

Nefronoptisis: el problema está en los cilios

La nefronoptisis es una enfermedad renal hereditaria que progresa a una insuficiencia renal terminal, siendo la causa genética más frecuente de iniciar tratamiento renal sustitutivo en las tres primeras décadas de la vida. Se caracteriza por falta de concentración de la orina, poliuria y anemia. En la ecografía los riñones están disminuidos de tamaño y es característico encontrar pequeños quistes entre la corteza y la médula renal, que se observan más claramente en la biopsia renal. En el 10 % de los casos existe afectación en otros órganos: destacando el ojo (retinitis pigmentaria), hígado (fibrosis hepática), cerebro (retardo mental, ataxia cerebelosa) y huesos (alteraciones en los extremos de las falanges con forma de cono). Ante estos datos nos surgen algunas dudas: ¿por qué

se desarrollan quistes renales en ésta y en otras nefropatías hereditarias?, ¿por qué si es una enfermedad renal pueden aparecer alteraciones en más órganos no relacionados con el riñón?

Se han descrito mutaciones en nueve genes (llamados NPHP) que se alteran en la nefronoptisis, originando diferentes subtipos de la enfermedad como la aparición de enfermedad renal terminal en la infancia, juvenil o adolescencia. Estos genes NPHP codifican unas proteínas llamadas nefrocistinas, que se localizan en el cuerpo basal de los cilios de las células del túbulo renal. La mutación más frecuente se da en el 21% de los casos, sobre el gen NPHP-1 que codifica una proteína alterada: la nefrocistina tipo 1.⁽¹⁾

Las últimas investigaciones han demostrado que la patología de la nefronoptisis reside en los cilios, debido a la alteración de las nefrocistinas que forman parte de su estructura. Los cilios son unas prolongaciones digitales de la membrana que se localizan en el extremo de algunas células. Están formados por un cuerpo basal o centriolo, a partir del que se ensamblan una serie de proteínas, que a modo de ladrillos se disponen en largas hileras de nueve parejas constituyendo un cilindro. Toda esta compleja estructura forma un cilio.

Cuando se produce la división celular o mitosis, los dos centriolos (que son unas organelas que se encuentran en todas las células) emigran a cada extremo de la célula formando unos filamentos que sir-

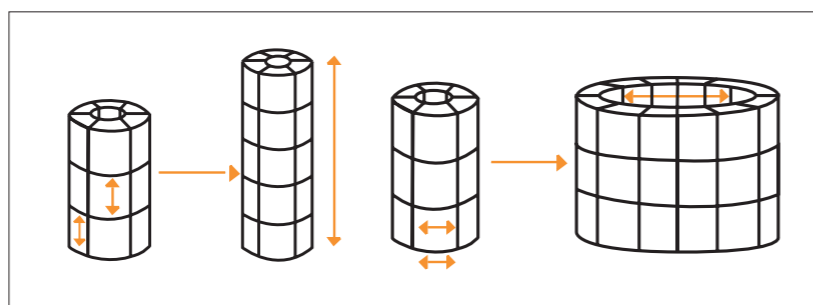
ven de guía, como los raíles de un tren, para dividir dos células hijas a partir de una célula madre. Después se forman los cilios, para ello el centriolo constituye el cuerpo basal y desde él se sintetiza el cilio, que es envuelto por la membrana.

Gracias a este proceso aparece la polaridad celular, es decir, como la célula no sabe orientarse en el espacio, se establecen dos polos: el polo basal donde está el núcleo en contacto con la membrana basal y el polo apical donde están los cilios en contacto con el flujo de orina. Los cilios, en este caso, cumplen una función de brújula indicando a la célula su situación espacial y cómo dividirse siguiendo su eje longitudinal, para que el túbulo renal siga creciendo de forma alargada y conservando, por tanto, su forma tubular.

La nefronoptisis es una enfermedad renal hereditaria que progresa a una insuficiencia renal terminal, siendo la causa genética más frecuente de iniciar tratamiento renal sustitutivo en las tres primeras décadas de la vida

Se abre, por fin, un nuevo enfoque de la enfermedad, gracias al cual se están investigando nuevos tratamientos que actúen en la base del problema: el cilio.

En la nefronoptosis se alteran las nefrocistinas, que condicionan un cilio patológico. La célula se desorienta y no sabe en qué dirección tiene que dividirse. Como consecuencia las células del túbulo renal no crecen siguiendo un eje longitudinal sino que pierden su arquitectura alargada y comienzan a crecer en sentido transversal, dilatando el túbulo y formando un quiste renal, como sucede en otras enfermedades renales hereditarias⁽²⁾. Para entender mejor este concepto se representa el siguiente dibujo:

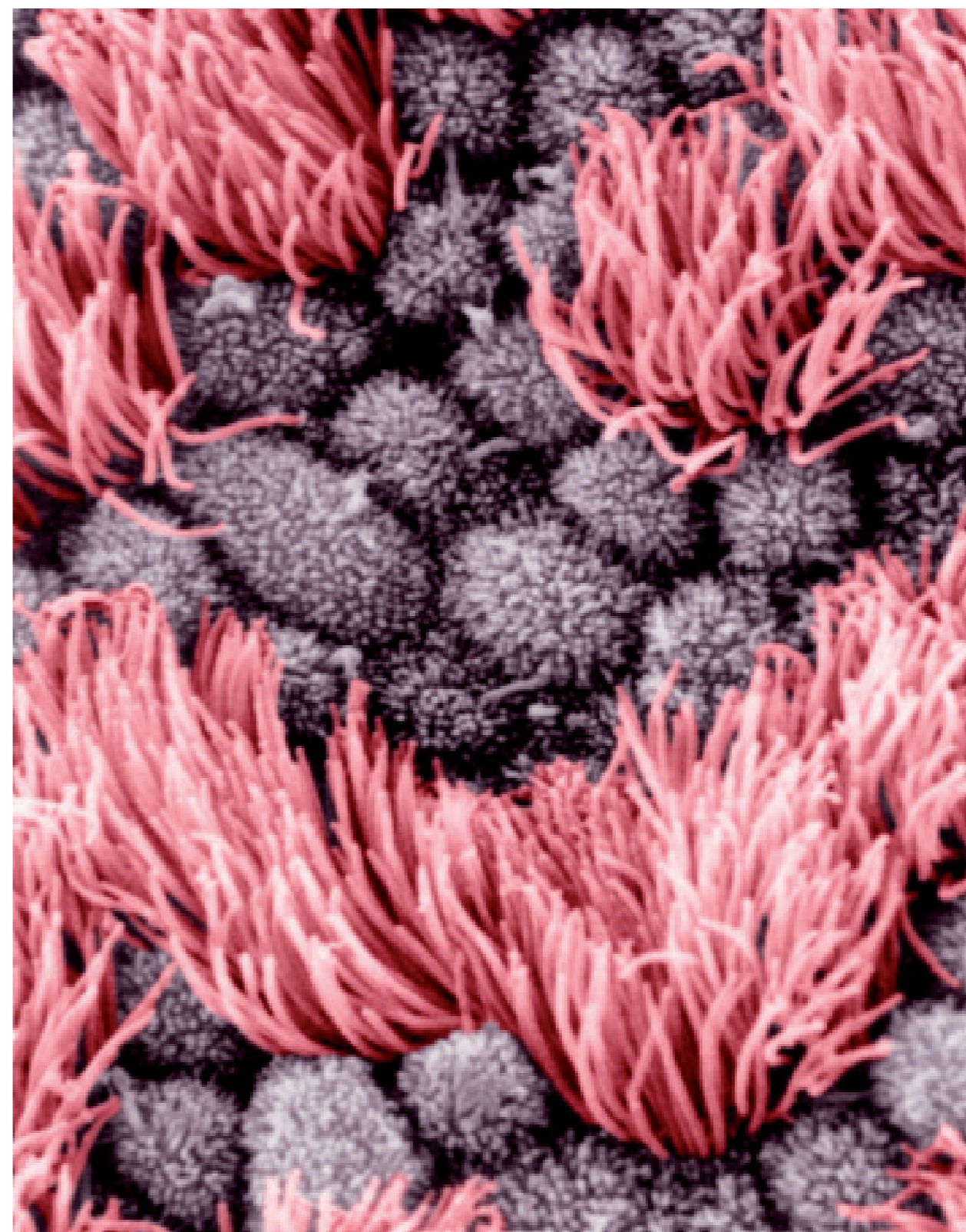


La afectación de otros órganos se debe a que en éstos también existen células con cilios. Otra de las funciones de los cilios es informar a la célula de los estímulos del ex-

terior, sirviendo como receptores. Por ejemplo en la retina existen unos cilios en los fotorreceptores que se activan con la luz y nos permiten la visión. Cuando la mutación aparece en el gen NPHP-5 se altera la nefrocistina tipo 5 que se localiza en el riñón y en los cilios de los fotorreceptores, dando lugar a enfermedad renal terminal y retinitis pigmentaria que puede evolucionar a la ceguera.

Durante los últimos años gracias al mayor conocimiento de la enfermedad y sus mecanismos patogénicos, como se detallan en un artículo de revisión de la nefronoptosis en la revista Journal American Society of Nephrology, se están realizando importantes avances. Nos ha permitido cambiar el concepto de una enfermedad que se caracterizaba por atrofia renal con un diagnóstico por biopsia renal, por el de una enfermedad multiorgánica debida a una alteración de los cilios debido al diagnóstico genético. Se

abre, por fin, un nuevo enfoque de la enfermedad gracias al cual se están investigando nuevos tratamientos que actúen en la base del problema: el cilio.



En la fotografía: Cilio

BIBLIOGRAFÍA:

1. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. Eur J Hum Genet. 2009 Apr;17(4):406-16.
2. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. J Am Soc Nephrol. 2009 Jan;20(1):23-35. Review of Lowe, with special reference to growth and renal function. N Engl J Med, 1991; 324: 1318-25.