

31 DE OCTUBRE DE 2000

Común enfermedad renal tiene una base genética

Unos investigadores han localizado a un gen que causa la nefropatía de la inmunoglobulina A (IgAN, por sus siglas en inglés), una de las enfermedades más comunes del riñón. La IgAN, que no había sido reconocida previamente como un trastorno hereditario, afecta hasta a un uno por ciento de la población mundial y a 100.000 personas en los Estados Unidos. Al descubrir que el desarrollo de la IgAN es influenciado por un gen presente en el cromosoma 6, los científicos han abierto el camino para entender mejor la causa de la IgAN y la posibilidad de que tratamientos que apunten a la causa molecular de la IgAN, puedan prevenir algún día la falla renal en pacientes con el trastorno.

En un artículo de investigación publicado en el número de noviembre de 2000, de la revista *Nature Genetics*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Richard P. Lifton y sus colegas, publicaron que el análisis genético de 30 familias de los Estados Unidos e Italia indica que la IgAN es causada por un gen situado en el cromosoma 6. "Antes de este descubrimiento, la nefropatía de la IgA se conocía como la forma más común de glomerulonefritis mundial, pero sus causas eran desconocidas y se pensaba que eran muy diversas", dijo Lifton, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

"Hasta ahora existían pocas sospechas de que esta enfermedad tuviera una contribución importante de un único gen."

— **Richard P. Lifton**

Los signos de la enfermedad se revelan comúnmente por la presencia de sangre en la orina, que aparece luego de una infección de las vías respiratorias superiores o resfrío, dijo Lifton. A medida que progresa la enfermedad, los depósitos del anticuerpo IgA, o inmunoglobulina A, dañan los riñones. En última instancia, una fracción substancial de pacientes desarrolla falla renal y debe depender de tratamientos con diálisis o del trasplante renal para sobrevivir.

"Hasta ahora existían pocas sospechas de que esta enfermedad tuviera una contribución importante de un único gen. Sin embargo, se observó que la

enfermedad presenta una amplia variación en la incidencia en distintas partes del mundo. Por ejemplo, la enfermedad es infrecuente en algunos grupos étnicos, tales como afroamericanos, mientras que es muy común entre las personas del sudeste asiático. Esta variación étnica, así como los estudios que demostraban que la enfermedad se repite, a veces, dentro de las familias, sugirió que había una contribución genética a la enfermedad", dijo Lifton.

Lifton y Ali Gharavi de las Facultades de Medicina de Yale y del Monte Sinaí, formaron un equipo con investigadores clínicos que habían estudiado a familias con IgAN, los que incluyen a Francesco Scolari de Brescia, Italia, Paolo Schena de Bari, Italia, Bruce Julian de la Universidad de Alabama en Birmingham y Robert Wyatt de la Universidad de Tennessee. En la búsqueda de la causa genética de la IgAN, estudiaron a 24 familias en Italia y a seis en los Estados Unidos que tenían a muchos de sus miembros con la enfermedad. Dado que los depósitos de IgA son muestras obvias de la enfermedad, los investigadores buscaron, en primer lugar, las anomalías en los genes que gobiernan la síntesis, la modificación o la eliminación de IgA en los riñones. No encontraron ninguna evidencia de anomalías en esos genes.

"Así que decidimos seguir un enfoque menos parcial, y simplemente buscamos si había algunos sitios cromosómicos en el genoma humano que fueran heredados junto con la enfermedad, más a menudo de lo que se espera por azar", dijo Lifton. "Y encontramos evidencias muy fuertes de que un único gen en el cromosoma 6 interviene en la enfermedad, en cerca del 60 por ciento de las familias que estudiamos.

"Nuestro análisis indica una rara proporción de 400.000 a uno en favor de una relación entre este locus y la enfermedad en las familias afectadas. Esta es una evidencia asombrosamente fuerte para la relación", dijo Lifton. Hasta ahora los científicos han demostrado que una única área del cromosoma, una región llamada 6q22-23, está ligada con la enfermedad.

"Presumimos que este descubrimiento genético reflejará los efectos de un solo gen en el cromosoma 6", dijo. "No sabemos cuál es el gen, pero éste descubrimiento nos indica dónde buscar, y el gen que encontremos probablemente tendrá una función importante en el desarrollo de la nefropatía de la IgA", dijo. Los investigadores ahora están intentando identificar al gen involucrado y están reclutando a pacientes de diversos grupos étnicos con IgAN. "Será particularmente interesante determinar si la amplia variación en la ocurrencia de la enfermedad se debe a frecuencias diferentes del gen mutante en poblaciones diferentes", dijo Lifton.

El descubrimiento del gen puede proveer de pistas sobre si las influencias ambientales particulares activan la enfermedad, dijo Lifton. Aunque no había signos de que los genes que se sabe que están relacionados con la IgA estuvieran involucrados en la enfermedad, Lifton especula que el gen culpable podría influir en el metabolismo de la IgA. La participación de una proteína relacionada con la inmunidad puede explicar, por ejemplo, por qué la enfermedad parece ser activada por una infección. "Esta interacción entre un gen y un factor ambiental puede explicar por qué no todas las personas

que heredan este gen terminan desarrollando la enfermedad", dijo.

Lifton cree que el descubrimiento del gen y el seguimiento de sus efectos fisiológicos tendrá un impacto importante en el tratamiento. "En este momento no hay tratamientos eficaces para la nefropatía de la IgA", dijo. "Esperamos que el descubrimiento de este gen nos diga qué vías metabólicas están implicadas, y nos dé alguna idea de cómo interceder para intentar evitar que los pacientes afectados desarrollen el severo daño del riñón".