



EDITORIAL

Enfermedad de Dent. Historia y causas genéticas de una «nueva» tubulopatía

V. García Nieto¹ y F. Claverie-Martín²

¹Unidades de Nefrología Pediátrica y de ²Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

La individualización de cada «nueva» enfermedad en medicina ha tenido, en todos los tiempos, dos fases o etapas de desigual duración: primero, la identificación de un conjunto inédito de síntomas y signos y, segundo, el conocimiento de la causa o causas de esa afección. Algunas enfermedades como la diabetes o el asma se describieron hace muchos siglos y sólo en la centuria pasada se empezó a esclarecer su etiología. En esas dos enfermedades, por ejemplo, aún no se conocen las causas finales, por tratarse de entidades muy complejas con un componente multigénico, aún no resuelto.

De otras entidades, como la que nos ocupa, empezó a sospecharse su existencia hace, ahora, sólo 40 años y, en la última década, gracias a las técnicas de biología molecular, se ha conocido la anomalía genética subyacente. La historia de este cuadro no sólo por esa razón es curiosa sino, porque hasta el descubrimiento del gen responsable, se «identificaron» hasta cuatro enfermedades aparentemente distintas, dado que mostraban una cierta expresión fenotípica diversa.

LOS ORÍGENES. LA CLÍNICA

Los inicios de esta tubulopatía se relacionan con la caracterización de niños con un cuadro de raquitismo «no carencial» en los que se observaban diversas anomalías de la función tubular renal que no podían encuadrarse dentro del síndrome de Fanconi clásico. En 1962, Gentil y cols. publicaron las historias clínicas de dos pacientes varones con raquitismo, talla baja e hipercalcemia, uno de los cuales tenía, además, poliuria, hipofosfatemia, hiperaminoaciduria y proteinuria con patrón tubular, en

ausencia de acidosis metabólica¹. En 1964, Dent y Friedman comunicaron los casos de dos niños, con raquitismo e hipercalcemia². Se excluyó que padecieran una acidosis tubular distal (pH urinario por debajo de 5,2 en ambos casos). Además de la pérdida urinaria de calcio, los pacientes tenían retraso en el crecimiento y un defecto en la reabsorción tubular de fosfato y de aminoácidos. Ese mismo año, Scriver y cols. describieron un paciente con raquitismo hipofosfatémico y glucosuria que tenía, además, una hiperglicinuria de origen renal³.

En 1980, se informó del caso de un varón con un raquitismo hipercalcémico que, junto con algunas anomalías tubulares, mostraba un defecto en la capacidad de concentración (375 mOsm/kg) y un patrón típico de proteinuria tubular⁴. En la urografía, se detectó un cálculo calicial.

Como se ha apuntado más arriba, se llegaron a referir hasta cuatro manifestaciones fenotípicas de la enfermedad, una de ellas en Japón. La primera descripción procedente de este país, fue realizada en 1985 por Suzuki y cols., en relación con cinco niños varones, dos de ellos hermanos, que estaban asintomáticos y su talla era normal⁵. El diagnóstico se hizo a partir del hallazgo de proteinuria en un estudio rutinario de despistaje con tiras reactivas. Dos de los pacientes tenían glucosuria e hipofosfatemia y otro aminoaciduria y un ligero incremento de los niveles plasmáticos de creatinina. Poco después, se publicaron cinco nuevos casos asintomáticos en ese país⁶, en los que se demostró un incremento de la eliminación urinaria de las cinco proteínas de bajo peso molecular testadas: α_1 -glicoproteína ácida, α_1 -microglobulina, proteína ligadora de retinol, lisozima y β_2 -microglobulina. La *proteinuria asintomática de bajo peso molecular* tomó entidad con las siguientes publicaciones firmadas por otros autores japoneses⁷⁻⁹.

En 1990, se sugirió por primera vez el nombre de *enfermedad de Dent*¹⁰. El grupo del *University College Hospital* de Londres había estudiado a los familiares de ocho pacientes no relacionados (inclu-

Correspondencia: Dr. Víctor García Nieto
Unidad de Nefrología Pediátrica
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria
Ctra. del Rosario, s/n.
38010 Santa Cruz de Tenerife

yendo los dos descritos por Dent y Friedman en 1964²) afectos de proteinuria tubular, hipercalcemia, raquitismo y/o nefrocalcinosis. Un total de 23 sobre 53 individuos tenían anomalías tubulares renales y ocho de ellos habían desarrollado insuficiencia renal crónica. Al observar que ocurría en personas afectadas de ambos sexos, se apuntó que la herencia podía ser autosómica dominante¹⁰. La serie inicial fue ampliada en una publicación posterior en la que ya se proponía que la herencia estaba ligada al cromosoma X¹¹.

En 1991, Frymoyer y cols. estudiaron a una gran familia estadounidense constituida por 162 miembros pertenecientes a seis generaciones, con nueve pacientes varones afectados¹². Desde niños, habían mostrado nefrolitiasis cálcica y proteinuria, progresión a la nefrocalcinosis, defecto de la capacidad de concentración y evolución hacia la insuficiencia renal. Las biopsias renales revelaron atrofia tubular, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis. Esta «nueva» enfermedad renal hereditaria fue designada con el nombre de *Nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma-X con fallo renal*¹². Posteriormente, una nueva familia fue descrita en EE.UU. con esa denominación¹³.

Por otra parte, en 1992, un grupo italiano describió lo que parecía ser una «nueva» variedad de *raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X*¹⁴. En esos años, dos escritos sugirieron ya que la enfermedad de Dent podía ser el mismo trastorno que aquellos descritos en EE.UU.¹⁵ y en Japón¹⁶. Queda para la historia la respuesta del grupo americano en la que opinaba que se trataban de dos entidades diferentes¹⁷. La solución la ofrecería, poco después, la biología molecular. En relación con nuestro país, el posible primer caso fue publicado en 1975, por parte del grupo de Nefrología Pediátrica de Bilbao¹⁸. Asimismo, Areses y cols. comunicaron dos pacientes en los que predominaba una alteración en el manejo renal del ácido úrico¹⁹.

En resumen, desde el punto de vista clínico, este trastorno se caracteriza por una tubulopatía proximal incompleta, al no existir acidosis metabólica. La disfunción proximal afecta de modo casi constante al manejo tubular de las proteínas de bajo peso molecular y al fosfato, aunque también pueden existir glucosuria e hipouricemia. Queda por definir, por otra parte, el origen exacto de la hipercalcemia. Aunque se ha sugerido que es de origen renal¹⁶, los pacientes tienen niveles de calcitriol elevados^{20,21}, y los de PTH son normales o inhibidos^{16,20}, por lo que la hipercalcemia debe ser de origen absorptivo, secundaria a la acción que sobre la absorción intestinal de calcio realiza el calcitriol²⁰. Esta particularidad, la diferencia del síndrome de Fanconi clásico, en el

que los niveles de calcitriol son reducidos²² y existe hiperparatiroidismo secundario²³. Estudios realizados en modelos de ratones transgénicos han propuesto que la hipercalcemia es de origen intestinal²⁴. En el ámbito óseo, los pacientes pueden tener raquitismo en la edad infantil, o bien, osteopenia en los estudios densitométricos²⁰. Con mucha frecuencia muestran litiasis o nefrocalcinosis, aunque no es constante. En estudios gammagráficos, se ha descrito una hipocaptación generalizada del DMSA²⁵. En la edad adulta, los pacientes evolucionan, con frecuencia, hacia la insuficiencia renal crónica.

LAS CAUSAS. LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Los primeros estudios de *linkage* fueron realizados en 1993 en pacientes afectos de *Nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma-X con fallo renal*, localizando el gen en la región pericentromérica del brazo corto del cromosoma X (Xp11.22)²⁶. Este dato fue confirmado, ese mismo año, en los pacientes con la «variedad» italiana de la enfermedad²⁷. El año siguiente, se aisló y caracterizó parcialmente, en pacientes con *enfermedad de Dent*, un gen que codificaba un canal de cloro que se expresaba en el riñón²⁸. Se trataba de un nuevo miembro de la familia CIC de canales de cloro dependientes de voltaje²⁹.

El nuevo gen, *CLCN5*, fue clonado y caracterizado en 1995. Se observó que la región codificante estaba organizada en 11 exones y que la proteína que codificaba, CIC-5, contenía 746 aminoácidos²⁹. Las primeras mutaciones se publicaron en 1996, correspondientes a miembros de 11 familias diagnosticados de las «variedades» inglesa, italiana y estadounidense de la enfermedad³⁰. Un año después, se comunicó que los pacientes japoneses con *proteinuria asintomática de bajo peso molecular* eran, también, portadores de mutaciones en el gen *CLCN5*³¹⁻³³. Algunas de estas mutaciones han sido analizadas mediante el sistema de expresión de oocitos de *Xenopus*. Los resultados de estos estudios han demostrado que dichas mutaciones reducen o eliminan por completo las corrientes de Cl⁻ del canal CIC-5^{31,32, 35,36}.

En 1998, se comprobó que el canal CIC-5 se expresa en el túbulo proximal, en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en los ductos colector cortical y medular externo³⁷. Además, estos estudios demostraron que, en las células tubulares proximales renales, el canal CIC-5 se expresa en las vesículas endocíticas situadas por debajo del borde en cepillo celular, colocalizado con la H⁺-ATPasa y la β_2 -microglobulina endocitada^{38,39}. Estos descubrimientos

mientos sugieren que el canal intracelular CIC-5 interviene junto con la H⁺-ATPasa en la acidificación de los orgánulos implicados en la endocitosis de las proteínas de bajo peso molecular. Por otra parte, ratones «knockout» que carecen de CIC-5, tienen proteinuria de bajo peso molecular asociada a un defecto en la reabsorción de proteínas en el túbulo proximal^{40,41}. Esta evidencia, confirma el papel crucial de CIC-5 en la endocitosis del túbulo proximal. Sin embargo, el mecanismo por el que las mutaciones en el gen *CLCN5* dan lugar a las otras anomalías tubulares propias de la enfermedad de Dent, no ha sido elucidado.

El año pasado, Dutzler y cols. describieron la estructura cristalina tridimensional de las proteínas CIC bacterianas⁴². Esta estructura revela que los canales CIC son homo dímeros en los que cada monómero forma un poro. La proteína contiene 18 α -hélices las que, a excepción de la más próxima al extremo amino, están insertadas en la membrana. Muchas mutaciones de *CLCN5* afectan a la porción de la proteína que esta asociada a la membrana, aunque también se han descrito mutaciones en el extremo carboxilo.

MUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES ESPAÑOLES

Hasta el momento, se han descrito pocas mutaciones de pacientes con enfermedad de Dent en el sur de Europa. Nuestro grupo ha analizado el gen *CLCN5* de varios pacientes españoles diagnosticados de enfermedad de Dent y hemos identificado cinco nuevas mutaciones^{43,44}. Dos de estas mutaciones consisten en un cambio de un nucleótido, T a G, y C a T, en los exones 8 y 12, respectivamente, que dan lugar a un codón de parada. Otra es una inserción de una T en el exón 3 que cambia la pauta de lectura y da lugar a una parada prematura de la síntesis de la proteína. Estas tres mutaciones resultan en proteínas truncadas de 432, 717 y 97 aminoácidos, respectivamente y, posiblemente, en pérdida de función del canal⁴³. Las otras dos mutaciones identificadas en nuestro laboratorio son de dos tipos hasta ahora no descritos en *CLCN5*. Una de ellas consiste en el cambio de una C a una T en el intrón 9, a treinta nucleótidos del exón 10, y que podría afectar a la unión de la maquinaria del «splicing» y resultar en la pérdida del exón 10 (datos no publicados). Por último, la quinta mutación identificada es una inserción de una secuencia *Alu* (345 nucleótidos) en el exón 11 de *CLCN5*⁴⁴. Los elementos *Alu* pertenecen a una clase de retroposones que se encuentran normalmente en regiones no co-

dificantes de genes o en regiones intergénicas⁴⁵. En el genoma humano existen más de un millón de copias de estos elementos móviles⁴⁶. La presencia de secuencias *Alu* en las regiones codificantes de los genes es extremadamente rara; solo se han descrito otras doce asociadas con diversas enfermedades entre las que se encuentran, por sus manifestaciones a nivel renal, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y el síndrome branquio-oto-renal⁴⁷. La secuencia *Alu* encontrada en el gen *CLCN5* del paciente estudiado por nosotros, pertenece a la subfamilia joven Ya5 y apareció *de novo* en la madre de dicho paciente. Esta mutación podría dar lugar a un «splicing» alternativo del pre-mRNA con la pérdida del exón 11.

EL FUTURO

Existen tres evidencias que indican la posible existencia de otras proteína(s) que interaccione con el canal CIC-5 o que regule el canal y que pueda estar asociada con la enfermedad de Dent. Primero, cuando el gen *CLCN5* se expresa en oocitos de *Xenopus* o en células de mamíferos, CIC-5 produce unas corrientes que solo se pueden medir a unos voltajes mayores de + 20 mV, los cuales no son fisiológicos; esto hace pensar en la existencia de otra subunidad del canal o de un mecanismo regulador que pueda alterar esta dependencia al voltaje. En segundo lugar, existen enfermos que no presentan mutaciones en las regiones codificantes del gen *CLCN5*. En tercer lugar, los pacientes con mutaciones en regiones del extremo carboxilo que, potencialmente, contienen dominios de interacción proteína-proteína, muestran una clínica igual o más severa que aquellos con mutaciones que truncan la proteína desde cerca del extremo amino.

EPÍLOGO

Esta es la historia de una enfermedad que empezó a identificarse hace 40 años, cuando se publicó el primer caso compatible con ese diagnóstico. Entre los numerosos nombres elegidos para designar la enfermedad durante todos esos años, ha tenido «fortuna» un epónimo que no se corresponde con el autor del primer caso, ya que Dent no fue el primero que publicó un caso de enfermedad de Dent^{1,2}. En pocos años, la utilización de las técnicas propias de la biología molecular ha permitido conocer la causa íntima de la enfermedad, aunque es posible que el futuro depare nuevas sorpresas.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Irma Carballo Trujillo e Hilaria González Acosta, de la Unidad de Investigación de nuestro Hospital, por su notable participación en los estudios de laboratorio. Asimismo, queremos agradecer el envío de muestras de DNA de sus pacientes a los nefrólogos pediátricos: Montserrat Antón (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Ramón Areses (Hospital Arantzazu, San Sebastián), Francisco Camacho (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla), Giacomo Colussi (Hospédale Niguarda - Ca' Granda, Milán), M^a Ángeles Fernández (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), César Loris (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), Augusto Luque (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Serafín Málaga y Fernando Santos (Hospital Central de Asturias, Oviedo) y Roberto Oliveros (Hospital de Cruces, Bilbao). El trabajo en nuestro laboratorio ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (proyecto 98/1179), la Consejería de Educación del Gobierno Autónomo de Canarias (Proyecto PI1997/051) y por la Sociedad Canaria de Pediatría (Sección de Tenerife).

BIBLIOGRAFÍA

- Gentil CL, Habib R, Le Tan Vinh, Colin J, Gabilan JC, Courteuisse V, Alagille D, Lelong M: Nanisme avec rachitisme, hypercalciurie et protéinurie (Deux observations). *Sem Hôp Paris* 38: 784-792, 1962.
- Dent CE, Friedman M: Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* 39: 240-249, 1964.
- Scriver CR, Goldbloom RB, Roy CC: Hypophosphatemic rickets with renal hyperglycinuria, renal glucosuria, and glycyloproluria. A syndrome with evidence for renal tubular secretion of phosphorus. *Pediatrics* 34: 357-371, 1964.
- Salti IS, Hemady K: Hypercalciuric rickets: a rare cause of nephrolithiasis. *Nephron* 25: 222-226, 1980.
- Suzuki Y, Okada T, Higuchi A, Mase D, Kobayashi O: Asymptomatic low molecular weight proteinuria: A report on 5 cases. *Clin Nephrol* 23: 249-254, 1985.
- Murakami T, Kawakami H, Matsuyama S, Terashima T, Karashima S, Hattori S: Asymptomatic low molecular weight proteinuria: studies in five patients. *Clin Nephrol* 28: 93-98, 1987.
- Murakami T, Kawakami H: The clinical significance of asymptomatic low molecular weight proteinuria detected on routine screening of children in Japan: a survey of 53 patients. *Clin Nephrol* 33: 12-19, 1990.
- Furuse A, Futagoishi Y, Karashima S, Hattori S, Matsuda I: Familial progressive renal tubulopathy. *Clin Nephrol* 37: 192-197, 1992.
- Suzuki Y: Asymptomatic low molecular weight proteinuria is a new entity? *Clin Nephrol* 43: 70, 1995.
- Wrong OM, Norden AGW, Feest TG: Dent's disease: a familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure. *Q J Med* 77: 1086-1087, 1990.
- Wrong OM, Norden AGW, Feest TG: Dent's disease; a familial renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *Q J Med* 87: 473-493, 1994.
- Frymoyer PA, Scheinman SJ, Dunham PB, Jones DB, Hueber P, Schroeder ET: X-linked recessive nephrolithiasis with renal failure. *N Engl J Med* 325: 681-686, 1991.
- Schurman SJ, Norden AGW, Scheinman SJ: X-linked recessive nephrolithiasis: presentation and diagnosis in children. *J Pediatr* 132: 859-862, 1998.
- Enia G, Zoccali C, Bolino A, Romeo G: New X-linked hypophosphatemic rickets with hypercalciuria leading to progressive renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 7: 757-758, 1992.
- Wrong O, Norden AGW, Feest TG: X-linked recessive nephrolithiasis with renal failure. *N Engl J Med* 326: 1029, 1992.
- Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, Kawato H, Yan K, Kawaguchi H, Yamanaka T, Tsuchida S, Akagi K: Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom? *Nephron* 69: 242-247, 1995.
- Frymoyer PA, Scheinman SJ, Dunham PB, Jones DB, Hueber P, Schroeder ET: Reply. *N Engl J Med* 326: 1029-1030, 1992.
- Vallo A, Castillo G, Oliveros R, Rodríguez Soriano J: Disfunción tubular proximal compleja con nefrocalcinosis (Abstr). *An Esp Pediatr* 8: 576-577, 1975.
- Areses R, Arriola M, García C, Urbieto MA: Tubulopatía proximal compleja hipouricémica no acidótica: a propósito de dos casos. *Nefrología* 16: 452-460, 1996.
- Vezzoli G, Corghi E, Edefonti A, Palazzi P, Dell'Antonio G, Elli A, Azzani T, Vallino F, Bianchi G: Nonacidotic kidney proximal tubulopathy with absorptive hypercalciuria. *Am J Kidney Dis* 25: 222-227, 1995.
- Tieder M, Arie R, Modai D, Samuel R, Weissgarten J, Liberman U: Elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in sibs with primary Fanconi's syndrome. *N Engl J Med* 319: 845-849, 1988.
- Brewer ED, Tsai HC, Szeto K, Morris RC Jr: Maleic acid-induced impaired conversion of 25(OH)D₃ to 1,25(OH)₂D₃. Implications for Fanconi's syndrome. *Kidney Int* 12: 244-252, 1977.
- Rodríguez-Soriano J, Houston IB, Boichis H, Edelmann Jr CM: Calcium and phosphorus metabolism in the Fanconi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 1555-1563, 1968.
- Yu ASL: Role of CIC-5 in the pathogenesis of hypercalciuria: recent insights from transgenic mouse models. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 415-420, 2001.
- Suzuki S, Suzuki J, Kume K, Yoshida K, Suyama H, Kawasaki Y, Nozawa R, Suzuki H, Fujiki T, Kamiyama S, Suzuki A: Poor renal accumulation of ^{99m}Tc-DMSA in idiopathic tubular proteinuria. *Nephron* 81: 49-54, 1999.
- Scheinman SJ, Pook MA, Wooding C, Pang JT, Frymoyer PA, Thakker RV: Mapping the gene causing X-linked recessive nephrolithiasis. *J Clin Invest* 91: 2351-2357, 1993.
- Bolino A, Devoto M, Enia G, Zoccali C, Weissenbach J, Romeo G: Genetic mapping in the Xp11.2 region of a new form of X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Hum Genet* 1: 269-279, 1993.
- Fisher SE, Black GCM, Lloyd SE, Hatchwell E, Wrong O, Thakker RV, Craig IW: Isolation and partial characterization of a chloride channel gene which is expressed in kidney and is a candidate for Dent's disease (an X-linked hereditary nephrolithiasis). *Hum Mol Genet* 3: 2053-2059, 1994.
- Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* 82: 503-568, 2002.
- Fisher SE, Van Bakel I, Lloyd SE, Pearce SHS, Thakker RV, Craig IW: Cloning and characterization of *CLCN5*, the human

- kidney chloride channel gene implicated in Dent disease (an X-linked hereditary nephrolithiasis). *Genomics* 29: 598-606, 1995.
31. Lloyd SE, Pearce SHS, Fisher SE, Steinmeyer K, Schwappach B, Scheinman SJ, Harding B, Bolino A, Devoto M, Goodyer P, Rigden SPA, Wrong O, Jentsch TJ, Craig IW, Thakker RV: A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature* 379: 445-449, 1996.
 32. Lloyd SE, Pearce SHS, Günther W, Kawaguchi H, Igarashi T, Jentsch TJ, Thakker RV: Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in Japanese children is due to mutations of the renal chloride channel (*CLCN5*). *J Clin Invest* 99: 967-974, 1997.
 33. Nakazato H, Hattori S, Furuse A, Kawano T, Karashima S, Tsuruta M, Yoshimuta J, Endo F, Matsuda I: Mutations in the *CLCN5* gene in Japanese patients with familial idiopathic low-molecular-weight proteinuria. *Kidney Int* 52: 895-900, 1997.
 34. Akuta N, Lloyd SE, Igarashi T, Shiraga H, Matsuyama T, Tokoro S, Cox JPD, Thakker RV: Mutations of *CLCN5* in Japanese patients with idiopathic low molecular weight proteinuria, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 52: 911-916, 1997.
 35. Morimoto T, Uchida S, Sakamoto H, Kondo Y, Hanamizu H, Fukui M, Tomino Y, Nagano N, Sasaki S, Marumo F: Mutations in *CLCN5* chloride channel in Japanese patients with low molecular weight proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 9: 811-818, 1998.
 36. Igarashi T, Gunther W, Sekine T, Inatomi J, Shiraga H, Takahashi S, Suzuki J, Tsuru N, Yanagihara T, Shimazu M, Jentsch TJ, Thakker RV: Functional characterization of renal chloride channel, *CLCN5*, mutations associated with Dent's Japan disease. *Kidney Int* 54: 1850-1856, 1998.
 37. Luyckx VA, Goda FO, Mount DB, Nishio T, Hall A, Herbert SC, Hammond TG, Yu ASL: Intrarenal and subcellular localization of rat *CLC5*. *Am J Physiol* 275: F761-F769, 1998.
 38. Günther W, Lüchow A, Cluzeaud F, Vandewalle A, Jentsch TJ: *CLC-5*, the chloride channel mutated in Dent's disease, colocalizes with the proton pump in endocytotically active kidney cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8075-8080, 1998.
 39. Devuyt O, Christie PT, Courtoy PJ, Beauwens R, Thakker RV: Intra-renal and subcellular distribution of the human chloride channel, *CLC-5*, reveals a pathophysiological basis for Dent's disease. *Hum Mol Genet* 8: 247-257, 1999.
 40. Wang SS, Devuyt O, Courtoy PJ, Wang XT, Wang H, Wang Y, Thakker RV, Guggino S, Guggino WB: Mice lacking renal chloride channel, *CLC-5*, are a model for Dent's disease, a nephrolithiasis disorder associated with defective receptor-mediated endocytosis. *Hum Mol Genet* 9: 2937-2945, 2000.
 41. Piwon N, Gunther W, Schwake M, Bosl MR, Jentsch TJ: *CLC-5* Cl⁻ channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 408: 369-373, 2000.
 42. Dutzler R, Campbell EB, Cadene M, Cait BT, Mackinnon R: X-ray structure of a *CLC* chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature* 415: 287-294, 2002.
 43. Carballo-Trujillo I, García-Nieto V, Moya-Angeler FJ, Antón-Gamero M, Loris C, Méndez-Álvarez S, Claverie-Martín F: Novel truncating mutations in the *CLC-5* chloride channel gene in patients with Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 18: 717-723, 2003.
 44. Claverie-Martín F, Antón M, González-Acosta H, Méndez-Álvarez S, Moreno-Platero A, García-Nieto V: Insertion of an *Alu* sequence in the coding region of the chloride channel *CLCN5* gene in Dent's disease (Abstr). *Pediatr Nephrol* 17: C82-C83, 2002.
 45. Batzer MA, Deininger PL: *Alu* repeats and human genomic diversity. *Nat Rev Genet* 3: 370-379, 2002.
 46. International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921, 2001.
 47. Deininger PL, Batzer MA: *Alu* repeats and human disease. *Mol Genet Metab* 67: 183-193, 1999.