

Nefrogenética: los genes, las enfermedades, los pacientes y sus familiares

Existe una gran variedad de enfermedades renales hereditarias que conforman un amplio campo dentro de la nefrología en el que se han sucedido muchos adelantos en las dos últimas décadas. Estas enfermedades afectan a niños y a adultos por igual y, en algunos casos, suelen diagnosticarse en la infancia, pero su etapa final no se desarrolla hasta la madurez. La enfermedad renal hereditaria más frecuente, la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), se presenta habitualmente en adultos, pero también existen algunos casos diagnosticados por nefrólogos pediátricos. Los nefrólogos de adultos, al igual que los dedicados a la pediatría, deberían recibir formación en nefrogenética, ya que

se ha demostrado que algunas de las denominadas «enfermedades pediátricas» (como el síndrome de Alagille, o las mutaciones del gen de la podocina o incluso de la nefrina), suelen tener una manifestación tardía que se asocia, en algunos casos, a genotipos atípicos.

La nefrogenética apareció en la década de 1980, cuando los avances en genética molecular se empezaron a aplicar a las enfermedades renales y se impulsó, de este modo, la investigación clínica de enfermedades renales hereditarias. Desde este momento, la cooperación entre los genetistas y los nefrólogos se hizo fundamental, no sólo para la investigación genética (una buena descripción del



fenotipo es el primer paso en los estudios moleculares), sino también para la asistencia clínica y el consejo genético. Los genetistas identifican el gen implicado, las mutaciones, el modo de transmisión y realizan del diagnóstico prenatal si los padres lo solicitan, pero los nefrólogos que conocen la historia de la enfermedad también suelen participar en este proceso, ya que algunos han recibido formación en genética molecular, así como también algunos genetistas se han especializado en nefrología. En el caso de los adolescentes, los nefrólogos de adultos y los pediátricos suelen trabajar conjuntamente para poder preparar lo mejor posible la transición de la medicina pediátrica a la de adultos.

Los avances en genética molecular han cambiado considerablemente la clasificación de las enfermedades renales glomerulares o quísticas hereditarias. **Además, se han identificado nuevas enfermedades con manifestaciones fenotípicas, que pueden ser muy heterogéneas, gracias al estudio de las mutaciones de ciertos genes, como el TCF2 o HNF1 β , lo que nos ha permitido perfeccionar la predicción del pronóstico renal y extrarrenal, así como el consejo genético.**

Ha sido durante las últimas décadas cuando el tratamiento de las enfermedades renales genéticas se ha convertido en una realidad. **En primer lugar, la**

Los avances en genética molecular han cambiado considerablemente la clasificación de las enfermedades renales glomerulares o quísticas hereditarias.

presión arterial, al igual que otras enfermedades renales, se ha conseguido controlar mediante el uso de nuevos medicamentos para la hipertensión, y el tratamiento endovascular ha beneficiado a los pacientes que presentan aneurismas intracraneales y de otros tipos, que suelen encontrarse en algunos pacientes con PQRAD. Además, es probable que el descenso de la proteinuria inducido por los inhibidores del sistema renina-angiotensina sea beneficioso en el síndrome de Alport y en otras enfermedades glomerulares en niños. **En segundo lugar, cabe señalar que los pacientes con enfermedades metabólicas acompañadas de afección renal han podido acceder a tratamientos específicos.** Por ejemplo, la administración de alopurinol previene la formación de cálculos y la acumulación intrarrenal de 2,8-dihidroxiadenina provocada por una deficiencia en la actividad de la adenina fosforribosiltransferasa (APRT). La cisteamina mejora (aunque no cura) los problemas de acumulación de cistina en los tejidos en casos de cistinosis y, por su parte, la biotecnología nos ha facilitado el uso de la proteína humana α -galactosidasa como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Fabry. **En ter-**

cer lugar, la fisiopatología de la formación y el desarrollo de quistes han sido objeto de importantes estudios. Se han analizado modelos de enfermedades renales quísticas en roedores, tanto espontáneas como inducidas genéticamente, de modo que se asemejen más a las enfermedades humanas. Se han identificado diferentes dianas terapéuticas y sus fármacos correspondientes se han probado en modelos animales y en ensayos clínicos. Los resultados de algunos de estos ensayos clínicos ya se han publicado, mientras que seguimos a la espera de otros. Las enfermedades renales quísticas hereditarias se suelen considerar enfermedades ciliares, pero hasta el momento no se han llevado a cabo estudios específicos sobre la anomalía ciliar primaria en humanos. Por último, el tratamiento con células madre, o incluso la terapia génica, se han probado en modelos animales de algunos tipos de enfermedades renales genéticas.

Además de tener en cuenta a los genetistas y a los nefrólogos, no debemos olvidarnos de un tercer factor que es muy importante: **el paciente y su familia, que son, en última instancia, las personas por y para las que estamos trabajando. Los pacientes deben**

El tratamiento con células madre, o incluso la terapia génica, se han probado en modelos animales de algunos tipos de enfermedades renales genéticas.

estar bien informados y a los familiares afectados les gusta compartir su experiencia y discutir con otros familiares afectados algunas cuestiones que pueden surgir durante las consultas genéticas o la interpretación de los ensayos clínicos. A los familiares también les gusta estar al corriente de los avances terapéuticos y colaborar en proyectos de investigación. Con este fin se crearon instituciones como la fundación de la poliquistosis renal en EE.UU. (Polycystic Kidney Disease Foundation) y la Asociación para la Información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas o AIRG en Francia (Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques). AIRG-España se unió a AIRG-Francia, AIRG-Bélgica y AIRG-Suiza, quienes han colaborado recientemente en la creación de un registro europeo y un estudio sobre la cistinosis y el síndrome de Alport, iniciativas de un grupo francés y un grupo alemán, respectivamente. La nefrogenética sin fronteras con nefrólogos, genetistas y familiares afectados europeos: un reto muy estimulante.

