

Introducción

La nefropatía familiar asociada a hiperuricemia (OMIM 162000) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la elevación de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Suele manifestarse inicialmente como una hiperuricemia juvenil con disminución de la excreción renal de ácido úrico y gota. Sin embargo en ocasiones la primera manifestación es directamente la insuficiencia renal.

El gen UMOD (OMIM 191845) se localiza en el cromosoma 16 (16p12.3) y codifica para la glicoproteína uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall (THP). La THP es la proteína más abundante de la vía urinaria y está implicada en varios procesos, aunque su función exacta se desconoce actualmente. Se sintetiza en las células más proximales del asa de Henle. Se ha descrito ampliamente que mutaciones en el gen UMOD constituyen la base genética de varias nefropatías, entre las que destaca la nefropatía asociada a hiperuricemia. La mayoría de las mutaciones patogénicas se concentran en el exón 4 de este gen.

Método

Caso clínico: familia con tres generaciones afectadas de nefropatía asociada a hiperuricemia.

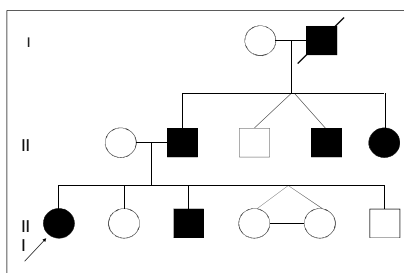


Figura 1. Árbol genealógico. El caso índice (flecha) es una mujer que presenta hiperuricemia e insuficiencia renal moderada. Tiene un hermano afecto, así como otro hermano y tres hermanas asintomáticas. Existen varios antecedentes de familiares afectados en la rama paterna.

Se realizó el estudio molecular mediante secuenciación de todas las regiones codificantes del gen UMOD en el caso índice y posteriormente en otros miembros de la familia.

Resultados

1) Estudio del caso índice: se detectaron los cambios G209C y V458L. Ninguno de éstos habían sido descritos previamente en la bibliografía, por lo que ambos se consideraron potencialmente patogénicos.

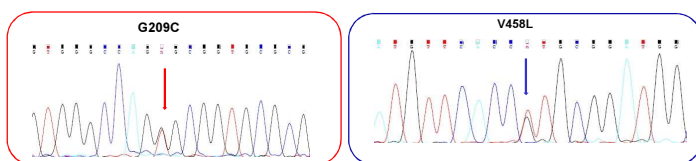


Figura 2. Cambios G209C y V458L detectados en el caso índice.

2) Valoración teórica de los cambios G209C y V458L: dado que inicialmente no se disponía de muestras de los familiares, se realizó una aproximación teórica a la patogenicidad de ambos cambios.

a) Tipo de herencia: ambos se encuentran en heterocigosis.

b) Localización de los cambios: ambos están localizados en regiones codificantes (exones 4 y 8 respectivamente).

c) Análisis de los cambios en población control: ninguno de los dos cambios se detectó en población control no afectada.

d) Tipo de aminoácido: el cambio G209C genera una sustitución de glicina (neutro, apolar e hidrófobo) por cisteína (neutro, polar e hidrófilo) lo que aumenta la probabilidad de alterar la funcionalidad de la proteína. El cambio V458L supone una sustitución de valina (neutro, apolar e hidrófobo) por leucina (mismas características).

e) Conservación de los codones entre diferentes especies: ambos codones se encuentran conservados en otras especies de mamíferos, lo que sugiere que podrían tener una importancia significativa en la función de la proteína.

f) Predicción de la estructura secundaria de la proteína. se ha realizado una predicción teórica de la estructura secundaria de la proteína mediante las aplicaciones informáticas "NetSurfP" y "PredictProtein". Se observó que la proteína portadora del cambio G209C tiene una estructura secundaria teórica que difiere más de la estructura nativa de la proteína que la portadora de la alteración V458L. Esto sugiere que el cambio G209C podría ser la base genética de la nefropatía.

ESTRUCTURA SECUNDARIA	(%) HÉLICE ALFA	(%) LÁMINA BETA	(%) "LOOP"
NATIVA	2,03	17,03	80,94
G209C	2,03	16,41	81,56
V458L	1,88	17,5	80,62

ACCESIBILIDAD AL SOLVENTE	(%) OCULTO	(%) EXPUESTO
NATIVA	64,06	35,94
G209C	63,91	36,09
V458L	64,06	35,94

Tablas 2 y 3. Resumen del análisis de la estructura secundaria y la accesibilidad al solvente.

3) Estudio familiar: posteriormente se pudo realizar un estudio familiar con el objetivo de comprobar el significado clínico de ambos cambios.

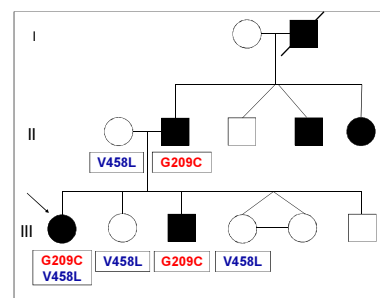


Figura 3. Árbol genealógico indicando el cambio detectado en cada individuo estudiado. Únicamente los individuos portadores del cambio G209C están afectados por la patología, mientras que los que sólo eran portadores del cambio V458L no presentan sintomatología. Este resultado confirma el carácter patológico del cambio G209C.

Conclusiones

La valoración teórica de la potencial patogenicidad de los cambios G209C y V458L así como el estudio familiar realizado permiten considerar que G209C es un cambio patológico y que V458L es un polimorfismo no patológico.