

# Αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD) – Νεότερες αντιλήψεις για τους μηχανισμούς δημιουργίας κύστεων, αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου

**Β. Ράπτης  
Σ. Καπούλας**

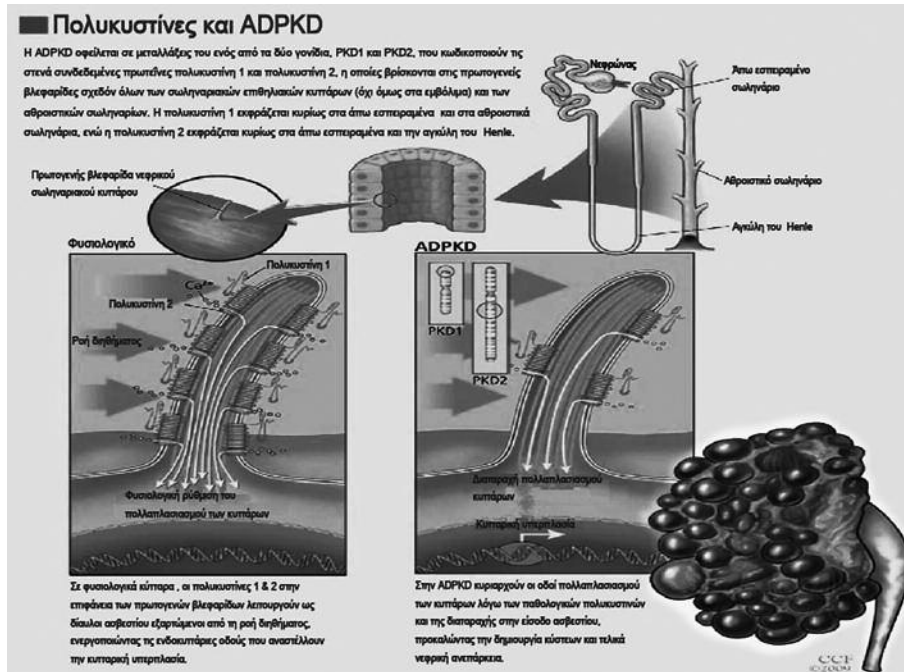
## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ADPKD είναι μια πολυσυστηματική κληρονομική πάθηση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία κύστεων σε νεφρούς, ήπαρ, πάγκρεας και αραχνοειδή μήνιγγα. Μη κυστικές εκδηλώσεις αποτελούν η πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, τα ενδοκρανιακά ανευρύσματα και οι κήλες. Τα υπεύθυνα γονίδια είναι τα PKD1 και PKD2 τα οποία οδηγούν σε παθολογική κωδικοποίηση των πρωτεϊνών πολυκυστίνη 1 και πολυκυστίνη 2. Οι πολυκυστίνες εντοπίζονται στους κροσσούς των σωληναριακών κυττάρων, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και ανήκουν στην υποοικογένεια των παροδικών δυναμικών υποδοχέων. Η δυσλειτουργία των δύο πολυκυστινών έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, την έκφραση ενός εκκριτικού φαινοτύπου σωληναριακών κυττάρων, τη διαταραχή στην αλληλεπίδραση μεταξύ κυττάρων καθώς και κυττάρων και θεμέλιας ουσίας και τη μεταβολή της πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων. Μεγάλο ενδιαφέρον φαίνεται να παρουσιάζουν οι μηχανισμοί πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου καθώς φαίνεται να εμπλέκονται τόσο η υπερδραστηριότητα του ενδονεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης όσο και του συμπαθητικού συστήματος οδηγώντας σε αρτηριδιοσκλήρυνση του προσαγωγού αρτηριδίου και των μεσολοβίδων αρτηριών. Η ανακάλυψη της ελαττωματικής αγγειοδιαστολής στα μικρά υποδόρια αγγεία εξαρτώμενη από το μονοξείδιο του αζώτου (NO) καθώς και ο πιθανός ρόλος της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA) δίνουν ένα νέο ενδιαφέρον στη διερεύνηση των μηχανισμών υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι μια πολυσυστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές κύστεις κυρίως στους νεφρούς αμφοτερόπλευρα, αλλά και σε άλλα όργανα όπως ήπαρ, πάγκρεας και αραχνοειδή μήνιγγα<sup>1,2</sup>. Συνοδές εξωνεφρικές εκδηλώσεις αποτελούν η πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, τα ενδοκρανιακά ανευρύσματα και οι κήλες.<sup>3</sup>

Η ADPKD είναι κληρονομική πάθηση, κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, με 100% διεισδυτικότητα αλλά ποικιλομορφία στην έκφραση και τις κλινικές εκδηλώσεις.



**Εικόνα 1.** Πολυκυστίες και ADPKD. Τροποποιημένη εικόνα από MD Braun WE: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Emerging concepts of pathogenesis and new treatments. (Clev Clin J Med 2009)<sup>8</sup>

Εξαιτίας της πιθανότητας παρουσίας κλινικών εκδηλώσεων από τη βρεφική ηλικία, ο όρος αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος προτιμήθηκε από τον παλαιότερα χρησιμοποιούμενο όρο πολυκυστική νόσος των νεφρών των ενηλίκων<sup>3</sup>. Χαρακτηριστικό εύρημα από τους νεφρούς αποτελεί η παρουσία πολλαπλών κύστεων αμφοτερόπλευρα οι οποίες εντοπίζονται τόσο στη φλοιώδη όσο και στη μυελώδη μοίρα.<sup>1</sup>

Τα γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για την ADPKD είναι τα PKD1 και PKD2. Πρόσφατα βρέθηκαν οικογένειες με ADPKD που δεν σχετίζονταν με αυτά τα γονίδια οδηγώντας τους ερευνητές στην σκέψη για ύπαρξη και άλλων γονιδίων (PKD3; τα οποία όμως μέχρι σήμερα δεν έχουν ανακαλυφθεί<sup>3</sup> (Εικόνα 1).

Η μετάλλαξη στο PKD1 γονίδιο είναι υπεύθυνα για το 85-90% των περιπτώσεων. Εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16 (16p13.3) και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη ενσωματωμένη στην κυτταρική μεμβράνη, την πολυκυστίνη 1, η οποία αποτελείται από 4304 αμινοξέα και η λειτουργικότητά της δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.<sup>4,5,6</sup> Διαθέτει ένα εξωκυτταρικό τμήμα το οποίο αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες και υδατάνθρακες, ενώ το ενδοκυτταρικό τμήμα αλληλεπιδρά και ρυθμίζει τη δράση της πολυκυστίνης 2 και μπορεί να ενεργο-

ποιήσει έναν αριθμό ενδοκυτταρίων οδών (G Protein, Wnt, JAK/STAT signaling). Συμμετέχει επίσης σε λειτουργίες που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των σωληναριακών κυττάρων, καθώς και την παραγωγή θεμέλιας ουσίας.<sup>3</sup>

Η μετάλλαξη στο γονίδιο PKD2 είναι υπεύθυνα για περίπου 10-15% των περιπτώσεων ADPKD (οι υπόλοιπες περιπτώσεις που δεν οφείλονται στο PKD1 και το PKD2 γονίδιο είναι περίπου 1% και διερευνάται η πιθανή ύπαρξη και τρίτου γονιδίου). Εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 4 (4q21.2) και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 968 αμινοξέων, την πολυκυστίνη 2, δομικά όμοια με την πολυκυστίνη 1. Βρίσκεται στους κροσσούς των επιθηλιακών κυττάρων μαζί με την πολυκυστίνη 1 και μόνη της στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Εμπλέκεται στη ρύθμιση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου μέσω πολλαπλών καναλιών.<sup>3,4,7</sup> Η πολυκυστίνη 1 και 2 ανήκουν σε μια υποοικογένεια των πρόσκαιρων δυναμικών υποδοχέων (TRPC-transient receptor potential channels).

Το μέγεθος των πολυκυστικών νεφρών κυμαίνεται από φυσιολογικό μέχρι πολύ μεγάλο (μεγαλύτερο από 1000ml, ενώ το βάρος μπορεί να φτάσει τα 4kg). Η κατανομή των κύστεων είναι τόσο στο φλοιό όσο και στο μυελό. Οι κύστες προέρχονται από τα σωληνάκια, οι περισσότερες από τα αθρο-

σικά, αλλά και από τα εγγύς και άπω. Σε μικροπα-  
ρακεντήσεις φάνηκε ότι οι προερχόμενες από το  
εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο δεν παρουσιάζουν  
ηλεκτροχημική κλίση σε σχέση με το πλάσμα, ενώ  
οι προερχόμενες από το άπω και το αθροιστικό πα-  
ρουσιάζουν.<sup>3 4</sup>

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες πολλές μελέτες  
απέδειξαν ότι η ανάπτυξη της πολυκυστικής νόσου  
χαρακτηρίζεται από τη μεταβολή ενός καλά διαφο-  
ροποιημένου, μη υπερπλαστικού, κυρίως επαναρ-  
ροφητικού κυτταρικού φαινοτύπου σε ένα μερικώς  
αποδιαφοροποιημένο εκκριτικό φαινότυπο που χα-  
ρακτηρίζεται από διαταραχές στην πολικότητα των  
κυττάρων υψηλούς ρυθμούς κυτταρικού πολλαπλα-  
σιασμού και απόπτωσης και αυξημένης παραγωγής  
θεμέλιας ουσίας.<sup>3</sup>

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΚΥΣΤΕΩΝ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Στην παθογένεια σχηματισμού των κύστεων  
συμμετέχουν οι κάτωθι μηχανισμοί:

- i) Ο αυξημένος πολλαπλασιασμός και από-  
πτωση των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων,
- ii) η αυξημένη έκκριση σωληναριακού υγρού,
- iii) η διαταραχή στην αλληλεπίδραση μεταξύ  
κυττάρων και θεμέλιας ουσίας,
- iv) η μεταβολή της πολικότητας των επιθηλια-  
κών κυττάρων των σωληναρίων,
- v) η διαταραχή της δομής των κροσσών των  
επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων.<sup>9</sup>

Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί πιστεύεται  
ότι δρουν ως εξής:

I. Έχει διαπιστωθεί αλληλεπίδραση μεταξύ  
της πολυκυστίνης 1 και του συμπλέγματος τουμπε-  
ρίνης (tuberin) – αμαρτίνης (lamartin) το οποίο βρί-  
σκεται σε στενή επαφή και ρυθμίζει (απενεργοποιεί)  
τον υποδοχέα της ραπαμυκίνης mTOR (mam-  
malian target of Rapamycin). Δυσλειτουργία της  
πολυκυστίνης 1 συμβάλλει στην ενεργοποίηση του  
mTOR, ο οποίος φυσιολογικά διεγείρει την κυττα-  
ρική αύξηση και τον κυτταρικό πολλαπλασια-  
σμό.<sup>10,11</sup>

II. Η πολυκυστίνη 2 όπως προαναφέρθηκε  
εμπλέκεται στη ρύθμιση του ενδοκυττάρου ασβε-  
στίου (κατιονικό κανάλι - CAT). Το ενδοκυττάριο  
τιμήμα της πολυκυστίνης 1 ρυθμίζει τη δραστηριό-  
τητα της πολυκυστίνης 2.<sup>3</sup> Η διαταραχή των πολυ-  
κυστινών οδηγεί σε μείωση της ενδοκυττάριας  
συγκέντρωσης ασβεστίου. Τα χαμηλά επίπεδα  
ασβεστίου ευθύνονται για την αύξηση των επιπέ-

δων της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης  
(cAMP). Το ενδοκυττάριο ασβέστιο μέσω διέγερ-  
σης της φωσφοδιεστεράσης αναστέλλει την αδενυλ-  
κυκλάση και μειώνει το cAMP.<sup>12</sup> Το cAMP  
διευκολύνει με ποικίλους μηχανισμούς τη μετακί-  
νηση της υδατοπορίνης 2 στην ελεύθερη επιφάνεια  
των επιθηλιακών κυττάρων αυξάνοντας τη διαπε-  
ρατότητά της (στην ADPKD παρατηρείται πολύ  
πρώιμα διαταραχή της συμπύκνωσης των  
ούρων).<sup>13,14</sup> Επίσης στην ADPKD έχουν βρεθεί αυ-  
ξημένα επίπεδα αντιδιουρητικής ορμόνης στο πλά-  
σμα (ADH), ενώ το 60% των παιδιών δεν  
συμπυκνώνουν τα ούρα τους μετά χορήγησης δε-  
σμοπρεσίνης (dDAVP).<sup>14</sup> Πρόσφατα μάλιστα  
αποδείχθηκε η βλαπτική επίδραση της ADH στην  
ADPKD και ιδιαίτερα στην κυστογένεση.<sup>15</sup> Τα αυ-  
ξημένα επίπεδα ADH ίσως αποτελούν ένδειξη για  
προσπάθεια του οργανισμού να αντιρροπίσει τη  
μειωμένη συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών.<sup>16</sup>  
Όμως η ADH ενισχύει τη δράση της αδενυλκυκλά-  
σης αυξάνοντας περαιτέρω τη σύνθεση ενδοκυττα-  
ρίου cAMP, ελαττώνοντας την απελευθέρωση του  
ασβεστίου από τις ενδοκυττάρια αποθήκες.<sup>17</sup>  
Ακόμα στην ADPKD βρέθηκε ότι τα επιθηλιακά  
κύτταρα μετατρέπονται από επαναροφητικά σε  
εκκριτικά (μέσω της έκκρισης Cl<sup>-</sup> στην ελεύθερη  
επιφάνεια που εξαρτάται από τη cAMP).<sup>3</sup> Οι κύ-  
στες προκύπτουν από εστιακή διαστολή, λόγω αυ-  
ξημένης έκκρισης, των υπαρχόντων νεφρικών  
σωληναρίων. Καθώς μεγαλώνουν, αποκόπτονται  
από το μητρικό σωληνάριο και τελικά εξελίσσονται  
σε απομονωμένους σάκους, γεμάτους υγρό.<sup>4</sup>

III. Η επιβράδυνση της νόσου σε πειραματό-  
ζωα με τη χορήγηση αναστολέων του VEGF (vas-  
cular endothelial growth factor)<sup>18</sup> και του EGF  
(epidermal growth factor),<sup>19</sup> όπως και η ιστολογική  
εικόνα της αγγειακής σκλήρυνσης του προσαγωγού  
και των μεσολοβίδων αρτηριών καθώς και η διά-  
μεση φλεγμονή και ίνωση αποτελούν ενδείξεις της  
διαταραχής στην αλληλεπίδραση μεταξύ κυττάρων  
και θεμέλιας ουσίας.<sup>3</sup>

IV. Έχει διαπιστωθεί ανώμαλη εντόπιση του  
ενζύμου Na-K-ATPase στην ελεύθερη επιφάνεια  
(apical) των σωληναριακών κυττάρων αντί για τη  
βασικοπλάγια (basolateral) που βρίσκεται φυσι-  
ολογικά.<sup>20,21</sup> Αυτό έχει σαν συνέπεια τη μεταβολή  
της πολικότητας των κυττάρων και την έκκριση να-  
τρίου προς το εσωτερικό του αυλού και των κύ-  
στεων.<sup>3</sup>

V. Στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα οι  
κροσσοί (πρωτογενείς βλεφαρίδες - cilia) προβάλ-

λουν εντός του σωληναριακού αυλού και θεωρείται ότι παίζουν ρόλο αισθητήρα στη ροή του διηθήματος.<sup>22</sup> Η απόδειξη ότι οι πολυκυστίες, καθώς και οι άλλες πρωτεΐνες που υφίστανται μετάλλαξη στις υπόλοιπες κληρονομικές κυστικές νόσους των νεφρών, βρίσκονται στους κροσσούς ή τα κεντροσωμάτια, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η δυσλειτουργία των κροσσών παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της ADPKD.<sup>3</sup> Αδρανοποίηση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των κροσσών προκάλεσε ADPKD σε ποντικούς.<sup>23</sup>

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα κυμαίνεται από 1/400 μέχρι 1/1000 ενήλικες. Η κατανομή μεταξύ αρρένων και θηλέων είναι 1:1. (Αλλά στους άρρενες εμφανίζεται με χειρότερη κλινική εικόνα.)<sup>3</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Χωρίζονται σε εξωνεφρικές και νεφρικές κλινικές εκδηλώσεις.

### A. Εξωνεφρικές Εκδηλώσεις<sup>3</sup>

1. Πολυκυστική νόσος του ήπατος.
2. Ενδοκρανιακά ανευρύσματα.
3. Άλλες αγγειακές ανωμαλίες: ανευρυσματοειδείς διατάσεις της θωρακικής αορτής, των αρτηριών του τραχήλου (καρωτίδων-σπονδυλοβασικών) και ανευρύσματα των στεφανιαίων αρτηριών.
4. Βαλβιδοπάθειες: πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, ανεπάρκεια τριγλώχινας, πρόπτωση τριγλώχινας, ανεπάρκεια αορτής που οφείλεται σε διαταραχή της ρίζας της αορτικής βαλβίδας.
5. Άλλες κυστικές διαταραχές: κύστεις παγκρέατος, σπερματοδόχων πόρων, αραχνοειδούς μήνιγγας, ωοθηκών.
6. Εκκολπώματα μηνίγγων νωτιαίου μυελού.
7. Κήλες κοιλιακού τοιχώματος.
8. Στειρότητα ανδρική εξαιτίας μειωμένης κλητικότητας των σπερματοζωαρίων.
9. Εκκολπώματα παχέως εντέρου.
10. Υψηλότερος αιματοκρίτης σε σύγκριση με άλλους ασθενείς παρόμοιας νεφρικής λειτουργίας.

### B. Νεφρικές εκδηλώσεις<sup>3</sup>

1. Ελάττωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των ούρων.
2. Αύξηση του μεγέθους των νεφρών με την ηλικία.

3. Άλγος στην οσφύ.
4. Αιματοουρία, μικροσκοπική ή μακροσκοπική.
5. Λευκωματουρία (<1g/24h).
6. Συχνές ουρολοιμώξεις (ιδιαίτερα του ανώτερου ουροποιητικού).
7. Φλεγμονή κύστεων.
8. Νεφρολιθίαση.
9. Αρτηριακή Υπέρταση (AY)
10. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (μετά την εμφάνιση της ΧΝΝ, ο ρυθμός απώλειας του GFR είναι γραμμικός περί τα 5-6,4ml/min/έτος).

Ειδικότερα οι μηχανισμοί πρόκλησης της αρτηριακής υπέρτασης και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας που εξελίσσεται μέχρι το τελικό στάδιο, δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως και εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο έρευνας.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ (AY), ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ) ΚΑΙ ADPKD

Τόσο η AY όσο και η ΧΝΝ αποτελούν τις σοβαρότερες επιπλοκές της ADPKD με σημαντική αύξηση της θνητότητας και της θνησιμότητας.

Η AY είναι παρούσα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% πριν εμφανιστεί η νεφρική ανεπάρκεια (ικανό ποσοστό ασθενών εμφανίζει AY από την ηλικία των 30 ετών) και το ποσοστό αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας.

Η ADPKD εμφανίζει βραδεία εξέλιξη προς ΧΝΝ αλλά μόνο το 50% των ασθενών καταλήγει σε Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΤΣΧΝΝ) περί την ηλικία των 57-73 ετών με χειρότερη πρόγνωση για τους άντρες (η PKD1 συνήθως οδηγεί 15 χρόνια νωρίτερα σε τελικό στάδιο από την PKD2). Το 77% των ασθενών φθάνουν στην ηλικία των 50 ετών χωρίς να εκδηλώσουν αύξηση των τιμών της κρεατινίνης.

Η ευρύτερα αποδεκτή θεωρία για τη δημιουργία AY αποτελεί η ελάττωση της ενδονεφρικής αιμάτωσης ως αποτέλεσμα της πίεσης των κύστεων με επακόλουθη τη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ).<sup>3</sup> Η αυξημένη δράση της αγγειοτενσίνης και της αλδοστερόνης οδηγούν στην πρόκληση συστηματικής υπέρτασης και παθολογικής νεφρικής διαχείρισης του Na (κατακράτησης).<sup>3</sup>

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ADPKD προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η γνωστή θεωρία<sup>3</sup> είναι ότι ελαττώνεται το φυσιολογικό παρέγχυμα από την πίεση των νεφρικών κύστεων, καθώς αυτές αυξάνουν σε μέγεθος. Ωστόσο, αν και φάνηκε να παίζει κάποιο ρόλο σε

νεότερους ασθενείς, δεν γίνεται πλήρως αποδεκτή καθώς σε πειραματικές μελέτες έχει φανεί ότι η αποσυμπίεση με την παροχέτευση των κύστεων δε βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία, ούτε καθυστέρησε την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.<sup>3</sup>

Διάφορες παρατηρήσεις και μελέτες οδηγούν και σε άλλους μηχανισμούς πρόκλησης τόσο της ΑΥ όσο και της νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτές είναι οι εξής:

i) Σε ασθενείς με ADPKD και φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική νεφρική λειτουργία η αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από τη δράση του NO στο ενδοθήλιο είναι ελαττωματική στα μικρά υποδόρια αγγεία σε σύγκριση με υγιείς ίδιας ηλικίας.<sup>24,25</sup>

ii) Ιστολογικά η ADPKD χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη αγγειακή σκλήρυνση του προσαγωγού και των μεσολοβιδίων αρτηριών (ακόμα και σε απουσία υπέρτασης όπου θα ήταν εμφανής ο ρόλος της αγγειοτενσίνης).<sup>26</sup>

iii) Υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος σε υπέρτασιους ασθενείς με ADPKD και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπως παρατηρήθηκε με μικρονευρογραφία (MSNA) του περωναίου νεύρου.<sup>27</sup> Επίσης υπάρχουν αυξημένοι ρυθμοί έκκρισης της νοραδρεναλίνης σε παρόμοιους υπέρτασιους ADPKD ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία.<sup>28</sup> Παρατηρείται λοιπόν πρόωμη υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού που πιθανώς να παίζει ρόλο στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.

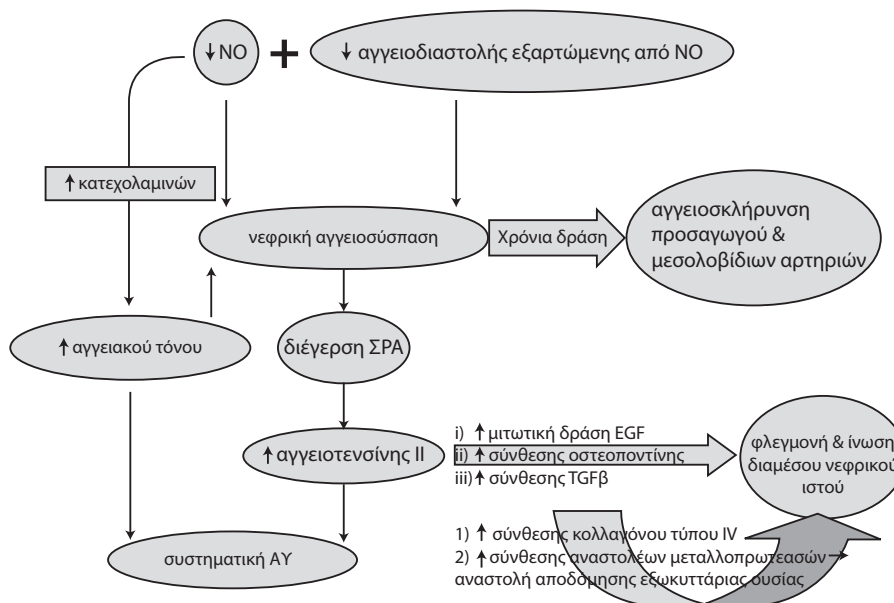
Η ελάττωση του NO οδηγεί σε περιφερική αλλά και σε κεντρική (λόγω της παρουσίας της neuronal NO συνθετάσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα) υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού, καθώς το NO αποτελεί ένα φυσιολογικό ανταγωνιστή των κατεχολαμινών.<sup>29</sup> Επιπροσθέτως η μεταβολή της ισορροπίας μεταξύ NO και ενδοθηλίνης υπέρ της ενδοθηλίνης θα οδηγούσε σε χρόνια αγγειοσύσπαση και επακόλουθη αρτηριδιοσκλήρυνση (χρόνια αναστολή της σύνθεσης του NO σε ποντικούς προκαλεί συστηματική υπέρταση και πειραματική βλάβη<sup>30</sup>). Οι κατεχολαμίνες δεν επάγουν μόνο τη νεφρική αγγειοσύσπαση, αλλά επάγουν και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, την εμφάνιση έκτοπων ινοβλαστών στο αγγειακό τοίχωμα (ακόμα και των αγγείων του σπειράματος). Τα ποδοκύτταρα έχουν αδρενεργικούς υποδοχείς καθώς και υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II. Η βλάβη των ποδοκυττάρων αποτελεί ένα βασικό βήμα στην ανάπτυξη της πειραματοσκλήρυνσης.<sup>29</sup>

Είναι γνωστό ότι η χρόνια αναστολή των NO συνθετασών (NOs) σε φυσιολογικά πειραματοζώα

προκαλεί υπέρταση και εστιακή τμηματική πειραματοσκλήρυνση.<sup>31</sup> Έτσι φαίνεται αρκετά πιθανό ότι η ανεπάρκεια του NO συνεισφέρει στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και τελικά οδηγεί σε ESRD. Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η ενδονεφρική παραγωγή NO διατηρεί το πειραματικό φραγμό και αποτρέπει τη πειραματική λευκωματουρία μέσω ανταγωνισμού του με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) και του σουπεροξειδίου του οξυγόνου ( $O_2^-$ ).<sup>32</sup> Επίσης το NO είναι απαραίτητο για την παραγωγή και τη μετανάστευση των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCs-endothelial progenitor cells) στα κατεστραμμένα αγγεία, διαδικασία απαραίτητη για την επιδιόρθωση των αγγείων (και του νεφρού).<sup>33,34</sup> Σε in vitro μελέτες φάνηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα NO οδήγησαν σε επιταχυνόμενη γήρανση ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>35</sup>

Η υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΠΑ) φαίνεται να είναι επίσης καλά τεκμηριωμένη. Η αγγειοτενσίνη II φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της διάμεσης φλεγμονής και της διάμεσης ίνωσης που παρατηρείται. Ενισχύει τη μιτωτική δράση του EGF (epidermal growth factor) και διεγείρει τη σύνθεση της οστεοποντίνης (ενός ισχυρού χημειοτακτικού παράγοντα για τα μακροφάγα) και της σύνθεσης του  $TGF_\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Ο  $TGF_\beta$  με τη σειρά του διεγείρει τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου IV και των αναστολέων των μεταλλοπρωτεασών, οι οποίες οδηγούν σε αναστολή της αποδόμησης της εξωκυτταρίου ουσίας. Ακόμα τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II μπορούν να αυξήσουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος (μέσω των  $\beta$ -υποδοχέων)<sup>3</sup> (Εικόνα 2).

Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής αγγειοτενσίνης II και NO σε επίπεδο ενδοθηλίου αποτελούν μάλλον το κλειδί για την επεξήγηση της δημιουργίας ΑΥ και νεφρικής ανεπάρκειας στην ADPKD. Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για την αποσαφήνιση των αλληλεπιδράσεών τους και των γενεσιουργών μηχανισμών αυτών των διαταραχών. Μεγάλο ενδιαφέρον αναπτύσσεται τα τελευταία χρόνια γύρω από τις μεθυλαργινίνες και ιδιαίτερα την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (asymmetric dimethylarginine – ADMA). Η ADMA είναι αμινοξύ (MB: 202 Daltons) που συντίθεται φυσιολογικά ενδοκυττάρια, βρίσκεται σε διάφορους ιστούς και κύτταρα, κυκλοφορεί στο πλάσμα και απεκκρίνεται στα ούρα.<sup>36</sup> Αποτελεί ενδογενή αναστολέα των συνθετασών των NO και βλάπτει την ικανότητα του NO για



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογία της ΑΥ και της ΧΝΝ στην ADPKD.

διαστολή των αγγείων.<sup>37</sup> Σχετίζεται με καταστάσεις που υπάρχει ενδοθηλιακή βλάβη, αρτηριακή υπέρταση και νεφρική ανεπάρκεια.<sup>38,39,40</sup>

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η περεταίρω διερεύνηση των μηχανισμών δημιουργίας κύστεων, αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου προκαλούν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς φαίνεται να αποτελούν το κλειδί για τη διερεύνηση και αντιμετώπιση των κλινικών εκδηλώσεων της ADPKD. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αυξημένης απόπτωσης, της μεταβολής της πολικότητας των σωληναριακών κυττάρων, του εκκριτικού φαινοτύπου, της αυξημένης δραστηριότητας του ΣΡΑ, της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού και της ελαττωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO ίσως μας δώσουν αποτελεσματικότερα θεραπευτικά όπλα για τη βελτίωση της εξέλιξης της ΧΝΝ και ιδιαίτερα σε τελικά στάδια νεφρική ανεπάρκειας.

## SUMMARY

**Raptis V, Kapoulas S. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) – New insights in the mechanisms creating cysts, arterial hypertension, and chronic kidney disease. *Arterial Hypertension* 2012; 21: 21-28.**

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a multisystem disorder characterized by multiple renal and also cysts in liver, pancreas and arachnoid membrane. Non-cystic extrarenal manifestations include mitral valve prolapse, intracranial aneurysms, and hernias. PKD1 and PKD2 are the gene responsible for this inherited disorder, leading to pathological encoding of polycystin 1 and 2. Polycystins are located in primary cilia in tubular epithelial cell are playing an important role in intracellular  $Ca^{++}$  homeostasis and belong to a subfamily of transient receptor potential channel (TRPC). Dysfunction of the two polycystins has a result an increase rate of cell proliferation and apoptosis, expression of a secretory phenotype, changes in interactions between cells and also between cells and matrix, modification of planar polarity. Major interest seems to present the mechanisms that evoke arterial hypertension and renal failure because there is involvement of activation of intrarenal rennin-angiotensin system (RAS), overactivation of the sympathetic nervous system leading to vascular sclerosis of afferent and intertubular arteries. Recent discovery that nitric oxide (NO) endothelium-dependent vasorelaxation is impaired in small subcutaneous resistance vessel possibly due to the role of asymmetric dimethylarginine (ADMA), gaining a hole new interest in studying mechanisms challenging arterial hypertension and chronic kidney disease.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al.* Evaluation of ultrasonographic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-827.
2. *Nicolau C, Torra R, Badenas C, et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: Assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999; 213: 273-277.
3. *O'Sullivan DA, Torres VE.* Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007: 505-517.
4. *Grantham JJ.* Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477-1485.
5. *Hughes J, Ward CJ, Peral B, et al.* The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; 10: 151-160.
6. *Consortium T1OKD.* Polycystic kidney disease: The complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995; 81: 289-298.
7. *Mochizuki T, Wu G, Hayashi, et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-1342.
8. *Braun WE.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: Emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Clev Clin J Med* 2009; 76 (2): 97-104.
9. *Chung M-Y, Ong ACM.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances in pathogenesis and treatment. *Nephrol Physiol* 2008; 108: 1-7.
10. *Mostov KE.* mTOR is out of control in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5247-5248.
11. *Weimbs T.* Regulation of mTOR by polycystin-1: is polycystic kidney disease a case of futile repair? *Cell Cycle* 2006; 5: 2425-2329.
12. *Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, et al.* Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 4389-4394.
13. *Preuss H, Geolyk, Johnson M, et al.* Tubular function in adult polycystic kidney disease. *Nephron* 1979; 24: 198-204.
14. *Kääriäinen H, Koskimies O, Norio R.* Dominant and recessive polycystic kidney disease in children: evaluation of clinical features and laboratory data. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 296-302.
15. *Wang X, Wu Y, Ward CJ, et al.* Vasopressin directly regulates cysts growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 102-108.
16. *Gattone VH 2nd, Maser RL, Tian C, et al.* Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev Denet* 1999; 24: 309-318.
17. *Birnbaumer M.* Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab Scand* 2000; 11: 406-410.
18. *Tao Y, Kim J, Yin Y, et al.* VEGF receptor inhibition slows the progression of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 72: 1358-1366.
19. *Omori S, Hida M, Fujita H, et al.* Extracellular signal-regulated kinase inhibition slows disease progression in mice with polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1604-1614.
20. *Gabow PA.* Polycystic kidney disease: clues to pathogenesis. *Kidney Int* 1991; 40: 989-996.
21. *Fisscher E, Legue E, Doyen A, et al.* Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Mat Genet* 2006; 38: 21-23.
22. *Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al.* Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33: 129-137.
23. *Lin F, Hiesberger T, Cordes K, et al.* Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5286-5291.
24. *Wang D, Iversen J, Strandgaard S.* Endothelium-dependent relaxation of small resistance vessels is impaired in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1371-1376.
25. *Wang D, Iversen J, Wilcox CS, et al.* Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1381-1388.
26. *Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, et al.* Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 1259-1265.
27. *Klein IHHT, Ligtenberg G, Oey PL, et al.* Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2427-2433.
28. *Cerasola G, Vecchi M, Mule G, et al.* Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol* 1998; 18: 391-398.
29. *Blankstijn PJ.* Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1354-1357.
30. *Baylis C, Mitruka B, Deng A.* Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278-281.
31. *Zatz R, Baylis C.* Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension* 1998; 32: 958-964.
32. *Sharma M, Zhou Z, Miura H, et al.* ADMA injures the glomerular filtration barrier: role of nitric oxide and superoxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: 1386-1395.
33. *Guthrie SM, et al.* The NO pathway modulates hemangioblast activity of adult hematopoietic stem cells. *Blood* 2004; 105: 1916-1922.
34. *Thum T, et al.* Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1693-1701.
35. *Bode-Böger SM, et al.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA) accelerates cell senescence. *Vasc Med* 2005; 10 (Suppl 1): S65-S71.
36. *Vallance P, Leiper J.* Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine:Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-1030.
37. *Mohler ER III.* Endothelial dysfunction. UpToDate [Internet] 2006; [updated 2012, cited 2012 Jan 18] <http://www.uptodate.com/contents/endothelial-dysfunction>
38. *Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamci F, et al.* Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a

- prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-2117.
39. *Ravani P, Tripepi G, Malberti F, et al.* Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: A competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 2449-2455.
40. *Torres VE, Harris PC.* Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: *Floege J, Johnson RJ, Feehally J,* eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Elsevier SAUNDERS, 2010: 529-542.