

# Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы

**Т.Н. Гарманова**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

## Сведения об авторе:

Гарманова Т.Н. - к.м.н, младший научный сотрудник отдела детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 105415 Москва, 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 4. E-mail: tatianagarmanova@gmail.com

Garmanova T.N. – Ph. D. Med, researcher at the Department of Pediatric Urology of the Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105415 Moscow, Park 3rd st., 51, b. 4. E-mail: tatianagarmanova@gmail.com

**В**рожденные аномалии мочеполовой системы (ВАМПС) составляют 20–30% всех врожденных аномалий, выявляемых при пренатальном ультразвуковом исследовании. В мире около 40-50% случаев почечной недостаточности у детей связано с врожденными аномалиями мочевой системы [1]. Врожденные аномалии мочеполовой системы включают в себя широкий спектр структурных и функциональных заболеваний почек и мочевыводящих путей. К ним относятся следующие заболевания: гипоплазия/дисплазия почек, агенезия почек, кистозные заболевания почек, удвоение, обструкция на уровне лоханочно-мочеточникового и пузырно-мочеточникового сегментов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауретер, гидронефроз и клапаны задней уретры. Они могут быть изолированными или же частью мультиорганного синдрома [2, 3]. ВАМПС могут быть следствием хромосомных болезней, вызванных геномными или структурными нарушениями, они не являются наследственными заболеваниями, хотя и относятся к генетически обусловленной патологии. Хромосомные болезни характеризуются, как правило, множественными пороками развития различных органов. Частота поражений почек и органов мочевого выделения при ряде хромосомных болезней может быть довольно высокой. При трисомии хромосомы 21, утрате части длинного плеча 18 хромосомы, часто-

та пороков развития органов мочевой системы превышает частоту аналогичных аномалий органов мочевой системы в популяции. При синдроме трисомии хромосомы 9 у мальчиков отмечается крипторхизм и микропенис, при синдроме Паттау часто встречается поликистоз почек, при синдроме Шерешевского-Тернера также часто встречаются врожденные пороки почек, при синдроме Синдром Миллера-Диккера описаны случаи агенезии почек.

Существуют данные о том, что врожденные заболевания почек могут быть следствием мутации в одном гене (моногоенные ВАМПС). Этот фактор подтверждается следующими положениями:

- ВАМПС могут иметь семейный характер [4];
- в моногоенных моделях на мышах были получены фенотипы ВАМПС;
- мультиорганные моногоенные синдромы человека могут включать в себя фенотипы ВАМПС.

Недавно гипотеза о моногоенной природе ВАМПС подтвердилась обнаружением более 20 генов, ответственных за развитие ВАМПС у людей [5–9]. До этого было известно лишь несколько генов, мутации в которых, являются причиной ВАМПС. Большая часть их обнаружена у людей с семейными синдромами, в том числе *HNF1B* (синдром кист почек и диабета – Renal Cysts and Diabetes Syndrome) [10], *PAX2* (почечный синдром Coloboma – Renal Coloboma Syndrome) [11] и *EYA1* (брахио-ото-ренальный синд-

ром – branchio-oto-renal syndrome) [12].

Одной из первых ВАМПС, генетическая основа которого оказалась изучена, стал поликистоз почек. Причиной этого заболевания являются мутации в генах *PKD1* и *PKD2*, которые кодируют белки полицистин 1 и полицистин 2, соответственно. До недавнего времени молекулярно-генетическая диагностика этого заболевания была сложна, однако сейчас можно диагностировать 90% случаев наследственного поликистоза почек, что очень важно для прогнозирования течения заболевания и, особенно, в отношении донорской трансплантации почки. Аутосомнорецессивный поликистоз почек характеризуется появлением двусторонних кист почек, он может начаться уже *in utero*. Это заболевание развивается сразу после рождения или в подростковом возрасте, в зависимости от пенетрантности компунд-гетерозигот по рецессивным мутациям в гене *PKHD1*.

Последние исследования показали, что ВАМПС могут вызываться мутациями в нескольких генах (табл. 1) с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования [10–12, 13–41].

Возникновение ВАМПС связано с нарушением нормального нефрогенеза и может вызываться мутациями в генах, ответственных за этот процесс.

Для того чтобы понять и выявить причины ВАМПС, необходимо детально проанализировать процесс развития мочеполовой системы. Развитие почки можно разделить на сле-

дующие этапы: возникновение зачатка мочеточника, переход мезенхима – эпителий (МЕТ), морфогенез сети почки и развитие нефрона (включает в себя морфогенез проксимальных и

дистальных канальцев и гломерулогенез) [4, 16, 43-46] (табл. 2). Молекулярный контроль этих процессов развития регулируется большим количеством генов и сигнальных путей.

Нарушение на любом из этапов развития, как показано в моделях на мышах, может привести к появлению клинического фенотипа ВАМПС. Понимание молекулярных механизмов

Таблица 1. Гены – причины изолированных ВАМПС и синдромов с преобладанием фенотипа ВАМПС у человека

Символ гена	Почечный фенотип	Экстраренальный фенотип	Модель на мышах Het/ Homd		Литературный источник
<b>А. Доминантные ВАМПС</b>					
<i>BMP4</i>	Почечная гипоплазия	Микроофтальмия	ВАМПС		[13]
<i>EYA1</i>	Мультикстоз почки, почечная аплазия	Глухота, аномалии уха, бронхиальные кисты	ВАМПС	ВАМПС	[12]
<i>GATA3</i>	Почечная дисплазия	Гипопаратероидизм, аномалии сердца, иммунодефицит, глухота	нет		[14, 15]
<i>HNF1B</i>	Гипоплазия почек, единственная почка, подковообразная почка	Сахарный диабет, гиперурикемия, гипомагниемия	нет		[10]
<i>KAL1</i>	Агенезия почки	Микропенис, двусторонний крипторхизм, анозмия			[17]
<i>PAX2</i>	ПМР, гипоплазия почек	Снижение слуха	ВАМПС	ВАМПС	[11,18]
<i>RET</i>	Агенезия почки		нет	ВАМПС	[19, 20]
<i>ROBO2</i>	ПМР, дефекты пузырно-мочеточникового соединения	None	нет	ВАМПС	[21]
<i>SALL1</i>	Гиподисплазия почек, агенезия почек	Аномалии конечностей, глаз, анального канала	ВАМПС	ВАМПС	[22]
<i>SIX1</i>	Гиподисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты	нет	ВАМПС	[38]
<i>SIX2</i>	Гиподисплазия почек	None	нет	ВАМПС	[13, 28]
<i>SIX5</i>	Гиподисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты	нет	нет	[24]
<i>SOX17</i>	ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет	нет		[25]
<i>TNXB</i>	ПМР	Гипермобильность суставов	нет	нет	[26]
<i>UPK3A</i>	Гиподисплазия почек	Дефекты лица и конечностей	нет	ВАМПС	[27]
<i>WNT4</i>	Гиподисплазия почек	Нарушение формирования пола, дисплазия надпочечников и легких (SERKAL)	нет	ВАМПС	[29-31]
<i>CHD1L</i>	Гиподисплазия почек, ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет			[32]
<i>DSTYK</i>	Гиподисплазия почек, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Эпилепсия			[33]
<i>MUC1</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 1	–	нет	?	[42]
<i>UMOD</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 2	Гиперурикемия	нет	ВАМПС	[34]
<b>В. Рецессивные ВАМПС</b>					
<i>ACE</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия (Potter sequence), аномалии черепа	нет	ВАМПС	[35, 36,39]
<i>AGT</i>	Схоже с ACE	Схоже с ACE	нет	ВАМПС	[35, 36]
<i>AGTR1</i>	Схоже с ACE	Схоже с ACE	нет	ВАМПС?	[35, 36]
<i>REN</i>	Схоже с ACE	Схоже с ACE	нет	ВАМПС	[35, 36]
<i>FGF20</i>	Двусторонняя агенезия почек	Нет	нет	ВАМПС	[37]
<i>TRAP1</i>	ПМР, агенезия почек	VACTERL синдром			[40]
<i>FRAS1</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, аномалии носа и глотки, задержка психического развития и синдактилия	нет	ВАМПС	[41]
<i>FREM2</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, аномалии носа и глотки, задержка психического развития и синдактилия	нет	ВАМПС	[41]

контроля формирования мочеоловой системы переключило внимание в изучении этих процессов с классических анатомических теорий на современный клеточный и генетический принцип понимания этиологии ВАМПС [47]. Развитие почки начинается с формирования двустороннего пронефроса (NDs), который перемещается латерально в теле эмбриона. Около нижних конечностей из нефротической закладки образуется вырост, носящий название зачаток мочеточника (UB). Он проникает в близлежащую метанефротическую мезенхиму (ММ), удлиняется и разветвляется в будущую собирательную систему почки. Область зачатка мочеточника (UB), не прорастающая в ММ, дает начало мочеточнику, соединяющего почку с мочевым пузырем. Аномалии зачатка мочеточника, созревания и дифференцировки всех слоев дистального отдела мочеточника связаны с развитием ВАМПС.

Генетические исследования на мышцах позволили идентифицировать ключевые гены и механизмы регуляции, которые могут являться причинами ВАМПС [4].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАЧАТКА МОЧЕТОЧНИКА

I. Ichikawa и соавт. предложили теорию «зачатка» – зачаток мочеточ-

ника должен выходить в определенном месте из пронефроса и войти в центр ММ для нормального развития почки [47]. Если зачаток возникает роstralнее или каудальнее, происходит его неправильная пенетрация в ММ, что ведет к гипоплазии или дисплазии почки из-за нарушения морфо- и нефрогенеза. Отсутствие или несколько зачатков мочеточника соответственно могут привести к агенезии (одно- или двусторонней) или удвоению почки. Роstralное или каудальное смещение зачатка мочеточника также может привести к эктопии его впадения в мочевой пузырь и стать причиной обструкции на уровне пузырно-мочеточникового сегмента или причиной ПМР. «Теория о зачатке мочеточника» подтвердилась в исследованиях на мышцах с нарушениями в генах *Bmp4*, *Grem1*, *Gdnf*, *Ret*, *Foxc1/c2*, *Robo2*, *Slit2*, *Spry1* и *Itga8*, участвующих в определении места возникновения зачатка мочеточника и его развитии, приводящих к возникновению ВАМПС [6]. Исходно обнаружено, что у человека мутации в гене *RET* вызывают множественную эндокринную неоплазию [48] и болезнь Гиршпрунга [49]. Мутации в этом гене приводят также к формированию ВАМПС у плодов в виде двусторонней гипоплазии/агенезии почки [50]. Кроме того, роль гена *RET* как причины ВАМПС подтверждает и тот факт, что у многих пациентов с болезнью Гирш-

прунга имеются сочетанные не диагностированные ВАМПС [51]. Регуляторный механизм сигнального пути GDNF-RET играет центральную роль в формировании зачатка мочеточника, поэтому мутации в генах этого сигнального пути могут приводить к развитию ВАМПС. Оказалось, что мутации в генах факторов транскрипции, таких как *PAX2*, *EYA1* и *SALL1*, приводят к возникновению ВАМПС с синдром-специфическими экстракраниальными проявлениями. Мутации *PAX2* впервые описаны у пациентов с синдромом Renal Coloboma, включающие в себя гипоплазию почки, аномалии глазного нерва и глухоту [10]. К настоящему моменту в мире описано 55 заболеваний, вызванных мутациями гена *PAX2* [18]. Мутации гена *EYA1* приводят к возникновению БОР-синдрома (бранхио-отогенальный синдром), характеризующегося аномалиями развития наружного уха, кисты шеи, нарушением слуха, аномалиями развития почек (от гипоплазии до агенезии) [12]. Интересно, что мутации в генах *SIX1* и *SIX5* впервые обнаружены у пациентов с *EYA1*-отрицательным БОР-синдромом, вероятно они представляют собой более редкую причину заболевания [23, 24]. Мутации *SALL1* ведут к возникновению Townes-Brocks синдрома, характеризующегося аномалиями почек, анального канала, уха и конечностей [22]. *BMP4* экспрессируется в клетках мезенхимы, окружающих Вольфов проток, и ингибирует GDNF-RET-регуляторный механизм [39].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

После того как зачаток мочеточника проникает в ММ индуцируется активация метанефрогенных мезенхимальных клеток. Этот этап начинается с поляризации мезенхимы для возникновения эпителиальных кле-

Таблица 2. Гены, регулирующие развитие почек и верхних мочевыводящих путей

Этапы развития почки	Гены у человека						Гены у мышей	
Формирование зачатка мочеточника	<i>BMP4</i> , <i>EMX2</i> , <i>EYA1</i> , <i>FOXC1</i> , <i>FOXC2</i>	<i>GDNF</i> , <i>GFRA1</i> , <i>GREM1</i> , <i>HOXA 11</i> , <i>ISL1</i>	<i>ITGA8</i> , <i>LHX1</i> , <i>LIM1</i> , <i>OSR1</i> , <i>PAX2</i>	<i>RET</i> , <i>ROBO2</i> , <i>HS2ST</i> , <i>SALL</i> , <i>SIX</i>	<i>SIX2</i> , <i>SLIT2</i> , <i>SPRY1</i> , <i>WT1</i> , <i>HOXC 11</i>	<i>HOXD11</i>	<i>Bmp4</i> , <i>Eya1</i> , <i>Gata3</i>	<i>Pax2</i> , <i>Ret</i> , <i>Robo2</i>
Проникновение в мезенхиму	<i>BMP4</i> , <i>BMP7</i> , <i>EYA1</i>	<i>FGF20</i> , <i>LIM 1</i> , <i>TGFB2</i>	<i>WNT4</i> , <i>WNT9B</i> , <i>FGF8</i>	<i>FGF9</i> , <i>OSR1</i> , <i>SIX2</i>	<i>SMAD4</i> , <i>TCF 21</i>		<i>Fgf20</i> , <i>Wnt4</i>	
Морфогенез собирательной системы	<i>BMP4</i> , <i>BMP7</i> , <i>GPC 3</i> , <i>GREM1</i> , <i>POD1</i> , <i>PTEN</i>		<i>FFGR1</i> , <i>FFGR2</i> , <i>HOXA 11</i> , <i>HOXC 11</i> , <i>RARA</i> , <i>SPRY1</i>	<i>AGT</i> (ангиотензин), <i>AGTR</i> (рецептор ангиотензина 1 и 2), <i>HOXD 11</i> , <i>MET</i> , <i>WNT11</i>			<i>Agt</i> , <i>Agtr</i>	
Формирование и созревание нефрона	<i>PAX2</i> , <i>UMOD</i> , <i>WTQ</i>		<i>AGT</i> , <i>JAG1</i> , <i>Agt-рецептор</i>	<i>NOTCH2</i>			<i>Umod</i>	

ток нефрона, а процесс носит название мезенхимно-эпителиальный переход (MET) [43, 44]. Ключевую роль в этом процессе играют белки WNT, в частности белки WNT9b и WNT4 [43, 44]. Кроме того, в последних исследованиях на мышах показано, что сигнальный механизм с участием белков WNT частично регулируется [52]. Мутации генов *WNT4* или *SIX2* выявлены у детей с ВАМПС [13, 31]. Другую важную роль в процессе MET играет фактор роста фибробластов [43, 44]. Кроме того, недавно представлены данные о мутации в гене *FGF20*, что привело к двусторонней агенезии почек у трех плодов в родственных семьях [37].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ СОБИРАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧКИ

Следующим этапом развития почки является морфогенез собирательной системы. Во время этого периода на окончании зачатков собирательной системы формируются нефроны. Одним из факторов, регулирующим этот процесс, является ангиотензин 2, активирующий рецепторы ангиотензина 1 и 2 типа, что стимулирует морфогенез [53]. Соответственно мутации в компонентах ренин-ангиотензиновой системы, таких как: *AGT* (ангиотензиноген), *REN* (ренин), *ACE* (ангиотензин-превращающий фермент) и *AGTR1* (рецептор ангиотензина II 1 типа), связаны с тяжелыми фенотипическими проявлениями ВАМПС в виде почечной тубулярной дисгенезии [35]. Эти редкие аутомно-рецессивные заболевания характеризуются ранней анурией плода, приводящей к олигогидрамниону. В экспериментах на мышах проводилась инактивация различных компонентов ренин-ангиотензиновой системы. Установлено, что у мышей с генотипом null по генам *AGTR2* и *AGT* [54] имеются ВАМПС, этот фенотип не развивается у мышей с генотипом null по

генам *ACE* и *REN*. Эти факты показывают возможные различия между экспериментальными моделями на мышах и человеческими заболеваниями.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ НЕФРОНА

В то время как большое внимание уделяется ранним этапам формирования почки, гораздо меньше известно о генетическом регулировании процесса формирования нефрона [46]. Единственным установленным у человека геном, регулирующим этот процесс, является ген *UMOD*. Ген уро модулина – Uromodulin (*UMOD*), кодирует белок Tamm-Horsfall, один из самых многочисленных белков в организме человека [55]. Мутации *UMOD* являются причиной различных почечных заболеваний: поликистоз почек 2 типа (MCKD2), семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия (FJHN) и гломерулокистозная болезнь почек (GCKD) [34]. Все эти заболевания имеют аутомно-доминантный тип наследования.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВАМПС НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕТОЧНИКА И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

После проникновения пронефроса в клоаку, появляется и проникает в ММ зачаток мочеточника, далее мочеточник отделяется от общего протока пронефроса (CND, самый дистальный сегмент протока пронефроса) и проникает в мочевой пузырь. Этот процесс носит название «созревание дистального отдела мочеточника» и зависит от апоптоза CND, регулируется сигнальным путем с участием ретиноидной кислоты, рецепторов LAR-семейства белков тирозин-фосфаты, Ret и Dlg1 [56–58]. Мочеточник состоит из нескольких клеточных слоев: уротелий, субэпителиальная мезенхима


мочеточника (или стромальный слой), гладкомышечный слой и адвентиция. В гладкомышечном слое на уровне лоханки находятся клетки пейсмейкеры, вызывающие одностороннюю перистальтику мочеточника. Нарушения в генах *SHH*, *GLI3*, *TSHZ3*, *BMP4*, *UPK2*, *UPK3*, *BRG1*, *TBX18*, генах семейства ренин-ангиотензиновой системы, *DLG1*, *KIT* и *HCN3*, экспрессируемых в этих клетках, приводят к развитию мегауретера, гидронефроза, ПМП и/или обструкции [59, 60].

Существует мнение о том, что мутации в генах, вызывающие ВАМПС, согласно исследованиям, проведенным на мышах, можно использовать для генетического тестирования у человека. Однако, скрининг пациентов по индивидуальным генам, вызывающим ВАМП, показал, что за исключением генов *HNF1B* и *PAX2*, мутации в большинстве тестируемых генов встречаются в небольшом количестве случаев [61]. Гено-фенотипические корреляции у разных носителей мутаций в одной и той же семье могут быть очень сложными, мутация в одном гене может быть причиной различным аномалий. К этому еще нужно добавить тот факт, что многие ВАМПС остаются не диагностированными [62].

В настоящее время уже существуют готовые панели, предназначенные для тестирования групп генов с помощью высокопроизводительного секвенирования нового поколения для диагностики заболеваний почек и мочевыводящих путей. К ним относятся, например:

- **KidneySeq™**: A Comprehensive Genetic Kidney Disease Panel, исследуются 170 различных генов, ответственных за 75 заболеваний мочеполовой системы;

- **Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel target gene list**, оцениваются такие заболевания как поликистоз почек, брахиоторенальный синдром, опухоль Вильмса;

- **Autosomal Dominant and Recessive Polycystic Kidney Disease** 

NextGen Sequencing (NGS) Panel, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Sequencing Panel, Ashkenazi Jewish Carrier Multi-Gene Expanded Panel включают в себя диагностику поликистоза почек;

- Branchiootorenal Syndrome Panel, OtoSeq Hearing Loss Deletion/Duplication Panel, OtoSeq Hearing Loss Panel включают себя диагностику брахиоторенального синдрома;

- Congenital Central Hypoventilation NGS Panel включает в себя диагностику агенезии почек.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНОВ – ПРИЧИН ВАМПС

В настоящее время большая часть исследований направлена на выявление новых генов, мутации в которых могут быть причиной ВАМПС, для улучшения генетического тестирования и расширения понимания этиологии широкого спектра фенотипов ВАМПС.

Секвенирование нового поколения (Next-generation sequencing (NGS)) сделало возможным проводить скрининг пациентов с ВАМПС для поиска мутаций в нескольких генах [63]. Этот анализ, в комбинации с секвенированием всего экзона,

позволил определить новые гены, мутации в которых возможно являются причиной ВАМПС (*DSTYK*, *TRAP1*, *TNXB*) [64-66]. Двойная серин/треонин и тирозин киназа (*DSTYK*) – активирует фосфорилирование ERK, что приводит к активации рецептора FGF. *DSTYK* находится рядом с FGF-рецепторами в зачатке мочеточника и ММ. Мутации в *DSTYK* могут нарушать FGF сигнальный путь и привести к возникновению ВАМПС [35]. Белок, связанный с TNF рецепторами (*TRAP1*) – белок теплового шока 90, связанный с митохондриальными шаперонами и, в основном, экспрессируемый в проксимальных канальцах и восходящей части петли Генле. Мутации гена *TRAP1* могут быть причиной апоптоза, вызванного активными формами кислорода, и стимулировать активацию стрессовых генов и аутофагию, что соответственно отразится на развитии почки [15]. Тенасцин (Tenascin XB (*TNXB*)) экспрессируется в уротелиальном слое пузырно-мочеточникового соустья. Отмечается его более активная экспрессия в базальных клетках уротелия у пациентов с ПМП по сравнению с контрольными [26]. Мутации гена *TNXB* могут приводить к нарушению запи-

рательного механизма в области пузырно-мочеточникового соустья и к возникновению ПМП. Ранее считалось, что мутации в генах *FRAS1*, *FREM2*, *GRIPI*, *FREM1* связаны с синдромом Фразера, однако в настоящее время доказано, что они могут быть и причиной изолированных аномалий мочеполовой системы [67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что в большинстве случаев не удастся выявить гены-причины ВАМПС, aberrации в определенных областях генома позволяют картировать новые гены, мутации в которых могут являться причиной ВАМПС. Нет сомнений в том, что в ближайшие годы секвенирование нового поколения позволит выявить новые мутации и гены, вовлеченные в развитие ВАМПС у человека. Комбинирование данных об этих новых генах с мутационными исследованиями на мышах позволят определить точные механизмы и прольют свет на этиологию всего спектра структурных аномалий мочеполовой системы. ■

Работа выполнена в рамках Госзадания.

**Ключевые слова:** врожденные аномалии мочеполовой системы, мутация генов, секвенирование.

**Key words:** congenital malformations of the genitourinary system, gene mutation, sequencing.

### Резюме:

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей охватывают широкий спектр структурных пороков развития, они являются результатом дефектов в морфогенезе почек и/или мочевыводящих путей. Эти аномалии встречаются у 40-50% детей с хроническим заболеванием почек. Данные, полученные в экспериментах с получением моделей на мышах, показывают, что одиночные мутации генов, регулирующих развитие почек, могут привести к возникновению ВАМПС у людей. Тем не менее, до недавнего времени имелись данные о небольшом количестве генов, мутации в которых являются причиной ВАМПС, большинство из них были обнаружены в семейных синдромальных случаях. Последние данные свидетельствуют о возникновении ВАМПС вследствие мутаций во множестве различных одиночных генов. В настоящее время идентифицированы более 20 генов, мутации в которых вызывают моногенные ВАМПС. Уже существуют готовые панели, предназначенные для тестирования групп генов с помощью высокопроизводительного секвенирования нового по-

### Summary:

#### Genetic causes of congenital diseases of the upper urinary tract. Literature review

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) cover a wide range of structural malformations that result from defects in the morphogenesis of the kidney and/or urinary tract. These anomalies account for about 40–50% of children with chronic kidney disease worldwide. Knowledge from genetically modified mouse models suggests that single gene mutations in renal developmental genes may lead to CAKUT in humans. However, until recently only a handful of CAKUT-causing genes were reported, most of them in familial syndromic cases. Recent findings suggest that CAKUT may arise from mutations in a multitude of different single gene causes. We focus here on single gene causes of CAKUT and their developmental origin. Currently more than 20 monogenic CAKUT-causing genes have been identified. Already there are panels, designed

коления для диагностики заболеваний почек и мочевыводящих путей, таких как поликистоз почек, опухоль Вильмса, брахиоторенальный синдром (примеры панелей - KidneySeq™: A Comprehensive Genetic Kidney Disease Panel, Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel target gene list). Секвенирование нового поколения (Next-generation sequencing (NGS)) в комбинации с секвенированием всего экзона, позволило определить новые гены, мутации в которых возможно являются причиной ВАМСП (DSTYK, TRAP1, TNXB). Применение методики высокопроизводительного секвенирования позволяет надеяться, что дополнительные гены, мутации в которых приводят к развитию ВАМПС, будут определены в ближайшее время.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

to test groups of genes using high-throughput sequencing of a new generation for the diagnosis of kidney and urinary tract diseases, such as polycystic kidney disease, Wilms' tumor, brahiotorenal syndrome (examples panels - KidneySeq™: A Comprehensive Genetic Kidney Disease Panel, Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel target gene list). New generation sequencing (Next-generation sequencing (NGS)) in combination with the sequencing of all exom allowed to identify new genes in which mutations may cause CAKUT (DSTYK, TRAP1, TNXB). High-throughput sequencing techniques make it likely that additional CAKUT-causing genes will be identified in the near future.

Author declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJ. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (4): 998–1007.
2. Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Annual Paediatric Report*. 2012.
3. North American Paediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Annual Report*. Rockville. MD: The EMMES Corporation. 2008.
4. Bulum B, Ozcazar ZB, Ustuner E, Dusunceli E, Kavaz A, Duman D, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (11): 2143–2147.
5. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol* 2012; Article ID 909083, 10 pages. (URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909083/>)
6. Chen F. Genetic and developmental basis for urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (9): 1621–1632.
7. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association. *Eur Renal Ass* 2011; 26: 3843–3851.
8. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (10): 1675–1684.
9. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24 (2): 212–218.
10. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1β. *Hum Mol Genet* 1999; 8 (11): 2001–2008.
11. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont ME, Sullivan MJ, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995; 9 (4): 358–364.
12. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, et al. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997; 15 (2): 157–164.
13. Weber S, Taylor JC, Winyard P, Baker KF, Sullivan-Brown J, Schild R, et al. SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2008; 9 (5): 891–903.
14. Pandolfi PP, Roth ME, Karis A, Leonard MW, Dzierzak E, Grosveld FG, et al. Targeted disruption of the GATA3 gene causes severe abnormalities in the nervous system and in fetal liver haematopoiesis. *Nat Genet* 1995; 11 (1): 40–44.
15. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlin-den G, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000; 406 (6794): 419–422.
16. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17 (4): 384–385.
17. Hardelin JP, Levilliers J, del Castillo I, Cohen-Salmon M, Legouis R, Blanchard S, et al. X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89 (17): 8190–8194.
18. Bower M, Salomon R, Allanson J, Antignac C, Benedicenti F, Benetti E, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum Mutat* 2012; 33 (3): 457–466.
19. Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, Jackson ME, Freerman AJ. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (2): 344–351.
20. Yang Y, Houle AM, Letendre J, Richter A. RET Gly691Ser mutation is associated with primary vesicoureteral reflux in the French-Canadian population from Quebec. *Hum Mutat* 2008; 29 (5): 695–702.
21. Lu W, van Eerde AM, Fan X, Quintero-Rivera F, Kulkarni S, Ferguson H, et al. Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet* 2007; 80 (4): 616–632.
22. Kohlhasse J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet* 1998; 18 (1): 81–83.
23. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (21): 8090–8095.
24. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, et al. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80 (4): 800–804.
25. Gimelli S, Caridi G, Beri S, McCracken K, Boccardi R, Zordan P, et al. Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum Mutat* 2010; 31 (12): 1352–1359.
26. Gbadegesin RA, Brophy PD, Adeyemo A, Hall G, Gupta IR, Hains D, et al. TNXB Mutations Can Cause Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (8): 1313–1322.
27. Jenkins D, Bitner-Glindzicz M, Malcolm S, Hu CC, Allison J, Winyard PJ, et al. De novo Uroplakin IIIa heterozygous mutations cause human renal adysplasia leading to severe kidney failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (7): 2141–2149.
28. Self M, Lagutin OV, Bowling B, Hendrix J, Cai Y, Dressler GR, et al. Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney. *Embo J* 2006; 25 (21): 5214–5228.

29. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *N Engl J Med* 2004; 351 (8): 792–798.
30. Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, et al. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (1): 39–47.
31. Vivante A, Mark-Danieli M, Davidovits M, Harari-Steinberg O, Omer D, Gnatek Y, et al. Renal hypodysplasia associates with a WNT4 variant that causes aberrant canonical WNT signaling. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (4): 550–558.
32. Brockschmidt A, Chung B, Weber S, Fischer DC, Kolatsi-Joannou M, Christ L, et al. CHD1L: a new candidate gene for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (6): 2355–2364.
33. Sanna-Cherchi S, Sampogna RV, Papeta N, Burgess KE, Nees SN, Perry BJ, et al. Mutations in DSTYK and Dominant Urinary Tract Malformations. *N Engl J Med* 2013; 369 (7): 621–629.
34. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, et al. 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.
35. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, Aziza J, Bieth E, Laurent N, et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 2005; 37 (9): 964–968.
36. Gribouval O, Moriniere V, Pawtowski A, Arrondel C, Sallinen SL, Saloranta C, et al. Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Hum Mutat* 2012; 33 (2): 316–326.
37. Barak H, Huh SH, Chen S, Jeanpierre C, Martinovic J, Parisot M, et al. FGF9 and FGF20 maintain the stemness of nephron progenitors in mice and man. *Dev Cell* 2012; 22 (6): 1191–1207.
38. Ruf RG, Berkman J, Wolf MT, Nurnberg P, Gattas M, Ruf EM, et al. A gene locus for branchio-otic syndrome maps to chromosome 14q21.3-q24.3. *J Med Genet* 2003; 40 (7): 515–519.
39. Esther CR, Marino EM, Howard TE, Machaud A, Corvol P, Capecchi MR, et al. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest* 1997; 99 (10): 2375–2385.
40. McGregor L, Makela V, Darling SM, Vrontou S, Chalepakis G, Roberts C, et al. Fraser syndrome and mouse blebbed phenotype caused by mutations in FRAS1/Fras1 encoding a putative extracellular matrix protein. *Nat Genet* 2003; 34 (2): 203–208.
41. Jadeja S, Smyth I, Pitera JE, Taylor MS, van Haelst M, Bentley E, et al. Identification of a new gene mutated in Fraser syndrome and mouse myelencephalic blebs. *Nat Genet* 2005; 37 (5): 520–525.
42. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N, Blumenstiel B, et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013; 45 (3): 299–303.
43. Dressler GR. Advances in early kidney specification, development and patterning. *Development* 2009; 136 (23): 3863–3874.
44. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009; 29 (4): 321–337.
45. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Monga G, Zaffanello M, Van Eyken P, et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cell Physiol* 2012; 227 (3): 1257–1268.
46. Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet* 2002; 3 (7): 533–543.
47. Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC, Stephens FD, Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2002; 61 (3): 889–898.
48. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. *Science* 1995; 267 (5196):381–383.
49. Romeo G, Ronchetto P, Luo Y, Barone V, Seri M, Ceccherini I, et al. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994; 367 (6461): 377–378.
50. Jeanpierre C, Mace G, Parisot M, Moriniere V, Pawtowski A, Benabou M, et al. RET and GDNF mutations are rare in fetuses with renal agenesis or other severe kidney development defects. *J Med Genet* 2011; 48 (7): 497–504.
51. Pini Prato A, Musso M, Ceccherini I, Mattioli G, Giunta C, Ghiggeri GM, et al. Hirschsprung disease and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a novel syndromic association. *Medicine* 2009; 88 (2): 83–90.
52. Park JS, Ma W, O'Brien LL, Chung E, Guo JJ, Cheng JG, et al. Six2 and Wnt regulate self-renewal and commitment of nephron progenitors through shared gene regulatory networks. *Dev Cell* 2012; 23 (3): P. 637–651.
53. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol* 2009; 29 (4): 321–337.
54. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, Miyazaki Y, Ma J, Hunley TE, Yoshida H, et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999; 3 (1):1–10.
55. Tamm I, Horsfall FLJr. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74 (1): 106–108.
56. Chia I, Grote D, Marcotte M, Batourina E, Mendelsohn C, Bouchard M. Nephric duct insertion is a crucial step in urinary tract maturation that is regulated by a Gata3-Raldh2-Ret molecular network in mice. *Development* 2011; 138 (10): 2089–2097.
57. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114 (2): 274–280.
58. Costantini F. Genetic controls and cellular behaviors in branching morphogenesis of the renal collecting system. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012; 1 (5): 693–713.
59. Batourina E, Tsai S, Lambert S, Sprengle P, Viana R, Dutta S, et al. Apoptosis induced by vitamin A signaling is crucial for connecting the ureters to the bladder. *Nat Genet* 2005; 37 (10): 1082–1089.
60. Uetani N, Bertozzi K, Chagnon MJ, Hendriks W, Tremblay ML, Bouchard M. Maturation of ureter-bladder connection in mice is controlled by LAR family receptor protein tyrosine phosphatases. *J Clin Invest* 2009; 119 (4): 924–935.
61. Kim ST, Ahn SY, Swat W, Miner JH. DLG1 influences distal ureter maturation via a non-epithelial cell autonomous mechanism involving reduced retinoic acid signaling, Ret expression, and apoptosis. *Dev Biol* 2014; 390 (2): 160–169.
62. Bohnenpoll T, Kispert A. Ureter growth and differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 21–30.
63. Rasouly HM, Lu W. Lower urinary tract development and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2013; 5 (3): 307–342.
64. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 3843–3851.
65. Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V, Kehinde EO, Günther B, Airik R, et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012; 81 (2): 196–200.
66. Saisawat P, Kohl S, Hilger AC, Hwang DY, Yung Gee H, Dworschak GC, et al. Whole-exome resequencing reveals recessive mutations in TRAP1 in individuals with CAKUT and VACTERL association. *Kidney Int* 2014; 85 (6): 1310–1317.
67. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hilger AC, Saisawat P, Vivante A, et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (9): 1917–1922.



## Генетический анализ на основе ДНК-чипа: 500 000 полиморфизмов в 10 000 генов.



### Онкоурология:

- рак предстательной железы (агрессивность и раннее начало)
- осложнения после лучевой терапии



### Андрология:

- мужское бесплодие (причины и выбор лечения)
- преждевременная эякуляция
- гипогонадизм



### Общая урология:

- мочекаменная болезнь
- ДГПЖ



### Нефрология и трансплантация почки:

- диабетическая нефропатия
- почечная недостаточность
- отторжение почечного трансплантата
- IgA-нефропатия

А также урологическая фармакогенетика, эффективность применения БАД и многое другое!

Заказать тест вы сможете на сайте [Nethealth.ru/urogen](https://nethealth.ru/urogen)