



Nefronoptosis y enfermedad quística medular: aspectos genéticos

V. Álvarez Martínez y E. Coto

Laboratorio de Genética Molecular e Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN-FRIAT). Hospital Central de Asturias. Oviedo.

1. ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Bajo el epígrafe nefronoptosis (NP) se engloban un conjunto de patologías con un patrón de herencia autosómico recesivo. En conjunto constituyen la patología hereditaria más frecuente entre niños y adolescentes que padecen insuficiencia renal (IR)¹. Las nefronoptosis comparten una serie de manifestaciones clínicas y anatomopatológicas con la enfermedad quística medular (EQM), por lo que con frecuencia ambas entidades se agrupan bajo el término de complejo nefronoptosis-enfermedad quística medular (NP-EQM), que además de formas hereditarias incluye también los casos esporádicos, sin base hereditaria aparente².

Todas las enfermedades pertenecientes al complejo-nefronoptosis comparten aspectos clínicos (poliuria y polidipsia con IR en la infancia-adolescencia en la NP y en edades adultas en la EQM), patológicos (todas las formas de esta enfermedad se caracterizan por la presencia de múltiples quistes en el borde corticomedular de los riñones, lo que las diferencia de las poliquistosis renales, en las que los quistes se hayan dispersos por todo el riñón), e histológicos (las alteraciones se localizan en los túbulos y en las zonas intersticiales, siendo características la desestructuración de la membrana basal tubular, la atrofia tubular, y la infiltración de células en el intersticio acompañada de fibrosis). Una ca-

racterística de la NP-EQM es que los riñones mantienen su tamaño normal, lo que también las diferencia de las poliquistosis renales (tanto las formas dominante o del adulto como recesiva o infantil), en las que se observa un aumento progresivo del tamaño de los riñones como consecuencia del crecimiento de los quistes que se distribuyen por todo el órgano.

Como señalamos anteriormente, la NP se caracteriza por la presencia de poliuria, polidipsia, anemia y retraso del crecimiento, con pérdida progresiva de la función renal dentro de las 2 primeras décadas de la vida (frente a la EQM, en la que el fallo renal tiene lugar a partir de los 30 años). Para estos pacientes el trasplante renal en la única opción terapéutica que garantiza su supervivencia³⁻⁵. La EQM puede también conducir a IR, pero a edades más avanzadas. Además de por la edad del paciente, las patologías encuadradas dentro del complejo NP-EQM se pueden clasificar según una serie de características diferenciales, entre las que destacan el modo de herencia (dominante o recesiva), y el grado de afectación de otros órganos. Considerando estos criterios, se ha designado como nefronoptosis puras a las patologías con una herencia recesiva, habiéndose localizado 4 loci (NPHP1, NPHP2, NPHP3, NPHP4) en otras tantas regiones cromosómicas⁶⁻¹⁰. Por su parte, la EQM agrupa a las formas dominantes y se han descrito 2 loci (MCKD1 y MCKD2)¹¹⁻¹³. Para localizar la región cromosómica en la que se hallan estos genes se necesita analizar familias suficientemente grandes, con al menos dos afectados. En las formas recesivas los dos padres serán portadores sanos y tendrán una probabilidad del 25% de tener hijos afectados (con las dos copias del gen mutadas). En las formas dominantes al menos un padre estará afectado, y cualquier hijo tendrá una probabilidad del 50% de heredar la copia mutada del gen.

Dentro de las formas recesivas, sólo en la NPHP1 se detecta afectación de otros órganos como cerebelo, ojos, hígado o huesos. Así, la nefronoptosis puede aparecer combinada con retinitis pigmentaria (Síndrome de Senior-Loken), con coloboma del ner-

ABREVIATURAS Y SIGLAS

NP = nefronoptosis; EQM = enfermedad quística medular; IR = insuficiencia renal; SLS = síndrome de Senior-Loken; NPHP1, NPHP2, NPHP3, NPHP4 = loci de la NP; MCKD1, MCKD2 = loci de la EQM; kb= kilobases.

Correspondencia: Dr. Eliecer Coto
Genética Molecular
Hospital Central de Asturias
33006 Oviedo
E-mail: ecoto@hcas.sespa.es

vio óptico (Síndrome de Joubert de tipo B), o con apraxia motora ocular (Síndrome de Cogan)^{14,15}. Por su parte, en la EQM es frecuente la presencia de hiperuricemia y gota.

2. GENÉTICA MOLECULAR DE LA NEFRONOPTISIS

Las formas infantiles y juveniles de la NP siguen una herencia recesiva, y hasta la fecha se han localizado cuatro genes en otras tantas regiones cromosómicas. Durante la década de 1990 el análisis de ligamiento con marcadores microsatélites de los 23 cromosomas humanos en familias con varios individuos afectados permitió la localización de un locus en la región 2q12-q13⁶. Desde un primer momento se observó que, aunque en la mayoría de las familias con pacientes afectados por NP juvenil la enfermedad se transmitía con el brazo largo del cromosoma 2, en otras familias los hermanos afectados no eran idénticos para esta región del genoma. Por tanto, debía haber al menos dos genes implicados en esta enfermedad, resultando especialmente llamativo que las familias afectadas por una forma precoz del síndrome de Senior-Locken mostraban ligamiento negativo a los marcadores de esa región del cromosoma 2.

Del análisis del ADN de los pacientes se observó que muchos presentaban una delección en homocigosis de unas 250 kilobases (Kb) en esa región del cromosoma 2¹⁶. Finalmente, en el año 1997 se identificó un gen que presentaba mutaciones en los pacientes con NP, al que se designó como NPHP1^{17,18}. El gen NPHP1 se extiende por unas 85 kb del ge-

noma, y la secuencia codificadora de la proteína, de 4,5 kb, está repartida en 20 exones. Aproximadamente el 80% de los pacientes son homocigotos para la delección de 250 kb, y la mayoría de los restantes han heredado la delección de uno de los padres y otra mutación del otro. El hecho de que una sola mutación justifique la mayoría de los casos simplifica el estudio molecular, que en estos enfermos es rápido y fiable. Ante una sospecha clínica de NP se procede a obtener ADN del paciente, y mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se amplifica un fragmento de la región que podría estar delecionada. Si no se obtiene producto amplificado estaremos ante un caso de NP por la delección en homocigosis, lo que confirma a nivel molecular el diagnóstico clínico, evitando la biopsia renal (fig. 1). Si la amplificación es positiva, o bien el paciente tiene una sola copia de la delección o ninguna, por lo que la presencia de mutaciones sólo puede ser confirmada mediante la secuenciación completa del gen NPHP1. Una de las aplicaciones del análisis molecular del gen NPHP1 es el diagnóstico prenatal: los padres de niños afectados saben que tienen una probabilidad del 25% de volver a tener un hijo afectado, y una vez que se han identificado las dos mutaciones se puede determinar su presencia en el embrión.

El gen NPHP1 codifica una proteína denominada *nefrocistina*, que posee un dominio SH3 implicado en las interacciones entre proteínas¹⁹⁻²². La *nefrocistina* formaría parte de los complejos de adhesión que mantienen ancladas a las células a la matriz extracelular. Además de la *nefrocistina*, otras proteínas componen esos complejos de adhesión, entre ellas la *tensina*, la proteína *p130CAS* y la *cinasa de ad-*

Tabla I. Genética de las patologías del complejo nefronoptisis

Enfermedad (OMIM)*	Herencia#	Cromosoma	Proteína	Mutaciones
NPHP1 (256100)	AR	2q12-13	nefrocistina	Delección en homocigosis y otras mutaciones puntuales
NPHP2 (602088)	AR	9q22-Q31	?	?
NPHP3 (604387)	AR	3q21-q22	?	?
NPHP4 (606966)	AR	1p36	nefroretinina	Mutaciones puntuales
SSL (266900)				
Comienzo temprano	AR	3q21-q22	?	?
Comienzo tardío	AR	2q12-q13 1p36	nefrocistina nefroretinina	Delección en homocigosis Mutaciones puntuales
MCKD1 (174000)	AD	1q21	?	?
MCKD2 (603860)	AD	16p13	?	?

* OMIM = número que recibe la enfermedad en el catálogo de enfermedades genéticas (ver www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM).
AR = autosómica recesiva; AD = autosómica dominante.

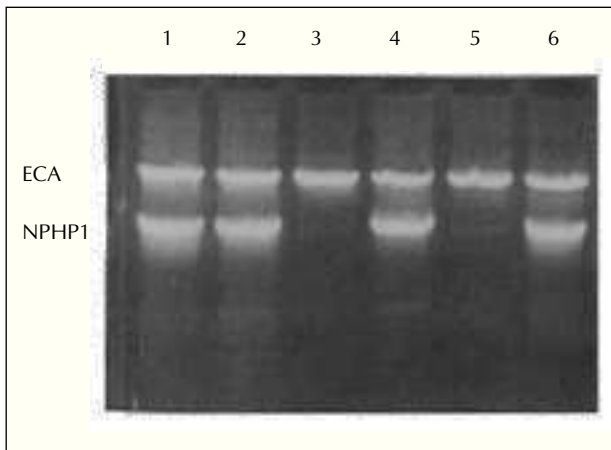


Fig. 1.—Amplificación de un fragmento del gen NPHP1 en pacientes con delección en homocigosis (carriles 3 y 5) , y en individuos sanos (1, 2, 4 y 6). Los cebadores para el gen NPHP1 se hallan en la zona delecionada, por lo que la ausencia de esta región en los pacientes se traduce en una ausencia de producto de la amplificación (banda NPHP1). La banda señalada como ECA corresponde a la amplificación de un fragmento del gen de la enzima convertidora de la angiotensina, en el cromosoma 17, y se emplea como control de la calidad del ADN.

hesión focal tipo 2. Actualmente se cree que las alteraciones en las proteínas de estos complejos de adhesión estarían implicadas en la patogénesis de la NP. La *nefrocistina* se expresa en un gran número de tejidos y órganos, como la médula espinal, el tiroides, los testículos, la glándula pituitaria, el músculo esquelético, la tráquea, los riñones. Por ello resulta llamativo que, a pesar de una distribución tan ubicua sólo destaquen las manifestaciones clínicas renales (curiosamente, el riñón es el órgano con menores niveles de expresión de la *nefronocistina*).

Como indicamos anteriormente, en algunas familias afectadas por NP se observa una ausencia de ligamiento a la región del cromosoma 2 que contiene el gen NPHP1. Los pacientes de estas familias tienen una presentación muy precoz de la enfermedad, frecuentemente antes de los 3 años (frente a los pacientes con mutaciones en NPH1, que suelen manifestar los primeros síntomas más tarde, entre los 7 y los 25 años). Los pacientes con estas formas infantiles de NP pierden la función renal muy rápido, con frecuencia antes de los 5 años de edad²³. Además, sus riñones son más grandes y las ecografías muestran una falta de diferenciación corticomedular. También suelen desarrollar anemia, acidosis metabólica hipercalémica, e hipertensión. En la biopsia renal se observan una nefritis crónica tubulointersticial y una dilatación microcística de los túbulos proximales. A diferencia de otras NP, los microquistes

se desarrollan en el córtex y están ausentes en la zona medular, sin que haya engrosamiento de las membranas basales tubulares. Se ha descrito un locus en el cromosoma 9q22-q31 con el que se transmitiría la enfermedad en algunas de estas familias con NP infantil. Entre estas destaca una familia beduina con 11 pacientes, hijos de seis parejas endogámicas. Sin embargo, el gen que estaría mutado en estos pacientes (designado como NPHP2) aún no ha sido caracterizado⁸.

Existe una tercera forma de NP identificada en una familia endogámica de los Andes venezolanos. El gen implicado (designado como NPHP3) se halla en la región cromosómica 3q21-22 y su secuencia no ha sido aún caracterizada⁹. Los 13 pacientes de esta familia presentaban unas manifestaciones clínicas e histológicas similares a los pacientes con mutaciones en NPHP1, aunque la edad media a la que alcanzaban la insuficiencia renal era unos 6 años superior en la forma NPHP3 (19 años frente a los 13 años de la forma NPHP1). Estos pacientes presentan poliuria, polidipsia, enuresis secundaria, anemia severa y fallo renal progresivo. El análisis histológico puso de manifiesto el engrosamiento de las membranas basales tubulares, la atrofia y dilatación de los túbulos, y una nefropatía esclerosante tubulointersticial. Curiosamente, el locus NPHP3 está en una región del genoma humano que tendría su equivalente en el cromosoma 9 del ratón. Esta región del genoma murino contiene el locus *pcy*, que ha sido asociado a la enfermedad quística renal del ratón²⁴. Aunque el gen NPHP3 humano no ha sido aún caracterizado, en la región 3q22 hay un gen denominado RYK que codifica una proteína de membrana de la familia de los receptores tirosín-cinasa, y contiene dos dominios ricos en leucina en la región extracelular. Estos dominios están implicados en la interacción proteína-proteína y en la adhesión entre células, lo que sugiere que la proteína *ryk* podría desempeñar una función similar a la de la *nefrocistina*. Además, la proteína *ryk* se expresa en los riñones, concretamente en las células mesangiales y en las endoteliales del glomérulo. Todo ello hace de este gen un candidato a ser el NPHP3, aunque en la misma región se han descrito otros genes candidatos como el transportador de la prostanglandina o la transferrina.

Algunas familias con NP tardía e insuficiencia renal por encima de los 11 años no muestran ligamiento a las regiones cromosómicas que contienen los loci NPHP1, NPHP2, o NPHP3, lo que indica la existencia de al menos un cuarto locus implicado en el desarrollo de la NP. Recientemente se ha descrito la transmisión de la enfermedad con la región 1p36 en ocho familias. Para identificar esta región re-

sultó crítica una familia alemana con tres afectados, en la que los padres eran descendientes de dos hermanos que habían vivido en el siglo XVII. El gen en la región 1p36 se conoce como NPHP4 y ha sido secuenciado, hayándose las mutaciones en los pacientes de estas 8 familias^{10,25}. El gen NPHP4 (también conocido como Q9UFQ2) codifica una proteína denominada *nefroretinina*, que se expresa en varios tejidos. Entre las mutaciones halladas en NPHP4 hay varios cambios de un nucleótido por otro o deleciones de una sola base, que introducen codones de parada en el mRNA (como la deleción de una T en la posición 3.272 del mRNA, que introduce un codón de parada en la posición 1.121). En casi todas las familias los pacientes eran homocigotos para una mutación, lo que sugiere parentesco entre los padres. Algunas mutaciones en el gen NPHP4 que cursan con retinosis pigmentaria se citan en el apartado siguiente, dedicado al síndrome de Senior-Locken.

3. EL SÍNDROME DE SENIOR-LOCKEN

La nefronoptisis se ha asociado con varias manifestaciones extrarrenales, como retinitis pigmentaria (RP) o amaurosis congénita de Leber (ACL), ataxia cerebral o la fibrosis hepática. La asociación entre NP y una forma autosómica recesiva de RP/ACL se conoce como síndrome de Senior-Loken (SSL). En familias con SSL se ha demostrado ligamiento de la enfermedad a los loci NPHP1, NPHP3 y NPHP4^{10,26}. Un pequeño porcentaje de los pacientes con deleción en homocigosis en el gen NPHP1 desarrollan una RP tardía, frente a la mayoría que muestran una nefronoptisis pura sin afectación visual²⁷. En dos familias endogámicas de origen turco y alemán se observó primero un ligamiento positivo a la región 1p36, y posteriormente se detectaron dos mutaciones en el gen NPHP4. La familia alemana tenía 4 hermanos afectados por NP y RP que eran homocigotos para la mutación C2335T, que cambia el codón 779 de codificar glutamina a un codón de parada. Por su parte, los tres hermanos de la familia turca eran homocigotos para la mutación C1972T, que cambia el codón para la Arginina de la posición 658 a uno de parada²⁵. El hecho de que las mutaciones en un mismo gen (tanto en NPHP1 como en NPHP4) den fenotipos clínicos diversos, como una NP pura o acompañada de afectación visual, sugiere la existencia de otros factores modificadores (genéticos, ambientales, o ambos) que condicionan la forma de manifestación clínica.

En otras familias con NP y RP de comienzo temprano se ha establecido ligamiento al locus NPHP3.

Entre estas destaca una con dos hermanos afectados cuyos padres descendían de sendos hermanos nacidos en 1776 y 1780²⁶. Sin embargo, ya que este gen no ha sido aún caracterizado no podemos concluir nada sobre la base molecular de esta forma de SSL.

4. LA ENFERMEDAD QUÍSTICA MEDULAR

A diferencia de la NP, la EQM sigue una herencia dominante. Los primeros síntomas suelen aparecer a edad avanzada y la pérdida de la función renal tiene lugar hacia la quinta o sexta década de vida. La sintomatología y la histología renal son muy similares a la de la NP por mutaciones en el gen NPHP1, pero en la EQM también es frecuente la presencia de hipertensión, hematuria y proteinuria, y en general no se observa el engrosamiento de la membrana basal tubular. Desde el punto de vista genético, la EQM es heterogénea, habiéndose descrito dos loci en las regiones cromosómicas 1q21 (MCKD1) y 16p12 (MCKD2)¹¹⁻¹³. Ninguno de estos genes ha sido aún caracterizado, pero el análisis de los dos tipos de familias sugiere que los pacientes con mutaciones en MCKD2 pierden la función renal a edad más temprana (media de 32 años, frente a 62 años en los pacientes MCKD2).

5. MODELOS ANIMALES DE NEFRONOPTISIS

Para la investigación de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la NP y la EQM, disponemos de varios modelos animales que desarrollan una patología con características clínicas e histológicas similares a las que se observan en los pacientes humanos.

El mejor modelo animal para la forma tardía de nefronoptisis (NPHP3) es el ratón que desarrolla enfermedad quística renal por alteraciones en el gen *pcy*. En estos animales la enfermedad se hereda de forma recesiva, la patología renal es similar a la de NPHP3 y la enfermedad progresa lentamente hacia la IR, que el animal sufre cuando ya es adulto. Como indicamos anteriormente, el gen NPHP3 humano se halla en una región humana equivalente a la región murina que contiene el gen *pcy*²⁴. Entre las diferentes cepas de ratón con el gen *pcy* alterado se observan diferencias en el grado de severidad de la enfermedad, por lo que esta se hallaría condicionada por otros factores genéticos que actuarían como moduladores o modificadores de la evolución clínica. Así, se ha descrito la existencia de dos regiones en los cromosomas 4 y 16 que condicionan la severidad de la enfermedad en los ratones con mutacio-

nes en el gen *pcy*. Es posible que una situación similar se de en los pacientes humanos, en los que las variaciones (polimorfismos) en la secuencia de algunos genes modificadores explicarían la heterogeneidad clínica, especialmente la referente a la edad de pérdida de la función renal.

Actualmente es posible crear, mediante ingeniería genética, ratones que carecen de una o las dos copias de un gen (ratones «knockout»). Así, los ratones en los que se elimina el gen que codifica la *tensina* muestran afectación renal con engrosamiento de las membranas basales, desarrollo de quistes e infiltración de células inflamatorias intersticiales. La *tensina* es una proteína de la vía de señalización de los complejos de adhesión focal, de los que forma parte la *nefrocistina*²⁸. La similitud entre las manifestaciones halladas en estos ratones y en los pacientes con mutaciones en el gen *NPHP1* apoya la hipótesis de que la *nefrocistina* sería un componente fundamental de esta vía de señalización celular. Además de contribuir al conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el origen y desarrollo de estas y otras patologías, los ratones genéticamente modificados permiten ensayar la viabilidad de posibles terapias dirigidas a tratar las enfermedades humanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kleinknecht C: The inheritance of nephronophthisis. En: Topics in Renal Medicine: inheritance of kidney and urinary tract diseases. Editado por Spitzer A, Avner ED. Boston: Kluwer Academic Publishers. p. 277-294, 1989.
2. Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M: The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. *Clin Invest* 70: 802-808, 1992.
3. Smith C, Graham J: Congenital medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. *Am J Dis Child* 69: 369-377, 1945.
4. Fanconi G, Hanhart E, Albertini A, Uhlinger E, Dolivo G, Prader A: Die familiäre juvenile nephronophthise. *Helv Paediatr Acta* 6: 1-49, 1951.
5. Hildebrandt F: Juvenile nephronophthisis. En: Pediatric nephrology. Editado por Avner E, Holliday M, Barrat T. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999.
6. Antignac C, Arduy C, Beckmann JS, Benessy F, Gros F, Medhioub M, Hildebrandt F, Dufier JL, Kleinknecht C, Broyer M, Weissenbach J, Habid R, Cohen D: A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic disease) maps to chromosome 2. *Nat Genet* 3: 342-345, 1993.
7. Hildebrandt F, Singh-Sawhney I, Schnieders B, Centofante L, Omran H, Pohlmann A, Schmaltz C, Wedekind H, Schubotz C, Antignac C, Brandis M: Mapping of a gene for familial juvenile nephronophthisis: refining the map and definition of flanking markers on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 53: 1256-1261, 1993.
8. Haider NB, Carmi R, Shalev H, Sheffield VC, Landau D: A Bedouin kindred with infantile nephronophthisis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 63: 1404-1410, 1998.
9. Omran H, Fernández C, Jung M, Häffner K, Fargier B, Villaquiran A, Waldherr R, Gretz N, Brandis M, Rüschemdorf F, Reis A, Hildebrandt F: Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet* 66: 118-127, 2000.
10. Schuermann MJ, Otto E, Becker A, Saar K, Rüschemdorf F, Polak BC, Ala-Mello S, Hoefele J, Wiedensohler A, Haller M, Omran H, Nürnberg P, Hildebrandt F: Mapping of gene loci for nephronophthisis type 4 and Senior-Loken syndrome, to chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 70: 1240-1246, 2002.
11. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, Ioannou P, Pierides A, Constantinou Deltas C: Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 7: 905-911, 1998.
12. Scolari F, Puzzer D, Amoroso A, Caridi G, Ghiggeri GM, Maiorca R, Aridon P, De Fusco M, Ballabio A, Casari G: Identification of a new locus for medullary cystic disease, on chromosome 16p12. *Am J Hum Genet* 64: 1655-1660, 1999.
13. Kroiss S, Huck K, Berthold S, Rüschemdorf F, Scolari F, Caridi G, Ghiggeri GM, Hildebrandt F, Fuschshuber A: Evidence of further genetic heterogeneity in autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 818-821, 2000.
14. Senior B, Friedmann A, Braudo J: Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration: a new oculorenal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 52: 625-633, 1961.
15. Loken A, Hanssen O, Halvorsen S, Jolster N: Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediatr* 50: 177-184, 1961.
16. Konrad M, Saunier S, Heidet L, Silbermann F, Benessy F, Calado J, Le Paslier D, Broyer M, Gubler MC, Antignac C: Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 5: 367-371, 1996.
17. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, Brandis M: A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 17: 149-153, 1997.
18. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, Konrad M, Broyer M, Gubler MC, Weissenbach J, Antignac C: A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 6: 2317-2323, 1997.
19. Donaldson JC, Dempsey PJ, Reddy S, Bouton AH, Coffey RJ, Hanks SK: Crk-associated substrate p130 (Cas) interacts with nephrocystin and both proteins localize to cell-cell contacts of polarized epithelial cells. *Exp Cell Res* 256: 168-178, 2000.
20. Donaldson JC, Dise RS, Ritchie MD, Hanks SK: Nephrocystin-conserved domains involved in targeting to epithelial cell-cell junctions, interactions with filamins, and establishing cell polarity. *J Biol Chem* 277: 29028-29035, 2002.
21. Hildebrandt F, Otto E: Molecular genetics of the nephronophthisis-medullary cystic disease complex. *J Am Soc Nephrol* 11: 1753-1761, 2000.
22. Benzing T, Gerke P, Hildebrandt F, Kim E, Walz G: Nephrocystin forms a multimeric protein complex with *pyk2*, *p130cas* and *tensin*, and triggers phosphorylation and activation of *Pyk2*. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 9784-9789, 2001.
23. Gagnadoux MF, Bacri JL, Broyer M, Habib R: Infantile chronic tubulointerstitial nephritis with cortical microcysts: variant of nephronophthisis or new disease entity? *Pediatr Nephrol* 3: 50-55, 1989.
24. Omran H, Häffner K, Burth S, Fernández C, Fargier B, Villaquiran A, Nothwang HG, Schnittger S, Lehrach H, Woo D, Brandis M, Sudbrak R, Hildebrandt F: Human adoles-

- cent nephronophthisis: gene locus syteny with polycystic kidney disease in pcy mice. *J Am Soc Nephrol* 12: 107-113, 2001.
25. Otto E, Hoefele J, Ruf R, Mueller AM, Hiller KS, Matthias T, Wolf MTF, Schuermann MJ, Becker A, Birkenhäger R, Sudbrak R, Hennies HC, Nürnberg P, Hildebrandt F: A gene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution. *Am J Hum Gene* 71: 1161-1167, 2002.
26. Omran H, Sasmaz G, Häffner K, Volz A, Olbrich H, Melkaoui R, Otto E, Wienker TF, Korinthenberg R, Brandis M, Antignac C, Hildebrandt F: Identification of a gene locus for Senior-Loken syndrome in the region of the nephronophthisis type 3 gene. *J Am Soc Nephrol* 13: 75-79, 2002.
27. Caridi G, Murer L, Bellantuono R, Sorino P, Caringella DA, Gusmano R, Ghiggeri GM: Renal-retinal syndromes: association of retinal anomalies and recessive nephronophthisis in patients with homozygous deletion of the NPHP1 locus. *Am J Kidney Dis* 32: 1059-1062, 1998.
28. Lo SH, Yu QC, Degenstein L, Chen LB, Fuchs E: Progressive kidney degeneration in mice lacking tensin. *J Cell Biol* 136: 1349-1361, 1997.