

# Basi genetiche delle uropatie malformative e della displasia renale

C. Oppezzo<sup>1</sup>, V. Barberis<sup>2</sup>, A. Edefonti<sup>1</sup>, D. Cusi<sup>1,3</sup>, G. Marra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dialisi e Nefrologia Pediatrica, Clinica De Marchi, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

<sup>2</sup> Università degli Studi di Milano, 1° Scuola di Specializzazione in Pediatria, Clinica De Marchi, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

<sup>3</sup> Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

## Riassunto

La frequente associazione tra uropatie malformative e displasia renale, definita CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract), potrebbe originare da un'unica alterazione dei processi che regolano lo sviluppo embriologico dell'apparato uropoietico, controllati geneticamente. La frequente familiarità di queste condizioni e la loro maggiore incidenza e gravità nei soggetti di sesso maschile rappresentano ulteriori evidenze di una loro origine genetica. Studi di *linkage*, eseguiti su famiglie con reflusso vescicoureterale e altre uropatie hanno evidenziato un'estrema eterogeneità delle mutazioni riscontrate e nello stesso tempo, un'importante variabilità fenotipica e clinica nell'ambito di una stessa mutazione.

Alcune malformazioni urologiche possono far parte di quadri sindromici complessi il cui studio ha permesso di avanzare nelle conoscenze delle basi molecolari delle malformazioni singole. Tra le prime citiamo la sindrome rene-coloboma, caratterizzata dall'associazione tra coloboma del nervo ottico e reflusso vescicoureterale (RVU), secondaria a mutazione del gene PAX2, che rientra nel complesso dei geni PAX. Tra le mutazioni responsabili di uropatie isolate, sono state indagate possibili associazioni tra alcuni antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA, cromosoma 6) con idronefrosi e RVU familiare e mutazioni interessanti un locus sul cromosoma 1.

Infine, la maggiore frequenza e gravità mostrata clinicamente dal sesso maschile, potrebbe essere indicativa di un fenomeno di *linkage-disequilibrium* o di una trasmissione X-linked di alcune uropatie. Ad esempio la delezione del gene che codifica per il recettore di tipo 2 dell'angiotensina II, sito sul cromosoma X, è stata studiata in alcuni modelli animali, ma non completamente confermata nell'uomo.

Anche i polimorfismi del gene ACE sono associati ad una maggiore incidenza di reni ipodisplastici congeniti oltre che essere responsabili di una particolare suscettibilità al danno renale da RVU.

*PAROLE CHIAVE: Mutazioni genetiche, Uropatie malformative, Displasia renale*

## Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

*The wide association between urinary tract malformations and dysplastic kidneys, known as CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract), could be caused by a single disorder of the embryonic development of the kidney and urinary tract. These complex patterns of development are under genetic control. A positive family history strongly suggests a genetic origin of these conditions. Linkage studies show an extreme genetic heterogeneity and an important phenotypic and clinic variability of the same mutation.*

*Some urinary tract malformations have been investigated in the context of clinical syndromes. The renal-coloboma syndrome is an autosomal dominant human disease, secondary to mutation of the PAX2 transcription factor, characterized by optic nerve coloboma, renal anomalies and vesicoureteral reflux. However, most of the urinary tract anomalies can occur in isolation. Studies have shown the association of hereditary hydronephrosis with HLA antigens on chromosome 6*

*and the association of VUR with the mutations in a locus of chromosome 1. The higher frequency and severity of some uropathies in the male gender may be explained by a linkage-disequilibrium phenomenon or a X-linked transmission pattern. For example, the mutations in the AGTR2 gene on chromosome X were observed in animal models but not yet confirmed in human subjects. Finally, the ACE gene polymorphism is associated with a higher incidence of congenital hypodysplastic kidneys and represents a significant risk factor for the development of progressive renal damage. (G Ital Nefrol 2003; 20: 120-6)*

**KEY WORDS:** *Gene mutations, Congenital renal and urinary tract anomalies, Renal dysplasia*