

Journal Pre-proof

Caracterización de variantes recurrentes de UMOD (p.C255Y y p.Q316P) en una cohorte gallega: correlación genotipo-fenotipo e implicaciones clínicas

Eloísa Sánchez-Cazorla Borja Temes Álvarez Pilar Oliveros Martínez Pedro Fortes González María García-Murias Ana María Barcia de la Iglesia Noa Carrera Miguel Ángel García-González, Grupo GalERH



PII: S0211-6995(25)00012-8

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.01.007>

Reference: NEFRO 1321

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 25 November 2024

Accepted Date: 22 January 2025

Please cite this article as: Sánchez-Cazorla E, Álvarez BT, Martínez PO, González PF, García-Murias M, Barcia de la Iglesia AM, Carrera N, García-González M, Caracterización de variantes recurrentes de UMOD (p.C255Y y p.Q316P) en una cohorte gallega: correlación genotipo-fenotipo e implicaciones clínicas (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.01.007>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

TÍTULO

Caracterización de variantes recurrentes de UMOD (p.C255Y y p.Q316P) en una cohorte gallega: correlación genotipo-fenotipo e implicaciones clínicas

TITLE

Characterization of recurrent UMOD variants (p.C255Y y p.Q316P) in a Galician cohort: genotype-phenotype correlation and clinical implications

Caracterización de variantes recurrentes de UMOD (p.C255Y y p.Q316P) en una cohorte gallega: correlación genotipo-fenotipo e implicaciones clínicas

Eloísa Sánchez-Cazorla^{1, 2, 3}, Borja Temes Álvarez^{3, 4}, Pilar Oliveros Martínez^{3, 5}, Pedro Fortes González^{1, 2, 3}, María García-Murias^{1, 2, 3}, Ana María Barcia de la Iglesia^{1, 2, 3}, Grupo GalERH[†], Noa Carrera^{1, 2, 3, *}, Miguel Ángel García-González^{1, 2, 3, *}

¹ Grupo de Xenética e Bioloxía do Desenvolvemento das Enfermidades Renais, Laboratorio de Nefroloxía (No. 11), Fundación Pública Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS), 15706 Santiago de Compostela.

² Grupo de Medicina Xenómica, Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS), 15706 Santiago de Compostela.

³ RICORS 2040 (Kidney Disease), ISCIII, 15706 Santiago de Compostela.

⁴ Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

⁵ Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

[†] Grupo Gallego para las Enfermedades Renales Hereditarias.

* Correspondencia: noa.carrera.cachaza@sergas.es (N.C.C.).

* Correspondencia: miguel.garcia.gonzalez@sergas.es (M.A.G.G.).

Grupo GalERH (Investigadores GalERH que contribuyeron a la cohorte de variantes recurrentes en UMOD):

Dr. Alfonso Otero González (CHUOU), 7 pacientes.

Dr. Jesus Angel Calviño Varela (HULA), 4 pacientes.

Dr. Alfredo Reparaz Andrade (CHUVI), 3 pacientes.

Dr. Borja Temes Álvarez (CHUOU), 2 pacientes.

Dra. Beatriz Millán Díaz (HULA), 2 paciente.

Dra. Ana Isabel Díaz Mareque (CHUOU/CHUS), 2 pacientes.

Dra. Carmen Vázquez Gómez (CHUS), 2 pacientes.

Dra. M^a Jesús Camba Caride (CHUOU), 2 pacientes.

Dr. Cándido Díaz Rodríguez (CHUS), 1 paciente.

Dr. Juan José Bravo Lopez (CHUOU), 1 paciente.

Dra. Adela Urisarri Ruiz de Cortaza (CHUS), 1 paciente.

Dra. Alba Rivas Oural (CHUOU), 1 paciente.

Dra. Ana Rodríguez-Carmona de la Torre (CHUAC), 1 paciente.

Dra. Araceli García Pose (HULA), 1 paciente.

Dra. Carmen Cobelo Casas (HULA), 1 paciente.

Dra. Diana Feijoo Piñeiro (CHOP), 1 paciente.

Dra. Elena Iglesias Lamas (CHUOU), 1 paciente.

Dra. Luisa Palomares Solla (CHUVI), 1 paciente.

Dra. Olaia Conde Rivera (CHOP), 1 paciente.

Dr. Miguel Pérez Fontán (CHUAC), 1 paciente.

Dra. María Jesús Castro Vilanova (CHOP), 1 paciente.

RESUMEN

Introducción: El gen *UMOD* codifica la proteína uromodulina, la cual tiene una función crucial en el funcionamiento renal. Las alteraciones genéticas que afectan a su correcta función se relacionan principalmente con nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (ADTKD), insuficiencia renal progresiva e hiperuricemia, entre otros fenotipos clínicos variables. En la población gallega existen mutaciones recurrentes en este gen, este estudio tiene como objetivo caracterizar fenotípicamente las variantes recurrentes para mejorar el pronóstico y las estrategias de manejo de los pacientes afectados.

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 37 pacientes de 15 familias portadoras de variantes recurrentes en *UMOD* (p.C255Y y p.Q316P, del transcrito NM_001008389.3) en una población gallega caracterizada por su alta conservación genética. Se recopilaron datos clínicos, incluyendo función renal, hiperuricemia, hipertensión y presencia de quistes renales. Los análisis genómicos se realizaron mediante secuenciación masiva (NGS) y Sanger, clasificando las variantes según las guías del ACMG. Las comparaciones estadísticas se llevaron a cabo mediante pruebas de Mann-Whitney, Chi-cuadrado y Fisher, con corrección de Benjamini-Hochberg para pruebas múltiples.

Resultados: La cohorte incluyó 28 portadores de p.C255Y y 9 de p.Q316P. Ambas variantes afectan dominios altamente conservados con baja tolerancia a los cambios de aminoácidos, lo que altera la función de la proteína y tiene efectos clínicos en los pacientes. Se observó hiperuricemia en el 76% de los portadores de p.C255Y y en el 50% de los portadores de p.Q316P, mientras que sólo se asoció la primera variante con episodios de gota. Los quistes renales y la hipertensión fueron identificados en aproximadamente la mitad de los pacientes, independientemente del tipo de variante. Las curvas de Kaplan-Meier sugirieron una progresión más temprana a hiperuricemia y a enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) en portadores de p.C255Y, aunque sin alcanzar significación estadística.

Conclusiones: Las mutaciones recurrentes de *UMOD* en una cohorte gallega revelaron características clínicas compartidas, como hiperuricemia y progresión a ERCA, con una

variabilidad fenotípica influenciada por la edad y modificadores genéticos adicionales. Estos hallazgos subrayan el valor pronóstico de las correlaciones genotipo-fenotipo y la necesidad de un manejo clínico individualizado en pacientes con ADTKD.

ABSTRACT

Background: The UMOD gene encodes the uromodulin protein, which plays a crucial role in renal function. Genetic alterations affecting its correct function are mainly related to autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD), progressive renal failure and hyperuricaemia, among other variable clinical phenotypes. In the Galician population there are recurrent mutations in this gene, this study aims to phenotypically characterise the recurrent variants to improve the prognosis and management strategies of affected patients.

Methods: A retrospective cohort study was conducted with 37 patients from 15 families carrying recurrent variants in UMOD (p.C255Y and p.Q316P, from transcript NM_001008389.3) in a Galician population characterised by high genetic conservation. Clinical data were collected, including renal function, hyperuricaemia, hypertension and presence of renal cysts. Genomic analyses were performed by NGS and Sanger sequencing, variant classification were conducted according to ACMG guidelines. Statistical comparisons were performed using Mann-Whitney, Chi-square and Fisher tests, with Benjamini-Hochberg correction for multiple testing.

Results: The cohort included 28 carriers of p.C255Y and 9 of p.Q316P. Both variants affect highly conserved domains with low tolerance to amino acid changes, which alters protein function and has clinical effects in patients. Hyperuricaemia was observed in 76% of p.C255Y carriers and 50% of p.Q316P carriers, while only the first variant was associated with episodes of gout. Renal cysts and hypertension were identified in about half of the patients, independently of variant type. Kaplan-Meier curves suggested an earlier progression to hyperuricaemia and advanced chronic kidney disease (CKD) in p.C255Y carriers, although without reaching statistical significance.

Conclusions: Recurrent UMOD mutations in a Galician cohort revealed shared clinical features, including hyperuricemia and CKD progression, with phenotypic variability influenced by age and additional genetic modifiers. The findings highlight the prognostic value of genotype-phenotype correlations and the need for tailored clinical management in ADTKD patients.

PALABRAS CLAVE

UMOD; uromodulin; recurrent genetic variants; genotype-phenotype correlation; Galician population; genetics.

KEYWORDS

UMOD; uromodulin; recurrent genetic variants; genotype-phenotype correlation; Galician population; genetics.

INTRODUCCIÓN

Etiología de ERC.

La enfermedad renal crónica (ERC) refleja una enfermedad grave, asociada a gran morbi-mortalidad y creciente gasto presupuestario en salud por paciente. No obstante, a menudo la etiología de esta no está firmemente establecida y, en muchos pacientes, sigue siendo desconocida¹. La etiología de ERC puede ser tanto factores ambientales como genéticos o la combinación de ambos^{2,3}. Las patologías renales dentro del grupo de factores genéticos pueden seguir un modelo de herencia autosómica dominante o recesiva.

Durante años se ha descrito un grupo de enfermedades renales autosómicas dominantes que afecta principalmente a nivel tubular y quístico, caracterizadas por presentar un deterioro progresivo de la función renal acompañada de fibrosis tubulointersticial, siendo *UMOD* uno de los genes responsables de estas patologías.

Presentación de *UMOD*, función y estructura proteica.

Este trabajo está centrado en las manifestaciones fenotípicas causadas por alteraciones en el gen *UMOD*. Este gen codifica la proteína uromodulina (también conocida como la glucoproteína de Tamm-Horsfall), y es expresada específicamente a nivel renal⁴.

En condiciones fisiológicas, la uromodulina es la proteína más abundante en orina y es secretada por las células epiteliales de la rama ascendente gruesa del asa de Henle de manera bidireccional hacia la orina y la circulación⁴. La uromodulina puede encontrarse polimerizada formando filamentos, o en su forma no polimérica⁴. Esta forma no polimérica tiene diferentes funciones renales y sistémicas, por lo que es importante su lugar de acción^{4,5}. Las principales funciones de esta proteína son la regulación del transporte iónico en el riñón, la homeostasis urinaria, así como a nivel sistémico como pone de manifiesto Trachtman H⁶ en su estudio. Adicionalmente, la uromodulina tiene un efecto protector frente la nefrolitiasis por calcio y las infecciones del tracto urinario, con un papel crucial en la inmunomodulación local y sistémica⁷⁻⁹.

Su estructura proteica diferencia cuatro dominios similares a EGF (EGF-like I, EGF-like II, EGF-like III y EGF-like IV), un dominio con 10 cistinas conservadas (D10C), y una zona pelúcida (ZP) bipartida en ZP-N y ZP-C¹⁰⁻¹⁴. Estos dominios permiten uniones que hacen que la proteína se pliegue tridimensionalmente y forme su estructura funcional y polimerización^{7,11,12,14,15}.

Impacto molecular de las alteraciones genéticas en *UMOD*.

Las mutaciones en el gen *UMOD* pueden causar defectos en la estructura, maduración, secreción y/o función de uromodulina, dependiendo del tipo de variante y del dominio o dominios que estén afectados. Gran parte de las alteraciones patogénicas en este gen afectan

a la correcta conformación estructural, resultando una proteína anómala. Esta proteína anómala es retenida y acumulada en el retículo endoplásmico, provocando muerte celular en el túbulo renal^{7,16,17}. Este fenómeno puede desencadenar en estrés del retículo endoplásmico, activación de respuestas inflamatorias, fibrosis intersticial renal y disfunciones mitocondriales secundarias^{7,18}, esto junto a la expresión reducida compensatoria del cotransportador sodio-potasio-cloruro ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$) (NKCC2)^{7,13,19}, contribuye al incremento en la reabsorción proximal de urato y deterioro progresivo de la función renal por el estrés oxidativo que conlleva la acumulación de esta proteína anómala, culminando en hiperuricemia, episodios de gota, fibrosis y fallo renal^{7,18} (Figura 1).

Fenotipo asociado a las alteraciones genéticas en *UMOD*.

En la literatura se ha asociado una gran variabilidad fenotípica con las alteraciones en *UMOD*, incluso entre individuos portadores de la misma alteración. No obstante, hay otros factores modificadores genéticos y ambientales que pueden influir en la presentación y progresión de la enfermedad.

Los pacientes portadores de alteraciones en *UMOD*, a nivel clínico y analítico, pueden presentar una disminución de la excreción fraccionada de urato, lo que provoca hiperuricemia, y afectación glomerular esporádica con manifestaciones como microhematuria. La proteinuria suele ser leve o ausente. También se han observado la aparición de quistes renales en pacientes con alteraciones en este gen, aunque en mucha menor medida que otras manifestaciones como hiperuricemia²⁰⁻²⁴.

Por otro lado, se ha observado que los individuos con mutaciones en *UMOD* alcanzan la enfermedad renal en etapa terminal entre las edades de 25 y 70 años o más, y aquellos con antecedentes de gota experimentaron su aparición entre las edades de 3 y 51 años según el estudio de Ayasreh N et al.^{25,26}.

Los estudios clínicos han demostrado que las biopsias renales de pacientes afectados revelan fibrosis intersticial y atrofia tubular, lo que confirma el patrón de daño tubulointersticial asociado a estas mutaciones²⁷.

ADTKD-*UMOD*. Principal enfermedad renal hereditaria asociada a *UMOD*.

Los genes asociados al desarrollo de nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (ADTKD) son *HNFB1B*, *MUC1*, *REN*, *SEC61A1* y *UMOD*. Todos manifiestan variabilidad fenotípica entre ellos (diabetes, cáncer hepático, quistes renales y alteraciones psiquiátricas, entre otras), siendo ADTKD la manifestación común que los relaciona, pero con penetrancia incompleta. Las variantes identificadas en el gen *UMOD* se relacionan mayoritariamente con ADTKD^{5,7,28-31}. Los pacientes con ADTKD-*UMOD* muestran un curso progresivo de insuficiencia renal con inicio temprano de hiperuricemia y, aunque una gran mayoría de casos se presentan de forma asintomática, también se ha descrito el desarrollo de gota^{28,30-32}.

Mutaciones recurrentes de *UMOD*.

Estudios recientes en poblaciones cerradas han identificado varias mutaciones recurrentes en *UMOD*. Estas mutaciones recurrentes son de particular interés debido a su alta prevalencia en poblaciones específicas y su asociación con fenotipos clínicos severos⁷. El estudio de mutaciones recurrentes ofrece una ventana única para entender los mecanismos patogénicos subyacentes a la función del gen alterado, caracterizar las manifestaciones fenotípicas, estableciendo una correlación entre la mutación genética y la progresión de la enfermedad, y desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas.

Se ha descrito una asociación entre la edad de aparición de la enfermedad renal en etapa final, la mutación *UMOD* subyacente y el dominio en el que se encuentra la mutación³². En este sentido analizar las mutaciones en el gen *UMOD* y su relación con las enfermedades renales hereditarias proporciona una base sólida para la identificación temprana, el diagnóstico genético y el manejo clínico de estos pacientes.

En los últimos 25 años, nuestro equipo se ha centrado en estudiar y establecer el mapa genético de las enfermedades hereditarias en Galicia dividiendo en tres grandes grupos: enfermedad quística, enfermedad glomerular y enfermedad tubulointersticial. Este estudio completo engloba 2538 familias y 4094 individuos estudiados genéticamente, con el objetivo de establecer una correlación genotipo-fenotipo. Dentro del grupo de enfermedades tubulointersticiales se caracterizaron genéticamente 371 familias y 81 con ADTKD, de las cuales 31 son familias con mutaciones en el gen *UMOD*. Dicho estudio identifica la presencia en la población gallega de dos variantes genéticas recurrentes responsables de la mayoría de los casos de ADTKD sin relación familiar (gen *UMOD*: p.C255Y y p.Q316P, transcrito NM_001008389.3). En este artículo se establece una correlación genotipo fenotipo en 37 pacientes de 15 familias no relacionadas dentro en la comunidad gallega, con el fin de establecer patrones fenotípicos asociado a la presencia de dichas variantes.

METODOLOGÍA

Participantes del estudio y caracterización clínica.

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico, observacional, en el que se analizó la cohorte NefroCHUS de 4094 pacientes con sospecha de patologías renales hereditarias. Esta cohorte está formada por pacientes provenientes de diferentes centros hospitalarios de toda España, con un enriquecimiento en población gallega.

Se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión: (1) prueba genética solicitada por un nefrólogo; (2) sospecha clínica inicial de ADTKD; (3) secuenciación genética al menos de los genes asociados a ADTKD (*HNF1B*, *MUC1*, *REN*, *SEC61A1* y *UMOD*); y (4) paciente portador de alguna de las dos mutaciones más recurrentes del gen *UMOD* en la comunidad gallega, p.C255Y o p.Q316P.

Se seleccionaron 37 pacientes en total, provenientes de 15 familias. 10 de estas familias portan la alteración p.C255Y, y las 5 restantes, p.Q316P.

Para la caracterización clínica de los pacientes de este estudio se recopilaron datos clínicos como hipertensión, filtrado glomerular estimado (Fge), estadio de ERC, hiperuricemia (considerada cuando los niveles de ácido úrico en suero son mayores de 7 mg/dl), excreción fraccional de ácido úrico, episodio de gota, presencia de quistes renales, albuminuria, hematuria, tipo de terapia renal sustitutiva y trasplante renal.

Análisis molecular.

El ADN de los pacientes fue extraído de leucocitos de sangre periférica mediante los kits comerciales *Chemagic Blood 1k-3k* usando el robot de extracción Chemagen (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, USA) y *QIAamp DNA Blood Mini Kit* (Qiagen, Hilden, Germany), siguiendo los protocolos recomendados por los fabricantes. La calidad y concentración del ADN extraído se evaluó mediante *Qubit 3 fluorometer*, kit *Broad Range* (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA).

Todos los pacientes incluidos en esta selección de pacientes se estudiaron genéticamente, ya sea mediante la técnica de secuenciación masiva de ADN, *Next-Generation Sequencing* (NGS), o mediante secuenciación, con la técnica de secuenciación Sanger. Siempre que la tecnología lo ha permitido, los casos índices de cada familia han sido estudiados genéticamente con la tecnología NGS (en el 86,67% de los casos índices, 13/15 probandos).

La técnica de NGS empleada en los pacientes de este estudio es la secuenciación de un panel de genes conocidos asociados a las patologías renales tubulares y quísticas más prevalentes³³. Con la secuenciación mediante NGS de estos genes se obtiene la secuencia de los exones y regiones flanqueantes de estos genes seleccionados. De esta manera se identifican las variantes puntuales, pequeñas inserciones/delecciones (indels) y la presencia de variantes estructurales (*Copy Number Variants*, CNVs). Las lecturas de secuenciación crudas se procesaron de acuerdo con las guías de buena práctica de GATK y se alinearon con el genoma humano de referencia (GRCh37) utilizando la versión 0.7.17-r1188. Las lecturas de baja calidad se eliminaron del conjunto de datos primario con la versión 0.20 de fastp. La llamada de variantes se realizó con GATK versión 4.1.9., Pindel versión 0.2.5b9 y ExomeDepth versión 1.1.15, de acuerdo con las recomendaciones de buenas prácticas. La anotación de variantes se llevó a cabo mediante un proceso interno, combinando anotaciones genéticas funcionales de SnpEff y ANNOVAR para recuperar frecuencias poblacionales (1000 Genomes Project, gnomAD y una base de datos interna, entre otras), puntuaciones de predicción funcional (SIFT, CADD, etc.) e información clínica de bases de datos como ClinVar y OMIM.

La secuenciación Sanger es una técnica de secuenciación dirigida en la que se secuencian regiones de interés más cortas de ADN con una alta precisión. Esta técnica es la empleada en la mayoría de los familiares de los casos índices para estudiar la segregación de las alteraciones candidatas. Al identificar la variante candidata de causar patología en el caso índice, se puede dirigir la secuenciación a esa región e identificar de forma más rápida si los familiares son portadores de esta.

Caracterización de las mutaciones identificadas.

Las variantes fueron clasificadas por dos genetistas especializados en enfermedades renales hereditarias independientemente siguiendo las guías y recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)³⁴.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para las dos variantes recurrentes de este estudio usando diferentes herramientas de búsqueda como PubMed, ClinVar, *Human Gene Mutation Database* (HGMD) y MetaDome con el propósito de determinar si han sido previamente reportadas, su implicación molecular y sus asociaciones fenotípicas.

Análisis estadístico.

La significancia estadística de los resultados se evaluó en variables nominales mediante el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para variables con una frecuencia mayor o menor a 5, respectivamente, y para variables cuantitativas, el test Mann–Whitney–Wilcoxon a través de RStudio. Debido al pequeño tamaño muestral, los p-valores se ajustaron usando el método Benjamini-Hochberg para controlar la tasa de falsos descubrimientos (*False Discovery Rate*, FDR). Este p-valor ajustado es el q-valor, se considera que alcanza la significancia estadística cuando q-valor es mayor de 0,05.

En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se aplicó el test estadístico de log-rank para estudiar las diferencias entre los tipos de variantes y establecer el p-valor.

RESULTADOS

Se seleccionaron y analizaron 37 pacientes provenientes de 15 familias con Enfermedad Tubulointersticial Renal Autosómica Dominante (ADTKD) portadoras de mutaciones en el gen *UMOD*, y provenientes de diferentes hospitales de Galicia. Estos pacientes se dividieron en dos subcohortes. De ellas, 10 probandos y 18 familiares presentan la mutación p.C255Y (todos los individuos portan la alteración en heterocigosis, menos un familiar (F4.S3) que porta la variante en homocigosis), mientras que 5 probandos y 4 familiares portan la mutación p.Q316P (en heterocigosis). Las distribuciones de las edades en ambos grupos son similares, (Figura 2A), esto hace que las manifestaciones clínicas de ambas subcohortes sean comparables.

La aparición de hiperuricemia es una de las características más representativas para el diagnóstico clínico de esta patología, es por esto por lo que se estudió la relación de esta aparición en función de la edad para cada una de las variantes mediante una curva de supervivencia Kaplan-Meier (Figura 2B). Al estudiar estadísticamente las diferencias entre las dos variables por el test de log-rank, se obtuvo un p-valor de 0,1040.

La evolución a ERCA es una de las características de los pacientes con alteraciones en *UMOD*, debido al deterioro progresivo de la función renal. Es por esto que, en la Figura 2C se puede apreciar que la ERCA no se da en ningún caso menor de 38 años, y a partir de esta edad hay un continuo descenso de la curva de supervivencia para ambas alteraciones.

La Figura 2D representa la distribución de los diferentes estadios de ERC en cada subcohortes. A pesar de que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para el estadio de ERC (Tabla 1), en la Figura 2D se observa que, mientras que los pacientes portadores de la variante p.C255Y tienen una mayor frecuencia en el estadio 3b, los portadores de p.Q316P tienen menor representación en este estadio. Por lo que, sí que podría haber una tendencia con respecto a la progresión de la patología.

La Tabla 1 representa la estadística descriptiva de las características observadas en los pacientes de esta cohorte junto con sus proporciones, mientras la Tabla 2 detalla las características observadas en cada paciente.

Alteración *UMOD* c.764G>A (p.C255Y).

A nivel molecular la alteración p.C255Y está clasificada como probablemente patogénica. Esta afecta al dominio D10C¹⁰, este dominio se encuentra altamente conservado, por lo que las alteraciones genéticas que lo afectan tienen alta probabilidad de tener un impacto en su función^{13,35,36}. Al estudiar la tolerancia al cambio del aminoácido de referencia en la posición 255 con *MetaDome*³⁷, vemos que este es intolerante al cambio, con una puntuación de tolerancia de 0,22 (las puntuaciones menores de 0,7 son consideradas intolerantes al cambio de aminoácido), por lo tanto, esta alteración recurrente que cambia el residuo de cistina por el de tirosina, tiene un impacto negativo a nivel proteico³⁷.

Esta es la variante más recurrente en nuestra cohorte gallega de pacientes con sospecha de enfermedad renal hereditaria, con un total de 28 pacientes portadores. De estos, el 64,29% son varones (18/28).

12 pacientes presentan hipertensión arterial (HTA) (44,44%), ya sea en el momento del diagnóstico o en el transcurso de la enfermedad. Además, el 77,77% de los pacientes mostraba

algún grado de ERC (considerado a partir de estadio 2, incluido) al momento del estudio, con una media de 57 años. 8 pacientes (33,33%) han progresado a ERCT, iniciando diálisis a una edad promedio de 61 años.

Destaca el caso de la paciente F4.S3, portadora de la alteración p.C255Y en homocigosis. F4.S3 comenzó terapia renal sustitutiva (TRS) a los 46 años, una década o más de adelanto que el resto de los pacientes con TRS de la cohorte (Tabla 2). Esto sugiere que las alteraciones en homocigosis se asocian con un progreso más acelerado y severo de la patología renal.

Un 76% de los casos cumplieron los criterios de hiperuricemia (19 de 25 pacientes). El diagnóstico de hiperuricemia e inicio de tratamiento con alopurinol se realizó a una edad media de 41,38 años (rango: 16-67 años). El sedimento urinario fue generalmente anodino, con solo 4 casos de albuminuria (17,39%) y 2 casos de microhematuria (8%). Además, se observó desarrollo de quistes en el 48% de los pacientes.

Dentro del 32% de pacientes con gota, la edad media en la que apareció el primer episodio de gota es 38,43 años (rango: 22-63 años). En la Figura 3 se puede apreciar la curva de supervivencia de las edades asociadas al primer episodio de gota. A pesar de comenzar en edades adultas tempranas, hay varios pacientes de avanzada edad que no han desarrollado gota, lo que podría interpretarse como que este evento no está altamente asociado a la edad.

Variabilidad intrafamiliar de p.C255Y. Familia F4.

De estos pacientes portadores, 13 pertenecen a la familia F4, esta presenta antecedentes de hiperuricemia y Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), condiciones que, probablemente, están asociadas a esta mutación. 2 personas de esta familia han tenido un trasplante renal. A nivel intrafamiliar observamos características con una gran prevalencia familiar, como un filtrado glomerular estimado menor de 90 ml/min/1.73m² indicativo de enfermedad renal.

Adicionalmente se ha encontrado variabilidad en cuanto al desarrollo de hiperuricemia, observándose esta característica en pacientes de distintas edades.

También se observa cierta variabilidad asociada a la edad en cuanto a otras características, en las que aproximadamente la mitad de los familiares con mayor edad presentan la característica y la otra mitad de familiares más jóvenes, no. Siendo estas características: la llegada a Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) (los individuos menores de 54 años en esta familia no han progresado a ERCA), TRS (en esta característica la edad de corte son los 60 años), presencia de quistes renales (con una edad de corte de 54 años).

Cabe destacar también que 6 miembros de esta familia son además portadores de una alteración patogénica en heterocigosis del gen *PKHD1*, c.383delC, p.Thr128fs (F4.S1, F4.S2, F4.S6, F4.S7, F4.S9 y F4.S13). Alteraciones en este gen están asociadas con principalmente con el desarrollo de quistes renales con una herencia principalmente autosómica recesiva, aunque se ha descrito fenotipo quístico también en pacientes con alteraciones en heterocigosis³⁸. En la familia F4 hay un total de 5 individuos con quistes renales, de los cuales 3 de ellos son portadores de la alteración en *PKHD1*. Es por esto que no podemos confirmar ni descartar que esta alteración en *PKHD1* module la aparición de quistes renales en los pacientes portadores de alteraciones en *UMOD* y *PKHD1*.

Alteración *UMOD* c.947A>C (p.Q316P).

Por otro lado, la alteración p.Q316P también es clasificada molecularmente como probablemente patogénica. Afecta al dominio EGF-like IV¹⁰⁻¹², este dominio está altamente

conservado e interviene en las uniones bisulfato que contribuyen a la estructura tridimensional de la uromodulina¹⁰. Esta posición también es intolerante al cambio con una puntuación de tolerancia de 0,36³⁷.

Esta variante la encontramos en 9 pacientes, de los cuales el 66,67% son varones (6/9). En esta cohorte se observó un mayor porcentaje de pacientes con HTA, presente en 5 pacientes (62,5%). Al momento del diagnóstico, el 50% de los pacientes presentaba cierto grado de ERC (considerado a partir del estadio 2, incluido), a una edad media de 54 años. Hasta la fecha, tres pacientes (75%) han alcanzado la ERCT, con inicio de TRS a una edad media de 63,67 años.

El 50% de la cohorte cumplió criterios de hiperuricemia. El diagnóstico de hiperuricemia y el inicio de tratamiento con alopurinol se dieron a una edad media de 49,33 años (rango: 32-60 años). Hasta el momento, no se han registrado episodios de crisis gotosa en estos pacientes, aunque sí existen antecedentes familiares de gota.

En cuanto al sedimento urinario de esta segunda cohorte, fue también anodino, con microalbuminuria presente en 3 de los 8 pacientes (uno de ellos con CAC >300 mg/g) y solo un caso de microhematuria. De manera similar a la primera subcohorte, se observó desarrollo quístico en el 50% de los pacientes.

Variabilidad intrafamiliar de p.Q316P. Familia F12.

La familia F12 tiene el mayor número de integrantes portadores de p.Q316P, consta de 5 pacientes, y 4 de estos presentan HTA. En esta familia se aprecia también el efecto de la edad asociado al deterioro renal, ya que los 2 integrantes más jóvenes de la familia sólo presentan fenotipo patológico en cuanto a HTA, sin ninguna característica adicional, mientras que los pacientes de más edad presentan un filtrado glomerular de 35,2 ml/min/1,73m²; quistes renales; hiperuricemia; y han alcanzado ERCA.

DISCUSIÓN

Este es un estudio retrospectivo sobre las variantes recurrentes en *UMOD* de una cohorte de población gallega cerrada desde el punto de vista genético. El estudio de la población gallega es de un alto valor en cuanto a la caracterización de variantes recurrentes y de correlaciones genotipo-fenotipo, ya que la región de Galicia se encuentra geográficamente localizada en el oeste de España, y barreras geográficas han proporcionado un alto nivel de conservación genética, etnicidad y consanguinidad^{39,40}.

Las alteraciones estudiadas se encuentran localizadas en posiciones muy poco tolerantes al cambio³⁷, altamente conservadas¹⁰⁻¹² y con una función estructural^{10,13,35,36}, es por esto por lo que, aunque se trata de una alteración que cambia únicamente un aminoácido por otro, las variantes tienen un efecto patogénico, y resultan en manifestaciones renales en los pacientes, ya que la proteína no puede estructurarse tridimensionalmente de manera correcta, y su función se ve alterada.

Con los datos clínicos obtenidos de esta cohorte, es notable que estas alteraciones en el gen *UMOD* tienen ciertos fenotipos comunes, confirmando el importante papel del gen en procesos como el transporte y absorción de ácido úrico, formación de quistes y función renales, que puede derivar con los años a un deterioro renal temprano.

De toda la cohorte, tan solo F4.S3 porta la alteración p.C255Y en homocigosis, tanto en este estudio como en otros anteriores se ha observado que las alteraciones bialélicas en este gen producen un desarrollo más agresivo y temprano de las manifestaciones clínicas⁴¹⁻⁴⁵.

A pesar de la diferencia de tamaño de las dos subcohortes, se puede apreciar ciertas similitudes y diferencias entre los pacientes portadores de estas. Dentro de las semejanzas, y en consonancia con la literatura sobre el fenotipo asociado a las alteraciones en *UMOD*, más de la mitad de los pacientes presentan hiperuricemia (76 y 50%, respectivamente). Se observa presencia de quistes renales y HTA en aproximadamente la mitad de los portadores para ambas alteraciones. Aproximadamente la mitad de los pacientes llegaron a ERCA (con mayor representación en la población de edad más avanzada), y han necesitado un tratamiento renal sustitutivo.

El estudio de Moskowitz JL et al.³² compara el fenotipo de varias alteraciones en *UMOD*, incluidas las alteraciones, p.C255Y y p.Q316P. Estos pacientes presentan principalmente hiperuricemia, gota (en menor proporción) y llegan a enfermedad renal terminal. En este estudio se observó que la alteración con la que los pacientes llegaban más tarde a enfermedad renal terminal era p.Q316P³². En nuestra cohorte no se aprecian diferencias estadísticas entre las alteraciones. Aun así, (Figura 2C) los portadores de p.Q316P tardan más en llegar a ERCA, siendo el primer caso a los 46 años, mientras que el primer caso de los portadores de p.C255Y, fue a los 38 años. Cabe destacar que como esta característica está relacionada con el deterioro renal debido a múltiples factores y asociado directamente con la edad.

En la Figura 2B se puede apreciar que la presencia de hiperuricemia es una característica que puede darse en distintas etapas de la vida, en algunos pacientes tuvo una aparición en etapas tempranas de la vida, mientras que, en otros, se diagnosticó más avanzada la edad. Y a pesar de que hay diferencias en el tamaño de las subcohortes, se observa cierta tendencia con un p-valor cercano a la significancia (0,1040) a que la variante p.C255Y está asociada con una anterior aparición de hiperuricemia en los pacientes.

En la Tabla 1 no hay diferencias estadísticamente significativas entre estas variantes recurrentes, pero aun así se aprecian cierta tendencia de los pacientes con p.C255Y a tener estadios mayores de ERC, mientras que la mayoría de los portadores de p.Q316P (37,5%), continúan con un flujo glomerular estimado normal (estadio ERC 1) (Figura 2D).

Es conocido que el dominio D10C es crucial para mantener la correcta estructura tridimensional de la proteína, de hecho, el grupo de Ma L et al.¹³ estudiaron las diferencias *in vivo* entre una alteración dentro del dominio (p.C217G) y fuera de este (p.C126R), concluyendo que cuando el dominio D10C se ve alterado, tiene mayores efectos deletéreos a nivel apoptótico, de retención en el retículo endoplasmático, se reducía la translocación a la superficie apical y su liberación extracelular^{13,15}. Esto coincide con lo observado en nuestra cohorte, en la que los pacientes con la alteración en este dominio están en estadios de ERC mayores (Figura 2D).

Los datos disponibles se observa un mayor porcentaje de pacientes portadores de p.Q316P sometidos a TRS y a trasplante renal (Tabla 1). Estas altas proporciones puede deberse a que hay pocos pacientes con información al respecto de estas características, por lo que los porcentajes pueden sobreestimarse.

Es destacable que, siendo la fracción de excreción de ácido úrico relevante, esta no suele solicitarse de forma rutinaria en los pacientes teniendo información en 8 de los 37 pacientes.

También cabe destacar a nivel clínico que el tipo de TRS más empleado en los pacientes es la hemodiálisis, usada en 9 pacientes en total de esta cohorte (7 de ellos portan la alteración p.C255Y, y 2, p.Q316P). Por otro lado, la diálisis peritoneal es la empleada en 2 pacientes, uno de cada tipo de alteración.

El desarrollo de hiperuricemia ha sido la característica con mayor variabilidad intrafamiliar en ambas alteraciones. También se observan diferencias entre aquellos familiares más jóvenes y mayores, habiendo desarrollado estos últimos ciertas características asociadas a la edad como quistes o deterioro de la función renal, siendo probable que los individuos más jóvenes desarrollen esta sintomatología con el tiempo (especialmente en la familia F12). Estos datos aportan información pronóstica asociada a estas variantes recurrentes. Pero esta correlación con la edad no se observa en todos los casos, por ejemplo, F8.S2 presenta una sintomatología más severa y temprana que F8.S1, a pesar de ser más joven.

En ambas subcohortes, el interrogatorio guiado reveló síntomas como polidipsia y poliuria, aunque parece estar subestimado el aumento en el volumen urinario y la mayor ingesta hídrica, debido a la baja autopercepción de estos síntomas, que han sido constantes en la vida de estos pacientes.

La principal debilidad de este estudio es que, a pesar de que las dos subcohortes están formadas por pacientes con edades comparables, la diferencia de tamaño entre estas hace que no se pueda hacer una comparación correcta en ciertas características con menos información.

Entre los puntos fuertes del estudio destaca la observación clínica de dos variantes recurrentes en una cohorte cerrada. Esto aporta y enriquece el conocimiento sobre sus características al reunir un gran número de pacientes portadores de la misma alteración genética. Otro punto fuerte es el detallado fenotipaje de los pacientes, gracias al cual se obtiene valiosa información clínica que permite ahondar en este conocimiento sobre las variantes recurrentes.

Con todo esto se puede relacionar la manifestación de características como el desarrollo de hiperuricemia (llegando en algunos casos a tener episodios de gota), quistes renales y deterioro de la función renal con alteraciones en el gen *UMOD*. Incidiendo en las alteraciones recurrentes estudiadas, se ha observado que los pacientes portadores de p.C255Y tienden a presentar hiperuricemia a edades más temprana que los portadores de p.Q316P y solo presentaron episodios de gota los portadores de p.C255Y. A pesar de que no se aprecia ninguna tendencia en cuanto a una edad más temprana o tardía de llegada a ERCA, se observa una mayor incidencia de los portadores de p.C255Y en estadios 3a, 3b y 4. Estas diferencias podrían ser debidas a que la estructura proteica se ve alterada en diferentes grados, ya que las alteraciones se encuentran en distintos dominios.

La correlación genotipo-fenotipo de este estudio es de gran importancia pronóstica al proporcionar información sobre cómo podría evolucionar la patología renal en pacientes portadores de estas variantes recurrentes. Como perspectiva futura, se podría hacer una comparación de otras variantes en *UMOD*, y así conocer las particularidades que pueda presentar cada una. O incluso, ampliar el estudio a variantes en otros genes asociados a ADTKD, comparando el fenotipo de los pacientes, y estableciendo nuevas correlaciones genotipo-fenotipo para esta patología.

REFERENCIAS

1. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, Deltas C, Hosking A, Kmoch S, Rampoldi L, Wiesener M, Wolf MT, Devuyst O. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015;88(4):676-683. doi:10.1038/ki.2015.28
2. Köttgen A, Cornec-Le Gall E, Halbritter J, Kiryluk K, Mallett AJ, Parekh RS, Rasouly HM, Sampson MG, Tin A, Antignac C, Ars E, Bergmann C, Bleyer AJ, Bockenhauer D, Devuyst O, Florez JC, Fowler KJ, Franceschini N, Fukagawa M, Gale DP, Gbadegesin RA, Goldstein DB, Grams ME, Greka A, Gross O, Guay-Woodford LM, Harris PC, Hoefele J, Hung AM, Knoers NVAM, Kopp JB, Kretzler M, Lanktree MB, Lipska-Ziętkiewicz BS, Nicholls K, Nozu K, Ojo A, Parsa A, Pattaro C, Pei Y, Pollak MR, Rhee EP, Sanna-Cherchi S, Savige J, Sayer JA, Scolari F, Sedor JR, Sim X, Somlo S, Susztak K, Tayo BO, Torra R, van Eerde AM, Weinstock A, Winkler CA, Wuttke M, Zhang H, King JM, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Gharavi AG. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2022;101(6):1126-1141. doi:10.1016/j.kint.2022.03.019
3. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, Parsa A, Gao X, Yang Q, Smith AV, O'Connell JR, Li M, Schmidt H, Tanaka T, Isaacs A, Ketkar S, Hwang SJ, Johnson AD, Dehghan A, Teumer A, Paré G, Atkinson EJ, Zeller T, Lohman K, Cornelis MC, Probst-Hensch NM, Kronenberg F, Tönjes A, Hayward C, Aspelund T, Eiriksdottir G, Launer LJ, Harris TB, Rimpersaud E, Mitchell BD, Arking DE, Boerwinkle E, Struchalin M, Cavalieri M, Singleton A, Giallauria F, Metter J, de Boer IH, Haritunians T, Lumley T, Siscovick D, Psaty BM, Zillikens MC, Oostra BA, Feitosa M, Province M, de Andrade M, Turner ST, Schillert A, Ziegler A, Wild PS, Schnabel RB, Wilde S, Munzel TF, Leak TS, Illig T, Klopp N, Meisinger C, Wichmann HE, Koenig W, Zgaga L, Zemunik T, Kolcic I, Minelli C, Hu FB, Johansson Å, Igl W, Zaboli G, Wild SH, Wright AF, Campbell H, Ellinghaus D, Schreiber S, Aulchenko YS, Felix JF, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Hofman A, Imboden M, Nitsch D, Brandstätter A, Kollerits B, Kedenko L, Mägi R, Stumvoll M, Kovacs P, Boban M, Campbell S, Endlich K, Völzke H, Kroemer HK, Nauck M, Völker U, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2010;42(5):376-384. doi:10.1038/ng.568
4. Nanamatsu A, de Araújo L, LaFavers KA, El-Achkar TM. Advances in uromodulin biology and potential clinical applications. *Nat Rev Nephrol.* Published online August 19, 2024. doi:10.1038/s41581-024-00881-7
5. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(1):33-43. doi:10.1093/ndt/gfy394
6. Trachtman H. Variable Presentations of Rare Genetic Renal Interstitial Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;9(3):437-439. doi:10.2215/CJN.00180114
7. Mabillard H, Sayer JA, Olinger E. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;38(2):271-282. doi:10.1093/ndt/gfab268

8. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol*. 2021;83(1):477-501. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-092817
9. Thielemans R, Speeckaert R, Delrue C, De Bruyne S, Oyaert M, Speeckaert MM. Unveiling the Hidden Power of Uromodulin: A Promising Potential Biomarker for Kidney Diseases. *Diagnostics*. 2023;13(19):3077. doi:10.3390/diagnostics13193077
10. UniProt. Accessed March 25, 2024. <https://www.uniprot.org/>
11. Bokhove M, Nishimura K, Brunati M, Han L, de Sanctis D, Rampoldi L, Jovine L. A structured interdomain linker directs self-polymerization of human uromodulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(6):1552-1557. doi:10.1073/pnas.1519803113
12. Tinschert S, Ruf N, Bernascone I, Sacherer K, Lamorte G, Neumayer HH, Nurnberg P, Luft FC, Rampoldi L. Functional consequences of a novel uromodulin mutation in a family with familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(12):3150-3154. doi:10.1093/ndt/gfh524
13. Ma L, Liu Y, Landry NK, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu XR. Point mutation in D8C domain of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in transgenic mice causes progressive renal damage and hyperuricemia. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186769. doi:10.1371/journal.pone.0186769
14. Stsiapanava A, Xu C, Nishio S, Han L, Yamakawa N, Carroni M, Tunyasuvunakool K, Jumper J, de Sanctis D, Wu B, Jovine L. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat Struct Mol Biol*. 2022;29(3):190-193. doi:10.1038/s41594-022-00729-3
15. Yang H, Wu C, Zhao S, Guo J. Identification and characterization of D8C, a novel domain present in liver-specific LZP, uromodulin and glycoprotein 2, mutated in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *FEBS Lett*. 2004;578(3):236-238. doi:10.1016/j.febslet.2004.10.092
16. Schaeffer C, Cattaneo A, Trudu M, Santambrogio S, Bernascone I, Giachino D, Caridi G, Campo A, Murtas C, Benoni S, Izzi C, De Marchi M, Amoroso A, Ghiggeri GM, Scolari F, Bachi A, Rampoldi L. Urinary secretion and extracellular aggregation of mutant uromodulin isoforms. *Kidney Int*. 2012;81(8):769-778. doi:10.1038/ki.2011.456
17. Bernascone I, Janas S, Ikehata M, Trudu M, Corbelli A, Schaeffer C, Rastaldi MP, Devuyst O, Rampoldi L. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet*. 2010;19(15):2998-3010. doi:10.1093/hmg/ddq205
18. Williams SE, Reed AAC, Galvanovskis J, Antignac C, Goodship T, Karet FE, Kotanko P, Lhotta K, Morinière V, Williams P, Wong W, Rorsman P, Thakker R V. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricaemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet*. 2009;18(16):2963-2974. doi:10.1093/hmg/ddp235
19. Bernascone I, Vavassori S, Di Pentima A, Santambrogio S, Lamorte G, Amoroso A, Scolari F, Ghiggeri GM, Casari G, Polishchuk R, Rampoldi L. Defective Intracellular Trafficking of Uromodulin Mutant Isoforms. *Traffic*. 2006;7(11):1567-1579. doi:10.1111/j.1600-0854.2006.00481.x

20. Bollée G, Dahan K, Flamant M, Morinière V, Pawtowski A, Heidet L, Lacombe D, Devuyst O, Pirson Y, Antignac C, Knebelmann B. Phenotype and Outcome in Hereditary Tubulointerstitial Nephritis Secondary to UMOD Mutations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(10):2429-2438. doi:10.2215/CJN.01220211
21. Fistrek Prlic M, Huljev Frkovic S, Beck B, Tonkovic Durisevic I, Bulimbasic S, Coric M, Lamot L, Ivandic E, Vukovic Brinar I. Two sides of the same coin: a complex presentation of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases: a literature review and case reports. *Front Pediatr*. 2023;11. doi:10.3389/fped.2023.1283325
22. Nigro E, Amicone M, D'Arco D, Sellitti G, De Marco O, Guarino M, Riccio E, Pisani A, Daniele A. Molecular Diagnosis and Identification of Novel Pathogenic Variants in a Large Cohort of Italian Patients Affected by Polycystic Kidney Diseases. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1236. doi:10.3390/genes14061236
23. Zhang LL, Lin JR, Zhu TT, Liu Q, Zhang DM, Gan LW, Li Y, Ou ST. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease with a novel heterozygous missense mutation in the uromodulin gene: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(33):10249-10256. doi:10.12998/wjcc.v9.i33.10249
24. Yang J, Zhang Y, Zhou J. UMOD gene mutations in Chinese patients with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: a pediatric case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):145. doi:10.1186/s12887-019-1522-7
25. Ayasreh N, Bullich G, Miquel R, Furlano M, Ruiz P, Lorente L, Valero O, García-González MA, Arhda N, Garin I, Martínez V, Pérez-Gómez V, Fulladosa X, Arroyo D, Martínez-Vea A, Espinosa M, Ballarín J, Ars E, Torra R. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: Clinical Presentation of Patients With ADTKD-UMOD and ADTKD-MUC1. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(3):411-418. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.019
26. Valluru MK, Chung NK, Gilchrist M, Butland L, Cook J, Takou A, Dixit A, Weedon MN, Ong ACM. A founder UMOD variant is a common cause of hereditary nephropathy in the British population. *J Med Genet*. 2023;60(4):397-405. doi:10.1136/jmg-2022-108704
27. Bleyer AJ, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Zhu H, Satko SG, Weller N, Deterding E, McBride D, Gorry MC, Xu L, Ganier D, Hart TC. Clinical characterization of a family with a mutation in the uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) gene. *Kidney Int*. 2003;64(1):36-42. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00081.x
28. Hart TC, Gorry M C, Hart P S, Woodard A S, Shihabi Z, Sandhu J, Shirs B, Xu L, Zhu H, Barmada M M, Bleyer A J. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet*. 2002;39(12):882-892. doi:10.1136/jmg.39.12.882
29. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42(4):658-676. doi:10.1016/S0272-6386(03)00829-1
30. Olinger E, Hofmann P, Kidd K, Dufour I, Belge H, Schaeffer C, Kipp A, Bonny O, Deltas C, Demoulin N, Fehr T, Fuster DG, Gale DP, Goffin E, Hodaňová K, Huynh-Do U, Kistler A, Morelle J, Papagregoriou G, Pirson Y, Sandford R, Sayer JA, Torra R, Venzin C, Venzin R, Vogt B, Živná M, Greka A, Dahan K, Rampoldi L, Kmoch S, Bleyer AJ, Devuyst O. Clinical and genetic spectra of

- autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int.* 2020;98(3):717-731. doi:10.1016/j.kint.2020.04.038
31. Gong K, Xia M, Wang Y, Wang N, Liu Y, Zhang VW, Cheng H, Chen Y. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease genotype and phenotype correlation in a Chinese cohort. *Sci Rep.* 2021;11(1):3615. doi:10.1038/s41598-020-79331-w
 32. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K, Kitzler TM, Tashman AP, Velez E, Thakker R V., Kotanko P. Association between Genotype and Phenotype in Uromodulin-Associated Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;8(8):1349-1357. doi:10.2215/CJN.11151012
 33. NefroCHUS. Accessed November 20, 2024. <https://www.nefrochus.com/>
 34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine.* 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
 35. Yang H, Wu C, Zhao S, Guo J. Identification and characterization of D8C, a novel domain present in liver-specific LZP, uromodulin and glycoprotein 2, mutated in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *FEBS Lett.* 2004;578(3):236-238. doi:10.1016/j.febslet.2004.10.092
 36. Stsiapanava A, Xu C, Nishio S, Han L, Yamakawa N, Carroni M, Tunyasuvunakool K, Jumper J, de Sanctis D, Wu B, Jovine L. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat Struct Mol Biol.* 2022;29(3):190-193. doi:10.1038/s41594-022-00729-3
 37. MetaDome. Accessed October 28, 2024. <https://stuart.radboudumc.nl/metadome/dashboard>
 38. Gunay-Aygun M, Turkbey BI, Bryant J, Daryanani KT, Gerstein MT, Piwnicka-Worms K, Choyke P, Heller T, Gahl WA. Hepatorenal findings in obligate heterozygotes for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):677-681. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.001
 39. Varela TA, Fariña J, Diéguez LP, Lodeiro R. Gene flow and genetic structure in the Galician population (NW Spain) according to Alu insertions. *BMC Genet.* 2008;9(1):79. doi:10.1186/1471-2156-9-79
 40. Bycroft C, Fernandez-Rozadilla C, Ruiz-Ponte C, Quintela I, Carracedo A, Donnelly P, Myers S. Patterns of genetic differentiation and the footprints of historical migrations in the Iberian Peninsula. *Nat Commun.* 2019;10(1):551. doi:10.1038/s41467-018-08272-w
 41. Rezende-Lima W, Parreira KS, García-González M, Riveira E, Banet JF, Lens XM. Homozygosity for uromodulin disorders: FJHN and MCKD-type 2. *Kidney Int.* 2004;66(2):558-563. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00774.x
 42. Edwards N, Olinger E, Adam J, Kelly M, Schiano G, Ramsbottom SA, Sandford R, Devuyst O, Sayer JA. A novel homozygous UMOD mutation reveals gene dosage effects on uromodulin processing and urinary excretion. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(12):1994-1999. doi:10.1093/ndt/gfx066
 43. Trudu M, Janas S, Lanzani C, Debaix H, Schaeffer C, Ikehata M, Citterio L, Demaretz S, Trevisani F, Ristagno G, Glaudemans B, Laghmani K, Dell'Antonio G, Loffing J, Rastaldi MP, Manunta P, Devuyst O, Rampoldi L. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney

- damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med.* 2013;19(12):1655-1660.
doi:10.1038/nm.3384
44. Algharably EAH, Bolbrinker J, Lezius S, Reibis R, Wegscheider K, Völler H, Kreutz R. Uromodulin associates with cardiorenal function in patients with hypertension and cardiovascular disease. *J Hypertens.* 2017;35(10):2053-2058.
doi:10.1097/HJH.0000000000001432
45. Trevisani F, Larcher A, Cinque A, Capitanio U, Ripa F, Vago R, Bettiga A, Benigni F, Carezzi C, Muttin F, Bertini R, Briganti A, Salonia A, Rampoldi L, Montorsi F. The Association of Uromodulin Genotype with Renal Cancer Aggressiveness. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):262-265.
doi:10.1016/j.euf.2017.04.009

Journal Pre-proof

TABLAS Y FIGURAS

Características	Total	Alteración		p-value	q-value
		p.C255Y	p.Q316P		
N	37	28	9		
Sexo (varón) n/N (%)	24/37 (64,86)	18 / 28 (64,29)	6 / 9 (66,67)	0.9	>0.9
Edad actual mediana (Q1, Q3)	53,96 (40,72, 66,06)	56 (40,50, 65,00)	50 (46,00, 69,00)	>0.9	>0.9
HTA n/N (%)	17/36 (47,22)	12 / 27 (44,44)	5 / 8 (62,5)	0.4	0.7
Hiperuricemia n/N (%)	23/33 (69,70)	19 / 25 (76,00)	4 / 8 (50,00)	0.2	0.6
Episodio de gota n/N (%)	8/31 (25,81)	8 / 25 (32,00)	0 / 6 (0,00)	0.11	0.6
Quistes renales n/N (%)	16/33 (48,48)	12 / 25 (48,00)	4 / 8 (50,00)	>0.9	>0.9
Albuminuria n/N (%)	7/31 (22,58)	4 / 23 (17,39)	3 / 8 (37,50)	0.2	0.6
Hematuria n/N (%)	3/33 (9,10)	2 / 25 (8,00)	1 / 8 (12,50)	>0.9	>0.9
ERCA n/N (%)	18/35 (51,43)	14 / 27 (51,85)	4 / 8 (50,00)	>0.9	>0.9
Terapia renal sustitutiva n/N (%)	11/28 (39,29)	8 / 24 (33,33)	3 / 4 (75,00)	0.3	0.6
Trasplante renal n/N (%)	6/28 (21,43)	4 / 25 (16,00)	2 / 3 (66,67)	0.11	0.6
Estadio de ERC n/N (%)				0.4	0.7
1	7/35 (20)	4 / 27 (14,81)	3 / 8 (37,50)		
2	4/35 (11,43)	4 / 27 (14,81)	0 / 8 (0,00)		
3a	5/35 (14,29)	4 / 27 (14,81)	1 / 8 (12,50)		
3b	8/35 (22,86)	7 / 27 (25,93)	1 / 8 (12,50)		
4	6/35 (17,14)	4 / 27 (14,81)	2 / 8 (25,00)		
5	2/35 (5,71)	2 / 27 (7,40)	0 / 8 (0,00)		

Tabla 1. Descripción estadística de las manifestaciones clínicas de los pacientes con alteraciones recurrentes en *UMOD* en función de su alteración. Los p-valores comparan las dos alteraciones recurrentes usando en datos cuantitativos el test de Mann–Whitney–Wilcoxon y para datos categóricos el de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para variables con una frecuencia de más o menos 5, respectivamente; los q-valores son los p-valores corregidos con el test de Benjamini-Hochberg (corrección de la tasa de falsos descubrimientos para pruebas múltiples). HTA: Hipertensión arterial; ERCA: Enfermedad Renal Crónica Avanzada; n representa el número de sujetos con la característica; N representa el número de sujetos totales con información sobre esa característica.

Paciente	Sexo	Edad actual (años)	Cambio ADN	Cambio aa	HT A	Estadio ERC (Fge)	Hiperuricemia (SUA (mg/dl))	Excreción Fraccional de ácido úrico (%)	Edad diagnóstico de hiperuricemia	Episodio de gota	Edad 1er episodio gota	Quistes renales	Albuminuria	Hematuria	ER-CA	Edad ER-CA	Terapia renal sustitutiva	Tipo TRS	Edad TRS	Trasplante renal	
F1.S1	H	65	c.764G>A	p.C255 Y	S	3b (31)	S (9)	5,98	50	S	52	S	N	N	S	62	N	N	N	N	
F2.S1	H	57	c.764G>A	p.C255 Y	N	2 (84)	S (7,3)	NA	49	S	50	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
F2.S2	H	20	c.764G>A	p.C255 Y	N	1 (>90)	S (9,8)	NA	15	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
F3.S1	H	40	c.764G>A	p.C255 Y	S	3a (59,6)	S (11)	4,97	35	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	
F4.S1	M	71	c.764G>A	p.C255 Y	N	3b (38)	S (>7,5)	NA	53	N	N	S	N	N	S	61	S	HD	72	N	
F4.S2	M	68	c.764G>A	p.C255 Y	S	5 (12)	N (6,4)	NA	N	N	N	S	N	S	S	59	S	HD	68	N	
F4.S3	M	64	c.764G>A *	p.C255 Y*	S	4 (<20)	S (8)	NA	47	N	N	S	N	NA	S	46	S	HD	47	S	
F4.S4	H	61	c.764G>A	p.C255 Y	N	4 (21)	S (9,1)	NA	48	N	N	NA	N	N	S	47	S	DP	58	S	
F4.S5	H	60	c.764G>A	p.C255 Y	S	5 (12)	S (8,5)	NA	36	N	N	S	NA	N	S	57	S	HD	60	N	
F4.S6	H	54	c.764G>A	p.C255 Y	S	4 (17)	S (9,2)	4	23	S	23	S	S	N	S	47	N	N	N	N	
F4.S7	H	53	c.764G>A	p.C255 Y	N	2 (66)	N (6,2)	NA	N	N	N	N	N	N	N	N	NA	N	N	N	
F4.S8	H	48	c.764G>A	p.C255 Y	N	1 (>90)	S (>7,5)	4,7	31	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
F4.S9	M	38	c.764G>A	p.C255 Y	N	2 (81)	N (5,2)	7,27	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
F4.S10	H	37	c.764G>A	p.C255 Y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F4.S11	H	31	c.764G>A	p.C255 Y	N	2 (62)	S (9)	NA	16	N	N	N	N	N	N	N	NA	NA	NA	NA	
F4.S12	M	60	c.764G>A	p.C255 Y	N	3b (41)	N (4,9)	7,3	53	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
F4.S13	H	21	c.764G>A	p.C255 Y	N	1 (>90)	N (6,8)	NA	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
F5.S1	H	43	c.764G>A	p.C255 Y	S	3b (33)	S (10,3)	NA	30	N	N	N	N	N	S	41	N	N	N	N	
F5.S2	H	42	c.764G>A	p.C255 Y	N	3b (34)	S (7,1)	NA	22	S	22	S	N	N	S	39	N	N	N	N	
F5.S3	H	40	c.764G>A	p.C255 Y	N	3a (59)	S (10,2)	NA	33	S	28	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
F6.S1	M	67	c.764G>A	p.C255 Y	S	5 (<20)	NA	NA	NA	S	NA	S	NA	N	S	52	S	HD	NA	S	
F6.S2	H	64	c.764G>A	p.C255 Y	S	3a (47)	S (8,7)	7,98	55	N	N	S	NA	N	N	N	N	N	N	N	
F7.S1	H	71	c.764G>A	p.C255 Y	N	4 (22)	S (13,2)	NA	57	N	N	S	N	N	S	57	S	HD-D	NA	S	
F8.S1	M	65	c.764G>A	p.C255 Y	S	3a (53)	S (12,3)	2	52	S	63	S	S	S	N	N	N	N	N	N	
F8.S2	H	42	c.764G>A	p.C255 Y	N	3b (42)	S (11)	NA	31	S	31	N	S	N	S	38	N	N	N	N	
F8.S3	M	41	c.764G>A	p.C255 Y	N	1 (>90)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N	N	NA	NA	NA	NA	

F9.S1	M	76	c.764G>A	p.C255 Y	S	3b (30)	S (8,9)	NA	66	NA	NA	N	S	N	S	74	N	N	N	N
F10.S1	M	83	c.764G>A	p.C255 Y	S	4 (20)	N (6,2)	NA	67	N	N	N	N	N	S	76	S	HD	NA	N
F11.S1	H	86	c.947A>C	p.Q316 P	S	5 (<10)	S (8,7)	NA	60	N	N	S	N	N	S	60	S	HD	63	S
F12.S1	M	70	c.947A>C	p.Q316 P	S	4 (26,7)	S (8,5)	NA	N	N	N	S	S	N	S	55	S	DP	63	S
F12.S2	H	69	c.947A>C	p.Q316 P	S	4 (20)	S (8,13)	NA	56	N	N	S	S	N	S	59	S	HD	65	N
F12.S3	H	47	c.947A>C	p.Q316 P	S	3a (58,9)	S (8,26)	NA	32	NA	NA	S	N	N	S	46	N	N	N	NA
F12.S4	H	37	c.947A>C	p.Q316 P	N	1 (>90)	N (5,9)	NA	N	N	N	N	N	S	N	N	NA	NA	NA	NA
F12.S5	H	18	c.947A>C	p.Q316 P	S	1 (>90)	N (6,3)	NA	N	NA	NA	N	N	N	N	N	NA	NA	NA	NA
F13.S1	H	60	c.947A>C	p.Q316 P	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F14.S1	M	50	c.947A>C	p.Q316 P	N	1 (>90)	N (4,7)	NA	N	N	N	N	N	N	N	N	NA	NA	NA	NA
F15.S1	M	46	c.947A>C	p.Q316 P	N	3b (42,2)	N (4,9)	NA	N	N	N	N	S	N	N	N	NA	NA	NA	NA

Tabla 2. Características fenotípicas de la cohorte de pacientes con alteraciones recurrentes en *UMOD*. ERC: enfermedad renal crónica; Fge: filtrado glomerular estimado (calculado con CKD-EPI); SUA: ácido úrico en suero; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; TRS: terapia renal sustitutiva; H: hombre; M: mujer; S: sí; N: no; NA: no hay datos disponibles; HD: hemodiálisis; HD-D: hemodiálisis domiciliaria; DP: diálisis peritoneal. *Paciente con alteración en homocigosis.

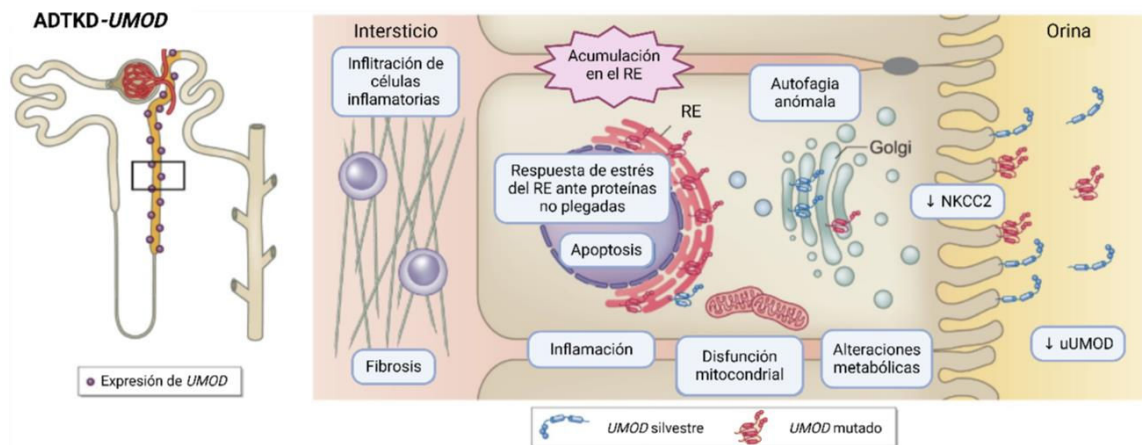


Figura 1. Esquema sobre la patofisiología de alteraciones en *UMOD*. A la izquierda, se representa la restringida expresión de *UMOD* a la rama ascendente de Henle y las primeras secciones del túbulo contorneado distal. A la derecha, los procesos alterados debido a la expresión de *UMOD* mutante. Adaptado de Mabillard, H. et al. (2023)⁷. RE: Retículo endoplasmático; NKCC2: cotransportador sodio-potasio-cloro ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$); uUMOD: UMOD en orina.

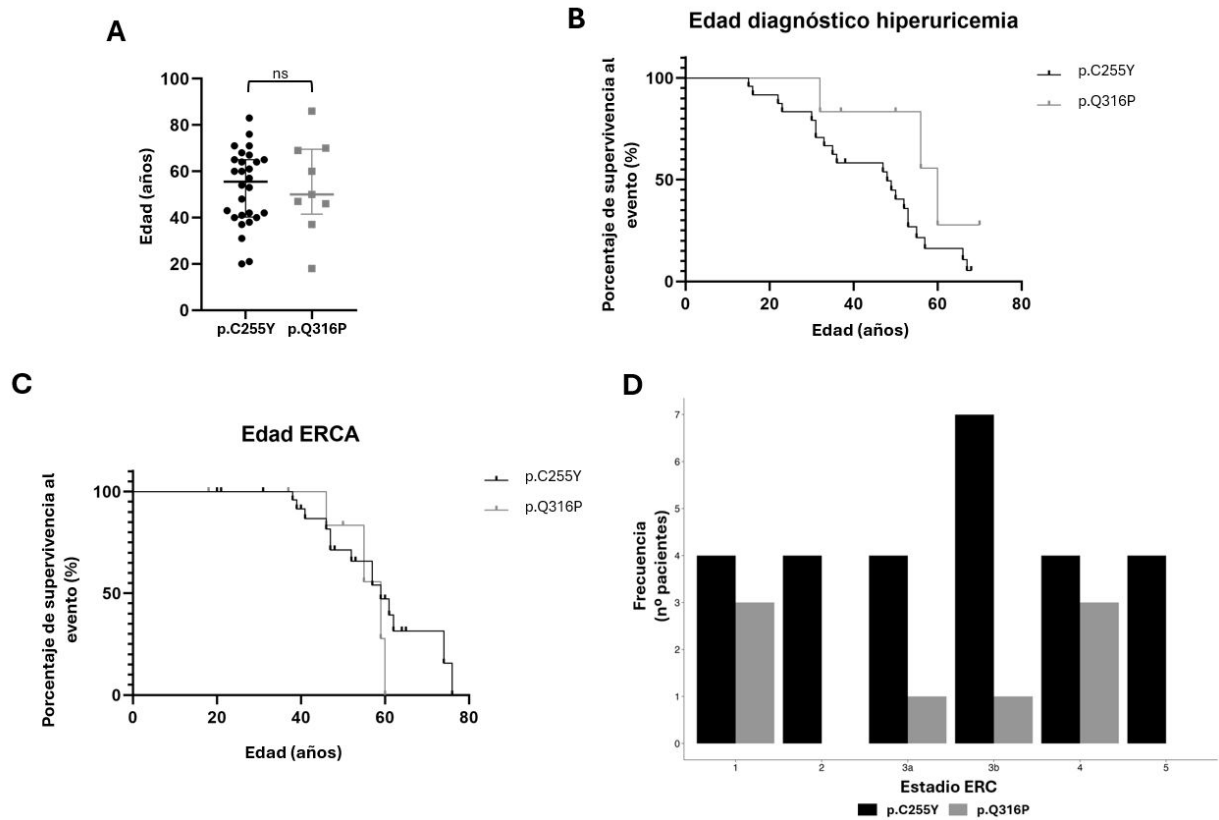


Figura 2. (A) Distribución de la edad en la cohorte de variantes recurrentes de *UMOD* dividido por tipo de variante. Las medianas de la edad en ambos grupos son muy similares y no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (ns), con un p-valor de 0,9222. (B) Representación del diagnóstico de hiperuricemia en función de la edad para cada variante mediante una curva de supervivencia Kaplan-Meier, con el test de log-rank se calcula un p-valor de 0,1040, por lo que las diferencias no son estadísticamente significativas. (C) Representación de pacientes en ERCA en función de la edad para cada variante mediante una curva de supervivencia Kaplan-Meier, con el test de log-rank se calcula un p-valor de 0,4156, por lo que las diferencias no son estadísticamente significativas. (D) Pacientes en cada estadio de ERC divididas por el tipo de alteración.

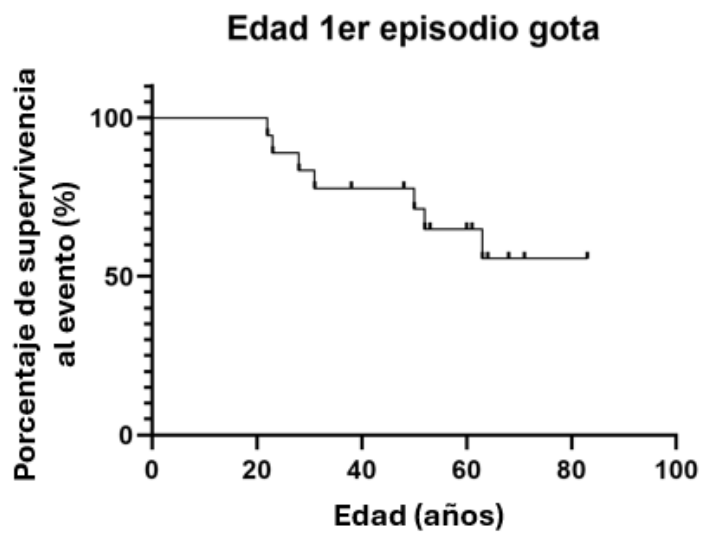


Figura 3. Curva de supervivencia tipo Kaplan-Meier en la que se representa la edad a la que ocurrió el primer episodio de gota. Ningún paciente de la alteración p.Q316P presentaron episodios de gota.