



**DIPARTIMENTO MATERNO-INFANTILE  
U.O. DI CHIRURGIA PEDIATRICA  
Chirurgia Pediatrica  
Resp.: Prof. Marcello Cimador**

**Titolo**

Studio di fattori genetici e nutrizionali nella evoluzione del danno renale cronico in pazienti affetti da anomalie congenite malformative del rene e del tratto urinario (CAKUT). Dall'embriogenesi all'età adulta.

**Ricercatori coinvolti:**

- Antona Vincenzo (MED38)
- Cimador Marcello (MED 20)
- Corsello Giovanni (MED 38)
- Florena Ada Maria (MED 08)
- Giuffrè Mario (MED 38)
- Sergio Maria (MED 20)
- Venezia Renato (MED 40)

**Introduzione:**

Le anomalie congenite del rene e del tratto urinario (CAKUT) comprendono una vasta serie di malformazioni strutturali che intervengono durante le fasi embriogenetiche della nefrogenesi. Con una incidenza di 3-7 casi su 1000 nati vivi sono la più comune forma di malformazione alla nascita.

Maggiormente a rischio di sviluppare insufficienza renale cronica e sequele come la dialisi ed il trapianto, sono i pazienti affetti da ipo-displasia renale bilaterale, rene solitario, valvole dell'uretra posteriore. La severa compromissione dello sviluppo renale può comportare alterazioni funzionali croniche con malattia renale allo stadio finale nel 50% della popolazione pediatrica e nel 7% di quella adulta nel mondo.

**DIPARTIMENTO MATERNO-INFANTILE**  
**U.O. DI CHIRURGIA PEDIATRICA**  
**Chirurgia Pediatrica**  
**Resp.: Prof. Marcello Cimador**

Il tardivo riconoscimento delle CAKUT in età pediatrica può esitare in difetti della crescita e sviluppo del bambino, morbidità cardiovascolare, aumento della mortalità, ed anche problematiche psicosociali con gravi risvolti sulla qualità della vita ed impatto sul sistema sanitario.

Il largo spettro di patologie con gradi differenti di severità ed andamento temporale nel contesto di una condizione sistemica/sindromica e nell'ambito della stessa famiglia necessita oggi di una approfondita analisi delle basi patogenetiche e delle eventuali mutazioni geniche responsabili.

Crescente interesse emerge oggi verso altri fattori ambientali che intervengono nell'evoluzione e prognosi di queste patologie, ed in particolare per l'interazione tra fattori nutrizionali e l'assetto genomico dell'individuo.

**Keywords:**

anomalie congenite del rene e del tratto urinario (CAKUT);  
nutrigenomica;  
danno renale cronico;  
esoma;

**Obiettivi:**

il progetto si propone di studiare una coorte di pazienti con diagnosi prenatale e post natale di CAKUT attraverso:

- l'inquadramento delle caratteristiche cliniche sin dal periodo prenatale
- l'identificazione etiologica delle possibili mutazioni responsabili dei geni candidati e del conseguente rischio di ricorrenza, attraverso l'esecuzione di specifici pannelli di NGS ( next generation sequencing )

**DIPARTIMENTO MATERNO-INFANTILE  
U.O. DI CHIRURGIA PEDIATRICA  
Chirurgia Pediatrica  
Resp.: Prof. Marcello Cimador**

- la valutazione clinica del ruolo di fattori ambientali (assunzione di farmaci, pattern nutrizionali, ...) e la correlazione con l'evoluzione del danno renale in termini di gravità e cronicità.
- lo studio nutrigenomico (attraverso sequenziamento dell' esoma ) per l'identificazione di specifici genotipi associati a diverso rischio di evoluzione del danno in relazione alla diversa assunzione di nutrienti e farmaci
- l'individualizzare la migliore strategia nutrizionale e terapeutica specifica per ciascun paziente

### **Risultati attesi**

Il termine CAKUT racchiude una varietà di malformazioni congenite del rene e delle vie urinarie, dalla agenesia renale, l'ipo-displasia renale, il rene a ferro di cavallo, al reflusso vescico-ureterale, la stenosi della giunzione vescico-ureterale, le valvole dell'uretra posteriore. L'ampio spettro di anomalie può presentarsi monolateralmente o bilateralmente e come forma isolata o nell'ambito di una condizione sindromica.

Dati sperimentali sul topo e dati di studi sull'uomo indicano diverse mutazioni geniche come possibili cause di CAKUT. Tuttavia l'esistenza di molteplici geni implicati e l'eterogeneità delle forme patologiche indicano una complessità patogenetica diversa da un individuo ad un altro verosimilmente legata ad alcune varianti. Tra queste sicuramente la precocità e la gravità delle alterazioni durante la nefrogenesi, l'interessamento di entrambi i reni, e l'interazione di possibili fattori nutrizionali, ed ambientali coinvolti.

Pertanto la nostra attenzione è rivolta ad approfondire l'interazione tra fattori genetici e fattori nutrizionali ed ambientali coinvolti nella eziogenesi e patogenesi delle CAKUT nel rene in via di sviluppo.

**DIPARTIMENTO MATERNO-INFANTILE  
U.O. DI CHIRURGIA PEDIATRICA  
Chirurgia Pediatrica  
Resp.: Prof. Marcello Cimador**

I risultati attesi del progetto di studio in esame sono:

- Ottenere una diagnosi genetica dei pazienti con CAKUT e predire la possibilità di ricorrenza nell'ambito della stessa famiglia.
- Individuare i fattori ambientali (nutrizionali e farmacologici) che concorrono al rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.
- Identificare i principali polimorfismi dei geni coinvolti nel modulare l'interazione tra i suddetti fattori ambientali e l'evoluzione della patologia renale nel tempo. (es. SLC22, SLC47, ..)
- Individualizzare l'approccio nutrizionale e farmacologico per ciascun paziente con CAKUT.

**Cronoprogramma:**

**1^ fase:** analisi retrospettiva della coorte di pazienti con CAKUT già in follow-up presso il nostro dipartimento dal 2015 al 2020 di tutte le caratteristiche anamnestiche, cliniche, strumentali, funzionali e terapeutiche

**2^ fase:** studio genetico (pannelli NGS ed esoma) della coorte retrospettiva per l'inquadramento etiologico, la valutazione del rischio di ricorrenza e l'individuazione di polimorfismi in geni correlati

**3^ fase:** arruolamento prospettico dei nuovi pazienti negli anni 2021-2022 con le stesse modalità delle fasi 1 e 2

**4^ fase:** analisi dei patterns nutrizionali e farmacologici di tutti i pazienti arruolati e loro follow-up nel tempo

**5^ fase:** Analisi nutrigenomica di correlazione tra l'assetto genotipico ed i fattori ambientali in relazione all'evoluzione della patologia