in eterozigosi*. Tali mutazioni, risultata assenti negli individui controllo, si ritengono causative in quanto inseriscono un aminoacido con caratteristiche fisico-chimiche diverse in una posizione evolutivamente conservata in un dominio della Uromodulina importante per la sua funzione.

Nel primo aggregato familiare (Fig 1), composto da 101 membri, di cui 80 attualmente viventi, 33 componenti hanno effettuato lo studio genetico. Sono risultati portatori in eterozigosi della mutazione pG88D 17 soggetti. Il 76 % di essi (13) risulta affetto da patologia renale: in particolare 9 soggetti (7 della 3^a generazione e 2 della 4^a) hanno avuto necessità di dialisi cronica con successivo trapianto in 3 casi, e 4 (2 della 3^a generazione e 2 della 4^a) presentano attualmente un'insufficienza renale cronica rispettivamente di grado lieve (1), moderato (2) e severo. In particolare nella 3^a generazione tutti i 9 soggetti mutati sono affetti da patologia renale, 7 soggetti hanno infatti avuto necessità di dialisi cronica e 2 soggetti, che risultano nella VII e VIII decade, presentano un'insufficienza renale di grado moderato; nella 4^a generazione tra i 7 soggetti mutati 2 hanno avuto necessità dialitica e 2, che risultano nella V e VI decade, presentano un'insufficienza renale rispettivamente di grado severo e lieve. I 4 soggetti che presentano invece una funzione renale conservata appartengono alla 4^a e 5^a generazione e al momento dello studio risultano nella III (1), IV (1) e V (2) decade di età. In 4 su 17 soggetti mutati sono state documentate ecograficamente cisti cortico-midollari. Le comorbidità erano rappresentate dall'ipertensione

arteriosa in 12 soggetti, patologia cardiovascolare in 6 soggetti e diabete mellito in 3 soggetti. Infine nessuno dei 17 soggetti aveva una storia di gotta.

Il secondo aggregato familiare (Fig 2) è stato successivamente individuato mediante uno screening genetico progettato dall'Istituto di Genetica Medica dell'Ospedale San Luigi di Orbassano (Prof. De Marchi). Il protocollo prevedeva l'esecuzione dell'analisi genetica di UMOD nei soggetti in lista d'attesa per trapianto renale in Piemonte, con una diagnosi di nefropatia di base di nrd, utilizzando i campioni ematici conservati nella sieroteca presente presso il centro regionale di coordinamento dei trapianti.

In particolare la mutazione **c.115G>A**, non nota fino ad allora, determinante nella proteina la sostituzione in posizione 39 di un'alanina con una treonina (**p.A39T**), è stata identificata in un paziente seguito presso il nostro Centro Trapianti. Tale mutazione veniva ipotizzata come responsabile della nefropatia presente nel probando. Si procedeva quindi alla raccolta di informazioni anamnestiche nei familiari con costruzione dell'albero genealogico e all'analisi genetica di UMOD in tutti i membri della famiglia disponibili, previa consulenza genetica e consenso informato.

Si trattava di un grande aggregato familiare originario della zona litorale veneta (Caorle) comprendente complessivamente 45 membri appartenenti a 4 generazioni, dei quali 39 attualmente viventi. 6 membri della famiglia hanno avuto una nefropatia che li ha portati alla dialisi cronica, e 3 di loro sono stati successivamente sottoposti a trapianto renale. Infine, 1 membro aveva al momento un'insufficienza renale cronica senza necessità dialitica. La patologia renale interessava quindi 7 soggetti (15.5 %) e sembrava colpire prevalentemente il sesso femminile (5 pazienti di sesso femminile, 2 pazienti di sesso maschile).

Lo screening genetico per la mutazione p.A39T è stato eseguito in 18 soggetti appartenenti alla 2^a, 3^a e 4^a generazione, di cui tutti attualmente viventi.

Sono risultati portatori in eterozigosi della mutazione p.A39T 9 soggetti. Il 44 % (4) di essi risulta affetto da patologia renale e appartengono tutti alla 2^a generazione: in particolare 3 soggetti hanno avuto necessità di dialisi cronica all'età di 57, 67 e 69 anni, con successivo trapianto, e 1 presenta attualmente un'insufficienza renale cronica di grado moderato, con diagnosi biotipica di glomerulonefrite a depositi di IgA, severa nefroangiosclerosi e danno tubulo-interstiziale. I 5 soggetti con funzione renale conservata appartengono alla 3^a e 4^a generazione, e al momento dello studio risultano nella III (1), V (1) e VI (3) decade di età. In 3 soggetti mutati sono state documentate ecograficamente cisti cortico-midollari, tra i quali la paziente con diagnosi biotipica di glomerulonefrite da IgA, in 3 soggetti sono state escluse e nei restanti 3 il dato non è noto. Le comorbidità erano rappresentate da ipertensione arteriosa in tutti i 4 pazienti con nefropatia, diabete mellito tipo II in 1 soggetto con funzione renale conservata e intolleranza glucidica in 1 paziente affetto da patologia renale. Infine nessuno dei 9 soggetti aveva una storia di gotta.

Si tratta di risultati di grande rilievo dal punto di vista scientifico e clinico, epidemiologico e socio-sanitario per le evidenti implicanze cliniche dal punto di vista della diagnosi precoce e possibilità di prevenzione della progressione della malattia nei portatori della mutazione, ottenuto grazie allo sforzo congiunto di discipline diverse, che coniugano l'osservazione Clinica con gli studi Genetic, in questo caso rappresentato dalla Genetica afferente alla facoltà Universitaria del S. Luigi Orbassano.

Collaborazioni interdisciplinari di questo genere sono foriere di importanti sviluppi futuri dal punto di vista sia delle conoscenze teoriche che della prevenzione di malattie croniche evolutive e testimoniano l'indispensabilità di una stretta collaborazione con le strutture di genetica presenti nel nostro Ateneo e di una struttura di Genetica Medica che operi in stretta collaborazione con molte specialità cliniche che nel futuro saranno sempre più orientate in questo senso.

Prof Piero Stratta
Direttore SCU Nefrologia e Trapianto Renale

FIG 1

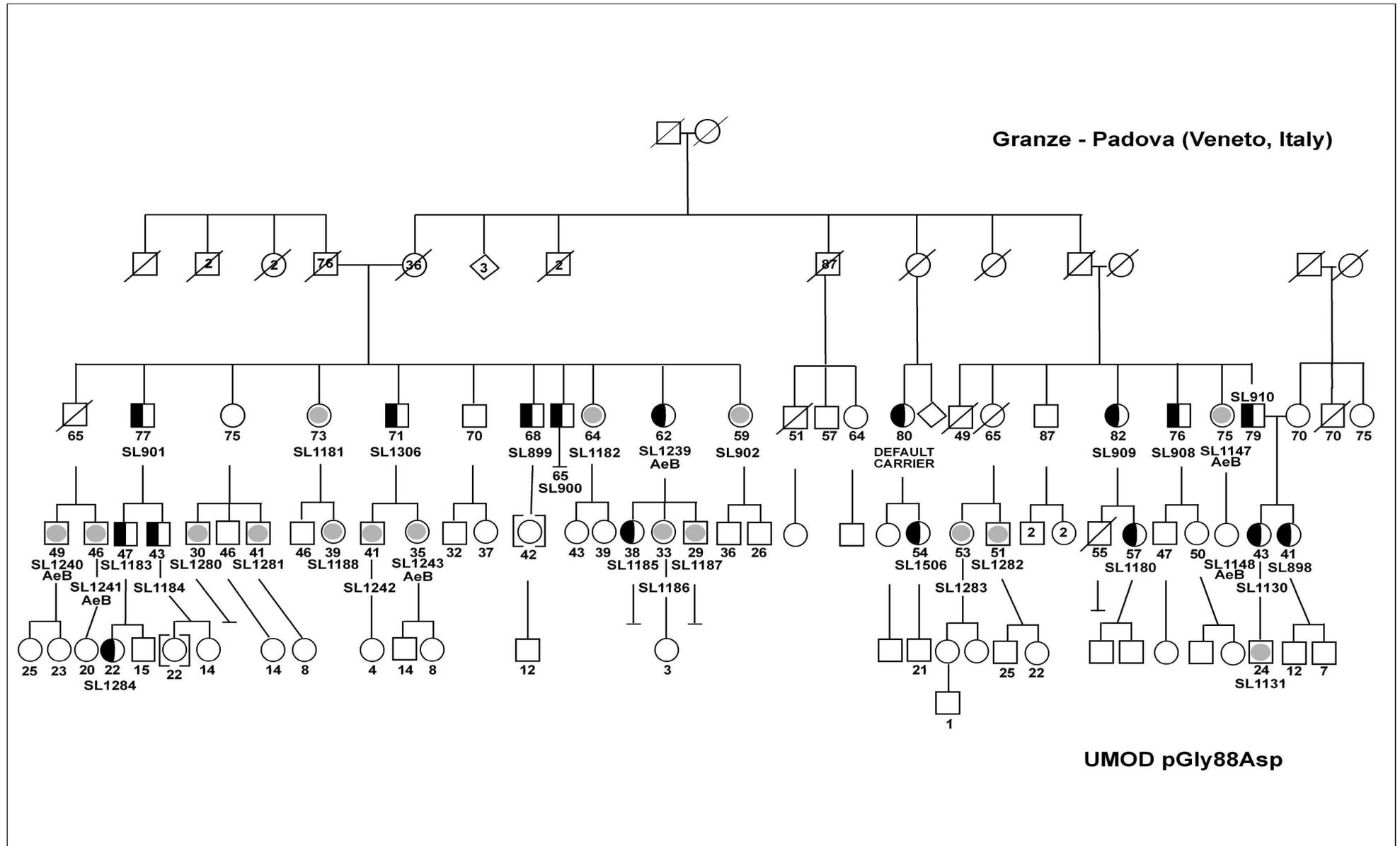


Fig.2

