

Genética y enfermedad renal: un futuro que ya es realidad

Eduardo Gutiérrez Martínez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2024;16(1):25-28

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

*En el futuro lejano veo un gran campo
para investigaciones mucho más interesantes...
Se arrojará mucha luz sobre el origen del hombre
y sobre su historia.*

Charles Darwin,

El origen de las especies, 1859, capítulo 14

La ciencia es una empresa de colaboración y la idea de unos científicos solitarios que trabajan incansablemente durante toda una vida esperando ese momento de eureka no es más que un mito. En la investigación, uno espera que los datos sean ciertos, pero su interpretación requiere discusión debate y argumentación¹. Esta es la intención de este modesto editorial sobre un trabajo necesario como el publicado recientemente por Dahl et al. sobre la potencial utilidad del estudio genético en los pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC)².

Es probable que todo empezara en mayo de 2000, en Cold Spring Harbor, en la costa norte de Long Island, donde muchos de los mejores genetistas del mundo se reunieron para resolver el rompecabezas más difícil jamás abordado. El Proyecto Genoma Humano llevaba 8 años en marcha y ya se veía el final de la interpretación de esos 23 cromosomas constituidos por 3.000 millones de letras del código genético¹.

La ERC constituye un problema de salud pública a nivel mundial. La ERC afecta aproximadamente al 10% de la población global adulta (800-850 millones de personas). Este porcentaje sigue en aumento y supone una reducción en la calidad de vida de los pacientes afectados y un importante problema socioeconómico (hasta el 5% de los presupuestos de los sistemas sanitarios)³. Hasta la fecha, más de 600 genes han sido implicados en las enfermedades renales monogénicas (mendelianas). Las

variantes monogénicas afectan aproximadamente al 30-50% de las causas de ERC en estadio G3b-G5 en niños y al 10-30% en adultos. La tasa de diagnóstico genético exitoso varía entre el 12 y el 65% de acuerdo con las diferentes series estudiadas⁴. La ERC conlleva una importante morbimortalidad, en gran parte debido al infradiagnóstico o diagnóstico incorrecto, que origina pobres resultados clínicos con tratamientos poco dirigidos. La biopsia renal continúa siendo la prueba diagnóstica esencial para establecer un diagnóstico de certeza, aunque en los últimos años hayan surgido nuevos biomarcadores (anticuerpos anti-PLA2R en nefropatía membranosa). A pesar de los nuevos avances, sigue existiendo un porcentaje significativo de pacientes que alcanzan la ERC terminal sin un diagnóstico preciso. Los diferentes registros europeos y americanos siguen hablando de porcentajes cercanos al 20%⁵⁻⁷. Es preciso también enfatizar que, además del alarmante porcentaje de pacientes con ERC de etiología desconocida, muchos otros enfermos tienen el diagnóstico de presunción de nefropatía hipertensiva, nefropatía diabética o glomerulonefritis crónica.

Ahí surge la necesidad de estudios como el que se analiza y comenta en este editorial. Al albur de los alarmantes datos sobre el desconocimiento de la etiología de la ERC en muchos de nuestros pacientes, surge la iniciativa del estudio RenaCare (Renasight Clinical Application, Review, and Evaluation, NCT05846113). Se trata de un estudio abierto, intervencionista, de grupo único, prospectivo y multicéntrico para la evaluación del diagnóstico y la utilidad de una prueba genética con NGS (*next-generation sequencing*) basado en 385 genes renales (Renasight test). En el estudio se incluyó a 1.623 pacientes de 31 centros americanos con importante variabilidad étnica y amplia distribución geográfica. La media de edad de los pacientes fue de 55 años y el 51% eran mujeres. En el 36,1% de los pacientes existía historia familiar de ERC, porcentaje que se incrementó al 46,7% cuando se analizaron los casos, es decir, los enfermos con estudio genético positivo. El rendimiento genético fue del 20,8% (338 casos). Los pacientes con diagnóstico positivo eran más jóvenes (48 frente a 57 años; $p < 0,001$) y en el 6,2% se objetivaron alteraciones en más de un gen. Los hallazgos positivos implicaron principalmente a 54 genes, destacando: *PKD1* (26,2%), *COL4A3/4/5* (5,8%, 7,2%, 5%; 18% en total), *APOL1* (16,9%) y *PKD2* (8,8%). El 82% de los estudios positivos se encontraron en las seis principales categorías de enfermedades renales aunque en las nefropatías quísticas se evidenció una

Correspondencia: Eduardo Gutiérrez Martínez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avenida de Córdoba, s/n. 28042 Madrid.

eduardogutmat90@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

mayor rentabilidad (38,5%). En las glomerulonefritis primarias el 11,8% presentaron un estudio positivo con una tasa de rendimiento del 16,9% (el 31,8% mutaciones en *COL4A* y el 45,5%, en *APOL1*). Es reseñable que en las nefropatías asociadas a hipertensión arterial (10,9%), en cerca del 50% se evidenciaron mutaciones correspondientes con enfermedades quísticas (85,3% en *PKD1* + *PKD2*). En los pacientes con diabetes mellitus se encontraron resultados positivos en el 5,3%. En los enfermos en los que se solicitó el estudio por microhematuria se obtuvo una rentabilidad del 100% (15/15) y del 75% (30/40) en los pacientes con glomerulonefritis proteinúricas.

Sin embargo, pese a que la rentabilidad diagnóstica es adecuada, la enseñanza más notable es que estos resultados comportaron un nuevo diagnóstico o una reclasificación del previo en el 48,8% de los casos. Todo ello conduce al hecho de que en un porcentaje muy elevado se produzca un cambio en el abordaje del paciente: el 90,7% (284/313) de los casos positivos y el 50,1% (597/1.192) de los casos negativos ($p < 0,001$). Estos cambios se jalonaron principalmente en cambios en tratamiento (32,9% de los casos positivos), en asesoramiento genético, en planificación familiar, en estudio de otros familiares y en remisión a otros especialistas. Una de las consecuencias más importantes de estos estudios es evitar tratamientos agresivos en pacientes que no lo precisan, aunque el ejemplo del tratamiento inmunosupresor en pacientes con lesiones de hialinosis segmentaria y focal con mutaciones finales en colágeno es uno de los más ilustrativos.

A su vez, la positividad del estudio genético tuvo otros muchos beneficios: sirvió para confirmar el diagnóstico en el 34% de los casos, para establecer un diagnóstico de certeza en el 30,8%, para llegar a un diagnóstico parcial en 53 pacientes (15,7%), aproximarse a un riesgo diagnóstico en el 17,2% y para reclasificar al 8% de los casos. El mayor porcentaje de éxito diagnóstico se obtuvo en los estudios que se realizaron por microhematuria, por enfermedades congénitas y por trastornos hidroelectrolíticos. Otro dato muy interesante de este estudio es que en 196 pacientes con biopsia renal no «confirmatoria» previa al estudio genético se obtuvo un estudio genético positivo en 38 (19,4%), lo que permitió que en el 71% (27) se estableciera un diagnóstico definitivo.

Una de las grandes fortalezas del estudio RenaCare se sustenta en ser el primer estudio en el mundo *real*, lo que le confiere un gran valor, que demuestra la utilidad del estudio genético en una cohorte de ERC con versatilidad geográfica y étnica. En resumen, un panel de 385 genes para enfermedades renales supone un diagnóstico de enfermedad renal genética en uno de cada 5 pacientes con ERC abarcando, fundamentalmente, 54 genes que abren un amplio abanico de patologías renales. Variantes patogénicas en *COL4A3/4/5* fueron identificadas en pacientes con 12 categorías clínicas diferentes. De esta manera, en las guías de la enfermedad de Alport ya se comenta que el estudio genético es más sensible y específico que la biopsia renal⁸.

Los hallazgos de este estudio demuestran que los trastornos genéticos son frecuentes en nefropatías bien atribuidas a hipertensión arterial o diabetes mellitus, como otros autores habían reflejado con anterioridad^{9,10}.

Otra enseñanza de enorme relevancia se basa en el hecho de que en los casos positivos se produjo un cambio en el manejo del paciente en el 90,7%, resultados superponibles a los publicados previamente por Groopman et al.¹¹.

Toda la evidencia recogida en este estudio y otros trabajos previos ha originado que numerosas guías prácticas recomienden actualmente el estudio genético como una herramienta de primera línea para el diagnóstico de ERC^{12,13}. En este sentido, recogiendo la preocupación creciente sobre el elevado porcentaje de pacientes con ERC sin etiología, en la reciente publicación de las guías KDIGO para el manejo y evaluación de la ERC se recoge la siguiente afirmación: «*Given that up to 25% of all current CKD registries or study cohorts have "unknown etiology" documented, there is renewed interest in enabling clinicians and people with CKD to understand, if possible, the cause of CKD*»¹⁴. Estas guías internacionales recomiendan el estudio genético en pacientes con enfermedad renal para alcanzar un diagnóstico más temprano y preciso, lo que puede evitar procedimientos diagnósticos más invasivos y costosos, permitir que los pacientes puedan recibir terapias dirigidas y ser seleccionados en ensayos clínicos con estratificación genética. Además, los estudios de seguimiento que se deriven del estudio RenaCare van a permitir apreciar los cambios de manejo acontecidos tras el diagnóstico genético. En definitiva, una de las lecturas más importantes que se deriva de este esencial estudio es el de las implicaciones clínicas sobre la progresión de las nefropatías, la información y consejo familiar, la utilidad a la hora de poder seleccionar un familiar como potencial donante de vivo, las implicaciones sistémicas que el diagnóstico etiológico pueda originar, así como la posibilidad de realizar tratamientos a la medida (*tailored therapies*) y, finalmente, evitar procedimientos invasivos innecesarios¹⁵.

Sin embargo, a pesar de la abrumadora evidencia a favor de la necesidad de incorporar el estudio genético en la práctica clínica habitual de la nefrología, continúan existiendo importantes reticencias para su rutinario y juicioso empleo^{11,16}. Estas barreras para la adopción de los estudios genéticos se deben evaluar para intentar traspasarlas. Es posible que estos impedimentos se sustenten en varios puntos cardinales: falta de formación médica en enfermedades genéticas, falta de formación sobre las pruebas genéticas más adecuadas, falta de acceso al consejo genético y referencia al especialista adecuado, dudas sobre la seguridad para el paciente y necesidad de familiaridad y creencia en los exámenes genéticos.

La ERC continúa siendo una entidad clínica con una ambigüedad causal significativa con muchas áreas grises aún sobre el principal mecanismo biológico que conduce al daño renal. En los últimos años, y una clara demostración es el trabajo que se analiza, los nuevos métodos de análisis genético están permitiendo reducir estas áreas grises. Pese a todo, no debemos olvidar que las causas monogénicas de ERC pueden explicar un 10-20% de las causas. La visión clásica de la genética mendeliana, en la que una única variante génica causa directamente una enfermedad, está lejos del modelo multigénico de enfermedad renal, donde la interacción entre muchas variantes de material genético con pequeños efectos es necesaria para la explicación de un fenotipo determi-

nado. El conocimiento de las bases poligénicas de la ERC contribuirá a una mejor categorización de los pacientes con ERC y a un mejor diseño de estudios e intervenciones en nefrología. De hecho, la heterogeneidad en la ERC se ha propuesto como una de las principales causas de fracaso de muchos ensayos clínicos para determinar los potenciales beneficios de un fármaco. En definitiva, es conocido con elevada certeza que la ERC es una entidad patológica compleja con una elevada diversidad de modificadores moleculares y hasta con 100 diferentes vías biológicas implicadas en su fisiopatología¹⁷. Esta circunstancia, en vez de desanimarnos, nos debe llevar a estudios más profundos y concienzudos que permitan que en un futuro se puedan aplicar terapias génicas dirigidas¹⁸. No nos debemos conformar y asumir en nuestro quehacer diario la frase de Kierkegaard: «La angustia es la conciencia de la posibilidad».

Los estudios genéticos pueden permitir que muchas de estas enfermedades, que se consideran raras, se diagnostiquen con mayor precocidad. El diagnóstico de las enfermedades raras, a menudo, se retrasa. Un número importante de pacientes pueden progresar hacia el daño renal y precisar de tratamiento renal sustitutivo. El registro británico de enfermedades raras ha analizado a 27.285 pacientes entre 2010 y 2020 con 28 tipos de enfermedades renales en 108 unidades renales. Este estudio refleja que estos pacientes tienen un riesgo cinco veces superior de desarrollar fallo renal frente a los enfermos con el resto de las enfermedades renales¹⁹. De aquí se puede deducir que estudios genéticos correctamente dirigidos pueden reducir este retraso en el diagnóstico de certeza con importantes repercusiones en la evolución clínica de los enfermos.

Finalmente, España no es una excepción en cuanto al porcentaje de pacientes con ERC terminal sin un diagnóstico de certeza. Entre los 64.666 pacientes prevalentes en tratamiento renal sustitutivo en 2020, el 18% (11.639) tuvieron el diagnóstico de ERC de etiología no filiada y sólo el 2% tenía un diagnóstico de causa genética⁷. Por este motivo, la Sociedad Española de Nefrología (SEN) puso en marcha el estudio de detección de enfermedades hereditarias en pacientes con ERC avanzada de etiología no filiada (estudio GENSEN). La segunda causa de inicio de diálisis de los pacientes con enfermedad renal en España es la «no filiada», sin origen conocido (18%), sólo por detrás de la diabetes (26%). En muchos casos de enfermedad renal existe un alto riesgo de recidiva tras el trasplante renal y antecedentes familiares que hacen sospechar un origen hereditario; de ahí que, de manera muy acertada, la SEN haya puesto en marcha el estudio GENSEN para pacientes que hayan alcanzado el estadio V de ERC antes de los 45 años sin causa clara, cuyos resultados esperamos con sumo interés.

En definitiva, podemos afirmar a modo de epílogo y haciendo nuestras las palabras de Herbert Eugene Walter que: «La mejora del ambiente y de la educación puede favorecer a la generación ya nacida. La mejora de la sangre favorecerá a todas las generaciones futuras»²⁰.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflictos de interés en relación con el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rutherford A. Breve historia de todos los que han vivido. El relato de nuestros genes. Barcelona: Pasado y Presente, 2017.
- Dahl NK, Bloom MS, Chebib FT, Clark D, Westemeyer M, Jandaska S, et al. The clinical utility of genetic testing in the diagnosis and management of adults with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34:2039-50.
- GBD Chronic kidney disease collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-33.
- Devuyst O, Knoers N, Remuzzi G, Schaefer F, Board of the Working Group of Inherited Kidney Disease of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014;383:1844-59.
- United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2022.
- Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerrie AK, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(Suppl 4):iv1-8.
- Sociedad Española de Nefrología (SEN). Diálisis y trasplante. Informe de 2022. Congreso de Nefrología 2023, Mallorca [consultado el 14 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.senefro.org/contents/webstructure/SEN_2023_REER_V2_1_.pdf.
- Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:143-54.
- Carriazo S, Pérez-Gómez MV, Ortiz A. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. *Clin Kidney J.* 2020;13:504-9.
- Torra R, Furlano M, Ortiz A, Ars E. Genetic kidney diseases as an underrecognized cause of chronic kidney disease: the key role of international registry reports. *Clin Kidney J.* 2021;14:1879-85.
- Groopman EE, Marasa ME, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *Engl J Med.* 2019;380:142-51.
- KDIGO Conference participants. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2022;101:1126-41.
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:239-54.

14. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney disease: known knowns known unknowns. *Kidney Int.* 2024;105:684-701.
15. Gutiérrez E, Trujillo H, Aubert L, Sandino J, Hernández E, Auñón P, et al. ¿Por qué se debe incorporar el estudio genético a la práctica clínica habitual en nefrología? La utilidad de consultas monográficas. Una necesidad emergente. *Nefrología.* 2023;43:161-6.
16. Jayasinghe K, Stark Z, Kerr PG, Gaff C, Martyn M, Whitlam J, et al. Clinical impact of genomic testing in patients with suspected monogenic kidney disease. *Genet Med.* 2021;23:183-91.
17. Fountoglou A, Deltas C, Siomou E, Dounousi E. Genome-wide association studies reconstructing chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:395-402.
18. Schambach A, Buchholz CJ, Torres-Ruiz R, Cichutek K, Morgan M, Trapani I, et al. A new age of precision gene therapy. *Lancet.* 2024;403:568-82.
19. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *Lancet.* 2024;403:1279-89.
20. Walter HE. *Genetics: An introduction to the study of heredity.* Nueva York: The Macmillan Company, 1914.