

АУТОЗОМНО ДОМИНАНТНА ПОЛИЦИСТИЧНА БОЛЕСТ БУБРЕГА

Стева ПЉЕША

Нефролошко одељење, Клиничко-болнички центар „Земун”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Аутозомно доминантна полицистична болест бубрега је урођени системски поремећај који се одликује развојем циста, преваходно у бубрегу и јетри, али и другим поремећајима, пре свега на гастроинтестиналном и кардиоваскуларном систему. Тренутно ова болест погађа 4-6 милиона људи широм света, а узрок је терминалне слабости бубрега, коју је код 7-10% болесника потребно лечити дијализом. Генетска продорност ове болести је 100%, што значи да се код свих оболелих особа развијају цисте на бубрезима до 70. године живота. С обзиром на велику функционалну резерву бубрега, код око 50% болесника се развија неки степен хроничне слабости бубрега до 60. године. Аутозомно доминантна полицистична болест бубрега је хетерогени поремећај, како с клиничке, тако и са генетске тачке гледишта. Сматра се да су најмање три гена одговорна за настанак ове болести: 1) *PKD1*, лоциран на хромозому 16p, на сегменту 16p13.1, који кодира полицистин 1, протеин сличан мембранском рецептору; 2) *PKD2*, лоциран на хромозому 4q, на сегменту 4q13-23, који кодира полицистин 2, протеин који је структурно веома сличан волтажном L-типу калцијумског канала и натријумском каналу; и 3) *PKD3*, ген непознате локализације. Наведени протеини учествују у регулацији пролиферације ћелија, апоптозе, секреције, промена у поларитету ћелија, поремећају ванћелијског матрикса и ћелијско-ћелијским везама, чиме учествују у стварању циста у бубрезима. Болест се испољава поремећајима рада бубрега, који укључују структурне (стварање циста), функционалне (пад концентрационе способности) и ендокрине (ренин, еритропоетин) ненормалности, и ванбубрежним компликацијама. Рутински методи за постављање дијагнозе су добро узета анамнеза о постојању цистичне болести бубрега у породици, те примена имиџинг-метода, као што су ехосонографски преглед и компјутеризована томографија. У лечењу аутозомно доминантне полицистичне болести бубрега свакако да веома значајно место имају дијета са мање беланчевина, лечење артеријске хипертензије ACE-инхибиторима и ангиотензин II блокаторима, те примена антагониста рецептора вазопресина V2 рапамацина и аналога сомататина.

Кључне речи: аутозомна полицистична болест бубрега; гени; протеини; патофизиологија; терапија

УВОД

Бубрег, најважнији екскреторни орган, веома је склон развоју цистичних болести, које су чест узрок развоја слабости овог органа. Најчешће је реч о генетски изазваним болестима, али се цисте могу развијати и секундарно, као последица старења, примене лекова и хормона или дијализног лечења. Најчешћа генетски изазвана цистична болест бубрега је аутозомно доминантна полицистична болест бубрега (АДПББ), чија је инциденција 1:800 живорођене деце. Сматра се да тренутно ова болест погађа 4-6 милиона људи широм света, а узрок је терминалне слабости бубрега, коју је код 7-10% болесника потребно лечити дијализом. Генетска продорност ове болести је 100%, што значи да се код свих оболелих особа развијају цисте на бубрезима до 70. године живота. С обзиром на велику функционалну резерву бубрега, код око 50% болесника развија се неки степен хроничне слабости бубрега до 60. године [1].

АДПББ је урођени системски поремећај који се одликује развојем циста, преваходно у бубрегу и јетри, али и другим поремећајима, пре свега на гастроинтестиналном и кардиоваскуларном систему. Цисте на бубрезима постепено расту, њихов број се увећава, доводећи до потискивања функционалног паренхима, његовог разарања и последичног развоја хроничне слабости бубрега (Слика 1).

ГЕНЕТИКА

АДПББ је хетерогени поремећај, како с клиничке, тако и са генетске тачке гледишта. Данас се сматра да су најмање три гена одговорна за настанак ове болести, подразумевајући постојање три фенотипски слична, али генетски различита ентитета.



СЛИКА 1. Изглед бубрега код аутозомно доминантне полицистичне болести бубрега.

FIGURE 1. Kidney in autosomal dominant polycystic kidney disease.

Ген *PKD1*

Ген *PKD1* је 1985. године лоциран на хромозому *16p*, на сегменту *16p13.1*. Испољава се у 85-90% случајева у Европи, врло је мутаген (познато је више од 100 мутација), одликују га бржи раст циста и бржа прогресија ка инсуфицијенцији бубрега (до 53. године), а кодира протеин полицистин 1.

Протеин полицистин 1 описан је 1985. године; састоји се од 4.302 аминокиселине, молекуларне тежине од 460 *kDa*, и сличан је мембранском рецептору. Састоји се од дугог ванћелијског дела са *N*-завршним делом, 11 трансмембранских домена и унутарћелијским *C*-завршним делом са неколико протеин-протеин и фосфорилационих сигналних места. Полицистин 1 је мембрански протеин сличан механорецептору који ствара многобројне комплексе, као што су ћелијско-матриксни фокални адхезиони комплекс, ћелијско-ћелијски адхерентни спој и луминално-цилијарни комплекс. Верује се да овај потоњи комплекс функционише као сензор догађања ван ћелије. Такође, у интеракцији с протеинима ћелијске мембране цилија, актином и тубулином, омогућава пренос сигнала и активацију унутарћелијске фосфорилационе каскаде, која регулише транскрипцију гена у нуклеусу ћелије, регулишући тако морфогенезу и диференцијацију у бубрегу, укључујући утицај на пролиферацију, апоптозу, ћелијску диференцијацију, поларизацију, адхезивност, миграцију, облик ћелија и пречник тубула бубрега, што представља компоненте реалне морфогенезе.

Полицистин 1 је у интеракцији с полицистином 2, интегринима α_2 и β_1 , рецепторском тирозин-фосфатазом и *E*-кадхерином на ћелијској мембрани, како у матриксном фокалном адхезионом комплексу, тако и у ћелијско-ћелијском адхерентном споју и луминално-цилијарном комплексу. На унутарћелијској страни мембране полицистин 1 такође ствара многе интеракције с великим бројем протеина (протеином фокално адхезионог комплекса, паксилином, винкулином, фокалном адхезионом киназом, нефроцистином), али и адхезивним молекулама као што су α , β и γ катенини, те *E*-кадхерином, утичући на ћелијско-ћелијску и ћелијско-матриксну адхезивност.

Ген *PKD2*

Ген *PKD2* је 1993. године лоциран на хромозому *4q*, на сегменту *4q13-23*. Испољава се у 10-15% случајева, такође је врло мутаген (познато је више од 75 мутација), узрокује спорији раст циста, блажу клиничку слику и доводи до каснијег развоја инсуфицијенције бубрега (после 60. године), а кодира протеин полицистин 2.

Полицистин 2 је мембрански протеин од 110 *kDa*, са шест трансмембранских домена и унутарћелијским терминалним доменом *N* и *C*, који је структурно ве-

ома сличан волтажном *L*-типу калцијумског канала и натријумском каналу. Структурне и функционалне анализе полицистина 2 сврставају га у потенцијално рецепторску фамилију катјонских канала заједно с новооткривеним калцијумским каналима сличним полицистину (*PKD1* и *PKD2L2*). Полицистин 2 може функционисати и као неселективни катјонски канал пропустљив за калцијум, али засад још није јасно да ли тада функционише самостално или само када је у комплексу с полицистином 1 на ћелијској мембрани или ендоплазматичном ретикулуму. Значајна је улога полицистина 2 у регулацији преноса полицистина 1 из ендоплазматичног ретикулума до мембране ћелија. Полицистин 2 може олакшати инфлукс калцијума у ћелију када се калцијум може понашати као унутарћелијски секундарни преносилац.

Ген *PKD3*

PKD3 је трећи ген за који се сматра да је одговоран за настанак АДПББ, међутим, његова геномска локализација још није установљена, као ни број оболелих породица.

ПАТОГЕНЕЗА СТВАРАЊА ЦИСТА

Постоји неколико могућих разлога за развој циста у бубрезима. Међу најважније свакако треба уврстити пролиферацију ћелија, апоптозу, секрецију, промену у поларитету ћелија, поремећаје ванћелијског матрикса и везе између ћелија.

Пролиферација

Код нормалног бубрега епителна пролиферација свих тубула завршава се непосредно пре порођаја. Репарациони капацитет у бубрегу је веома ограничен и може се свести на појединачне случајеве у проксималним тубулима после исхемијског или токсичног оштећења. Полицистична болест бубрега се одликује сталном пролиферацијом епитела циста током детињства и адолесценције.

Епидермни фактор раста (*EGF*) има важну улогу у експанзији циста бубрега. Ћелије епитела циста болесника са АДПББ су веома осетљиве на пролиферативни утицај *EGF*. Под нормалним условима нема пролиферације епителних ћелија с обзиром на то да су рецептори за *EGF* локализовани на базолатералној страни мембране поларизованих епителних ћелија тубула бубрега.

EGF рецептори (*EGFRs*) се налазе и на апикалној мембрани ћелија сабирних каналића, али само у нормалном бубрегу фетуса, а састоје се од два хетеродимера *EGF* и *erb-b2* рецептора. Важност *erb-b2* варијанте *EGF* рецептора је већа утолико што је показано да

цисте које настају код експерименталних животиња имају појачану експресију *erb-b2* у ћелијама које облажу цисте, а да инхибитори *erb-b2* имају протективни ефекат на ћелије из цисти болесника са АДПББ, отварајући могућност терапијске примене инхибитора *erb-b2* код болесника са АДПББ. У АДПББ, пак, активни рецептори за *EGF* су ненормално локализовани, на апикалној-луминалној страни тубуларног епитела бубрега. Последица новонастале прерасподеле *EGFRs* доводи до настанка аутокринно-паракрине пролиферативне петље, цисте, с обзиром на то да се *EGF* лучи апикално и стиже у дилатирани цистични лумен у већој количини, доводећи до пролиферације ћелија епитела у цисти [2].

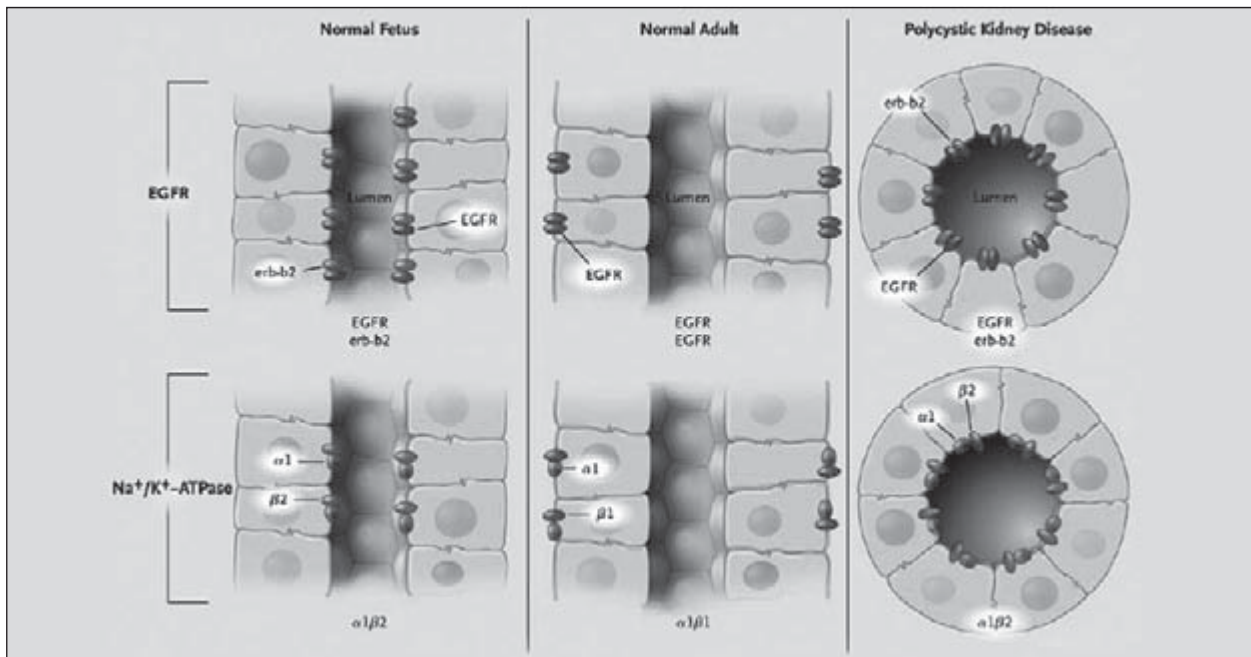
Циклична аденозинмонофосфатаза (*sAMP*) је веома важан секундарни преносилац у свим ћелијама и има пролиферативни и антипролиферативни утицај у разним типовима ћелија. У здравом бубрегу ниво *sAMP* у ћелији је регулисан хормонима, као што су: вазопресин (антидиуретски хормон – АДХ), који делује на рецепторе у мембрани ћелија сабирних каналића бубрега, паратхормон, који остварује своје дејство у проксималним тубулима бубрега, и калцитонин, који своје дејство остварује у узлазном делу Хенлеове петље. Унутарћелијски ефекат *sAMP* се остварује преко протеин киназе А (*PKA*). У АДПББ *sAMP* испољава селективно јачи пролиферативни ефекат на епител цисте у присуству полицистина 1, а *PKA* субјединице имају неправилну – патолошку расподелу (Слика 2) [1].

Апоптоза

Прецизно контролисан баланс између пролиферације ћелија и апоптозе (програмираног умирања ћелија) неопходан је за нормалан раст и диференцијацију бубрега, као и одржавање нормалне структуре бубрега по рођењу [3]. Овај процес је поремећен у полицистичном бубрегу у корист апоптозе, која доминира и може уништити велики део нормалног бубрежног паренхима, што је праћено пролиферацијом епитела циста. Још није јасно који су патофизиолошки механизми одговорни за апоптозу у АДПББ. Могући лиганд је фактор туморске некрозе α (*TNF- α*) [4]. Занимљиво је поменути да полицистин 1 потенцира резистенцију на апоптозу у ћелијама бубрега, указујући на директан ефекат полицистина на апоптозу [5].

Секреција

Реапсорпција воде у нормалном бубрегу зависи од градијента јона натријума, који настаје радом натријумске пумпе (Na^+/K^+ АТП-аза) на базолатералној мембрани ћелија тубула и многим другим транспортерима јона и течности у апикалној и базолатералној мембрани. Код болесника са АДПББ Na^+/K^+ АТП-аза је патолошки локализована на апикалној (луминалној) мембрани ћелија тубулског епитела и



СЛИКА 2. Поларизација епидермног рецептора фактора раста (*EGFR*) и Na^+/K^+ АТП-азе у епителу нормалног фетуса, нормалне одрасле особе и болесника с полицистичном болешћу бубрега. Феталне и епителне ћелије и епител болесника са полицистичном болешћу бубрега експримирају хетеродимеричке комплексе *EGFR* и *erb-b2*, као и хетеродимеричке комплексе $\alpha_1\beta_2$ Na^+/K^+ АТП-азе на апикалном делу ћелијске мембране. Код нормалних одраслих особа тубуларни епител експримира хетеродимеричке комплексе *EGFR* и хомодимеричке комплексе $\alpha_1\beta_2$ Na^+/K^+ АТП-азе на базолатералној мембрани ћелије.

FIGURE 2. Polarization of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) and Na^+/K^+ -ATPase in epithelium from a normal foetus, a normal adult, and a patient with polycystic kidney disease. Foetal and epithelial cells and epithelia from patients with polycystic kidney disease express heterodimeric complexes of *EGFR* and *erb-b2* as well as heterodimeric complexes of $\alpha_1\beta_2$ Na^+/K^+ -ATPase at apical-cell membranes. In normal adult tubular epithelia express homodimeric complexes of epidermal growth factor receptor and homodimeric complexes of $\alpha_1\beta_2$ Na^+/K^+ -ATPase at basolateral membranes.

доводи до апикалне секреције јона натријума и течности [6], док су Na^+ , K^+ , $2Cl$ и остали котранспортери премештени на базалну мембрану епителних ћелија бубрега (Слика 3).

Молекуларне студије α и β субјединица комплекса Na^+/K^+ АТП-аза показале су да здрав бубрег одраслог човека поседује комплекс $\alpha_1\beta_1$, који је локализован на базолатералној мембрани ћелија тубула, док је код болесника са АДПББ овај комплекс локализован у апикалној (луминалној) мембрани ћелије [6]. Апикална локализација овог комплекса види се нормално само у бубрегу фетуса, што указује на то да у АДПББ постоји поремећај у транскрипцији комплекса $\alpha_1\beta_1$ после рођења, чиме је изазвана погрешна, апикална, локализација Na^+/K^+ АТП-аза комплекса. Оваква локализација Na^+/K^+ АТП-аза комплекса изазива појачано лучење јона Na у лумен цисте, што је праћено повећањем градијента и лучења течности у цисту с праћеним повећањем лумена цисте и њеног повећања (Слика 1).

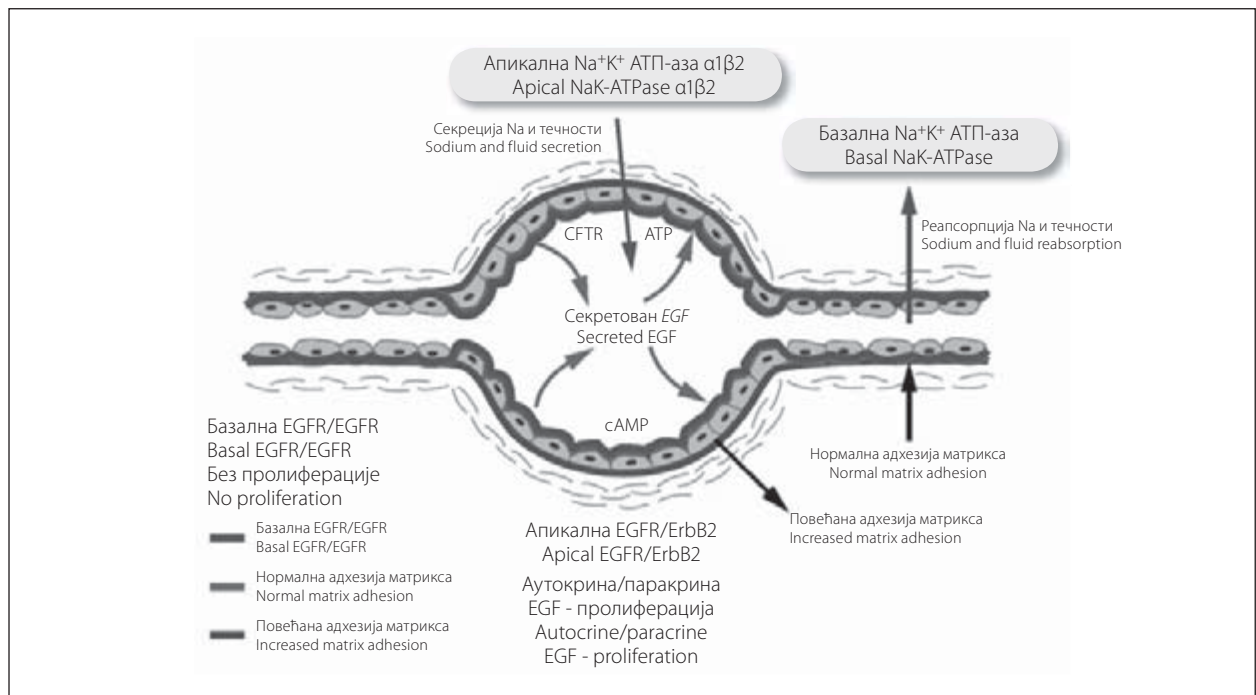
Преносилац хлора завистан од $cAMP$ је такође експримиран на апикалној мембрани сабирних каналаћа код здравих људи, док је појачано експримиран и појачано активан на апикалној мембрани особа са АДПББ. Последње студије су указале да је ова поја-

чана експресија изазвана губитком нормалне функције полицистина 1 [7].

Поларитет

Апикобазолатерални поларитет епителних ћелија тубула бубрега је фундаментално обележје њиховог развоја и сазревања. Координиран распоред специфичних рецептора, ензима, преносилаца јона, канала, пора, фактора раста и матриксних рецептора, неопходан је за нормално усмеравање преноса и правилну морфогенезу бубрега. У АДПББ постоји читав низ измена у поларитету протеина мембране, укључујући ненормалну локализацију Na^+/K^+ АТП-аза комплекса, EGF рецептора, катепсина B , матрикс-металопротеиназе 2 и E -кадхерина у апикалну базалну мембрану епителних ћелија тубула уместо у базолатералну [8]. Поларизација протеина дешава се током сазревања нефрона *in utero*. Трајна експресија фетусног облика Na^+/K^+ АТП-аза комплекса и EGF рецептора указује на присуство блокаде у процесу сазревања [6].

Протеин кодиран са $pKD-1$, полицистин 1, има такође поремећај у поларитету и преносу код болесника са АДПББ. У нормалним епителним ћелијама тубу-



СЛИКА 3. Механизам стварања циста у полицистичној болести бубрега. У тубулском делу нефрона рецептор епидермалног фактора раста ($EGFR$ s) и натријумска пумпа (Na^+K^+ АТП-аза) нормално су распоређени на базолатералној страни ћелија. У делу тубула који је цистично измењен $EGFR$ и Na^+K^+ АТП-аза су апикално локализовани и удружени с молекуларним променама у саставу субјединица, изазивајући патолошку експресију феталних изоформи $Erbb2$ и β -субјединица Na^+K^+ АТП-аза пумпе. Цистично измењен регион тубула је много осетљивији на пролиферативни ефекат цикличног аденозинмонофосфата и доводи до повећања матриксне адхезивности.

FIGURE 3. Mechanisms of cystic formation in polycystic kidney diseases. In undulated portions of the Nephron, epidermal growth factor receptors ($EGFR$ s) and the sodium pump (NaK -ATPase) are normally polarized to the basolateral cell surfaces. In regions of cyst dilation, $EGFR$ and NaK -ATPase are apically located and associated with molecular changes in subunit composition involving abnormal expression of foetal isoforms: $Erbb2$ and β_2 subunit of NaK -ATPase. Cystic regions, which release ATP apically, are more responsive to proliferative effects of cyclic adenosine monophosphate and exhibit increased matrix adhesion.

CFTR – цистични фиброзни трансмембрански кондуктивитет; $cAMP$ – циклични аденозинмонофосфат
CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance; $cAMP$ – cyclic adenosinemonophosphate

ла бубрега полицистин 1 је смештен у латералној ћелијској мембрани на месту везе ћелија, ћелијско-матричног контакта и у цилијама епителних ћелија, а већина ових протеина је унутарћелијска [9].

Пренос сигнала

Многи сигнални путеви унутар ћелије имају улогу у етиолошким процесима настанка полицистичне болести бубрега. Производи гена *PKD1* и *PKD2* могу самостално активирати унутарћелијске сигналне каскаде које регулишу пролиферацију, миграцију и диференцијацију ћелија [10]. Полицистини покрећу ове сигналне каскаде интерреакцијама са многим протеинима, ћелијско-ћелијским везама и ћелијско-матричним адхезионим комплексима.

Последњи подаци показују да полицистини, унутарћелијски секундарни преносиоци, и фактори раста координирају и регулишу пролиферацију, диференцијацију и морфогенезу тубуларних епителних ћелија бубрега преко интерреакције с протеинским комплексима везаним за цитоскелет, унутарћелијске сигналне каскаде и регулацију транскрипције гена. Поремећај ових регулационих механизма мутацијом гена *PKD1* и *PKD2* ремети наведене процесе [11].

Ћелијско-ћелијска интеракција

Новија истраживања су показала да је контакт између ћелија епитела циста код АДПББ ослабљен. На молекуларном нивоу је уочено да је *E*-кадхерин, нормални протеин спојног ћелијског комплекса, замењен феталним изоформом *N*-кадхерином, који ствара услове за лошу интеракцију између β -катенина и осталих актинских протеина [12].

Ћелијско-ћелијски спојни комплекс контролише процес диференцијације ћелија, а такође представља баријеру за неодговарајући унутарћелијски проток јона и течности. Интактан спојни комплекс је препрека за погрешну поларизацију протеина мембране, а понаша се и као механорецептор који одговара на латералне силе које владају између суседних ћелија. Губитак нормалне функције интактног спојног комплекса између ћелија може довести до дедиференцијације епителних ћелија тубула, те аберантног транспорта јона и течности, што изазива дилатацију тубула и стварању циста.

Ћелијско-матриксна интеракција

Једно од најранијих запажања патолога код АДПББ је био налаз задебљале базалне мембране циста. Каснија испитивања су уочила повећано присуство патолошког колагена и поремећен баланс матриксне металлопротеиназе и њеног специфичног инхибито-

ра [13]. Новија испитивања су показала да се у АДПББ епителне ћелије много јаче везују за колаген ванћелијског матрикса него епителне ћелије здравог бубрега [14]. Епителне ћелије у АДПББ се такође одликују великим фокалним адхезионим комплексом који садржи полицистин 1, али из којег је искључена фокална адхезиона киназа (фосфорилисана у тирозин). Све наведено указује на оштећење у нормалној активности фокалног адхезионог комплекса, што доводи до смањене миграционе функције епитела [15].

Полицистин 1 је јако експримиран током развоја бубрега људског фетуса и локализован је у пунктиформним телашцима, сличним фокално адхезионим комплексима, на базалној мембрани уретералног пупољака. Оваква расподела полицистина 1 указује на његову значајну улогу у ћелијско-матричној интеракцији током ране фазе развоја бубрега, када се уретерални пупољак ослобађа колагеног матрикса, мигрира и подлеже правилној морфогенези [15]. Важно је напоменути да је већина цистичних протеина бубрега експримирана у фокалном адхезионом комплексу, укључујући полицистин 1 и 2. Мутација ових протеина може изазвати погрешан ток овог процеса и довести до поремећаја у регулацији морфогенезе бубрега, који кулминира у развоју дилатираних тубула, који настављају да се шире и стварају цисте.

СИМПТОМИ И КОМПЛИКАЦИЈЕ

Бубрежне манифестације

Бубрежне манифестације АДПББ укључују структурне, функционалне и ендокрине поремећаје и компликације. Најважнија структурна манифестација је стварање цисти. Током трајања болести бубрег се испуњава цистама разне величине (од неколико милиметара до 10 центиметара) и повећава, при чему достиже величину и до 40 *ml* у дужини, односно 8 *kg* у тежини. Код 20% болесника са АДПББ развијају се епителна хиперплазија или неоплазија ткива бубрега, док је инциденција развоја карцинома бубрега код ове групе болесника значајно мања.

Једна од најранијих и типичних функционалних испада у АДПББ је смањење концентрационе способности бубрега. Када нема хроничне слабости бубрега, осмоларност урина код болесника са АДПББ старијег од 30 година је за 16% мања него код здраве особе истих година [16]. Лучење ренина и еритропоетина код ових болесника је повећано, а његов узрок је исхемија ткива око цисте настала притиском циста на околно ткиво. Повећано лучење еритропоетина доводи до поремећаја крвне слике и полицитемије, а ренина до артеријске хипертензије активацијом система ренин-ангиотензин-алдостерон (РАС) [17]. Поред активације овог система и последичне хипертензије услед повећане периферне резистенције у крвним судовима, постоје подаци који указују на могући директ-

ни утицај ангиоренина II на епителне ћелије проксималних тубула бубрега и развој циста [18].

Бубрежне компликације

Најважнија компликација везана за бубреге у АДПББ је развој хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ). Сматра се да се код око 45% болесника с овом болешћу развија завршни стадијум ХИБ око 60. године [19], мада појава ХИБ варира од друге до 80. године.

Осовни узрок бржег развоја ХИБ је артеријска хипертензија. Није јасно када артеријска хипертензија престаје да буде симптом, а када постаје компликација, али када се појави, *per se* доводи до пропадања функције бубрега; стога је неопходно лечити како граничну, тако и манифестну хипертензију, ради превенције развоја ХИБ код болесника са АДПББ. ХИБ спорије напредује код особа женског пола, а ранија појава ХИБ код болесника обично је удружена с масивном полицистичном болешћу јетре [19]. Хроничне инфекције уринарног тракта код особа мушког пола изгледа да убрзавају развој ХИБ. Фактори брже прогресије ХИБ независни од пола су: бубрези са мултиплим великим цистама у време постављања дијагнозе АДПББ, макроскопска или микроскопска хематурија и масивна протеинурија [19].

Утицај трудноће на ток болести бубрега код жена са АДПББ није потпуно разјашњен. Трудноћа се обично добро одвија и без компликација код трудница које имају нормалан артеријски притисак, али код жена с хипертензијом постоји велики ризик (по плод и мајку) од развоја компликација, те су потребни пажљиво посматрање и лечење хипертензије ради превенције настанка прееклампсије.

Ванбубрежне манифестације

Поред бубрежних манифестација и компликација постоје и веома типичне ванбубрежне манифестације код болесника са АДПББ. Њих је могуће сврстати у две групе: цистичне и нецистичне.

Цисте се не развијају само у бубрезима, већ и у јетри, панкреасу, јајницима, слезини и централном нервном систему (ЦНС). Цисте на јетри су веома ретке пре 16. године, али су зато код око 75% болесника старијих од 60 година и болесника који су подвргнути трансплантацији органа веома честе [20]. Цисте на панкреасу су знатно ређе и јављају се код 9% болесника старијих од 30 година. Церебралне артеријске анеуризме (ЦАА) настају код 4% болесника са АДПББ (у односу на 1% у општој популацији) [21]. С обзиром на тежину дијагностичких поступака у откривању ЦАА, у последње време се предлаже примена магнетне резонанције. Важно је поменути да су ЦАА обично вишеструке и често се јављају код чланова исте породице [22]. Компликације ЦАА су руптура са церебралним

инсултом, најчешће удружена с хипертензијом, што указује на потребу лечења повишеног крвног притиска код болесника са АДПББ, али и на правовремено постављање дијагнозе ЦАА.

Најзначајније нецистичне ванбубрежне манифестације су мане срца и гастроинтестинална дивертикулоза. Пролапс митралног залиска је најчешћа валвуларна мана с инциденцијом од 26% свих случајева с оштећењем валвуле; следе инсуфицијенција аорте и миксоматозна дегенерација валвула. Поремећаји рада срца су много чешћи код болесника са АДПББ него код здравих људи, што указује на системску природу полицистичне болести бубрега.

Интестинална дивертикулоза, посебно колона, два пута је чешћа код болесника са АДПББ који се лече дијализом него код опште популације, а може бити праћена тешким компликацијама као што су крварење из дигестивног тракта или перфорација колона.

Сматра се да су код 37% новодијагностикованих болесника са АДПББ већ развијене компликације које је могуће успешно лечити, као што су артеријска хипертензија и хронични пијелонефритис. Рано откривање и правовремено и упорно лечење хипертензије може значајно успорити настанак ХИБ и њен развој.

ДИЈАГНОЗА

Рутински методи за постављање дијагнозе су добро узета анамнеза о цистичној болести бубрега у породици и боловима у слабинама и пажљив објективни преглед (палпаторни налаз увећаних бубрега, пролапс митралног залиска, инсуфицијенција аорте, хипертензија). Преглед урина може бити веома користан уколико постоје активни седимент (протеинурија и хематурија) или уринарна инфекција. Имиџинг-методи, попут ехосонографског прегледа, суверени су и довољни за постављање дијагнозе полицистичне болести бубрега. Традиционални ехосонографски критеријуми за постављање дијагнозе полицистичне болести бубрега према предлогу Рејвина (*Ravine*) и сарадника [23] зависе од старости болесника: пре 30. године налаз две унилатералне или билатералне цисте у бубрезима или више њих, од 30. до 50. године најмање две цисте у сваком бубрегу, а после 60. године најмање четири цисте у сваком бубрегу. Ови критеријуми су последица лажно негативних налаза, којих може бити и до 36% до 10. године, односно до 24% до 30. године.

Компјутеризована томографија (СТ) са контрастом много је осетљивија од ехосонографије и може правилно и ефикасно да постави дијагнозу и у случајевима када ехосонографија покаже лажно негативни налаз. Тренутно се не изводе студије које би утврдиле осетљивост СТ дијагностике код АДПББ, те се овај дијагностички поступак примењује ретко, углавном код младих особа и уколико се сумња на исправност ехосонографског налаза.

ЛЕЧЕЊЕ

У лечењу АДПББ веома значајно место има дијета са мање беланчевина, која доводи до мање потрошње кисеоника, мање производње кисеоникових радикала и мање амониогенезе у бубрезима. Друге дијететске интервенције, као што је употреба соје и семена лана, могу имати повољан утицај будући да доводе до смањења арахидонске киселине и синтезе *PGE2* [24]. Лечење хипертензије АСЕ-инхибиторима и ангиотензин II блокаторима може имати умерен заштитни ефекат код АДПББ [24]. Лечење хиперлипидемије статинима може имати умерен заштитни ефекат код полицистичне болести бубрега [24].

Рационалан приступ лечењу цистичне болести бубрега заснива се на чињеници да је повећање бубрега изазвано сталним развојем и експанзијом циста најважнији фактор смањења функције бубрега. Сходно томе, терапија способна да инхибира стварање и експанзију циста може спречити појаву и развој ХИБ. Први охрабрујући резултати на експерименталним животињама већ постоје, а следећи корак су клиничке студије на људима. Први лекови о којима се размишља су они који су показали позитивне резултате на експерименталним животињама сличним цистичној болести бубрега код људи или су се већ показали као успешни у хуманој патологији, али у другим индикационим подручјима. Таква два лека се већ испитују на људима: антагонисти рецептора вазопресина В2 (В2Р) и рапамидин. Испитивање трећег лека, аналога сомататина, на експерименталним животињама је при крају.

Основе за примену В2Р антагониста у полицистичној болести бубрега су: 1) у бубрегу тубуларне епителне ћелије које су склоне стварању циста под утицајем вазопресина стимулисане су да стварају цитоплазматске компоненте које су значајан цистогени фактор; и 2) примена В2Р антагониста доводи до значајног успоравања експанзије циста и ХИБ код експерименталних животиња. Велика међународна клиничка студија на људима (трећа фаза) са применом В2Р антагониста (голваптан) започета је у јануару 2007. године и још траје.

Рапамидин је снажан антипролиферативни лек који се већ користи као имуносупресор у трансплантацији органа. Основа за примену рапамидина у АДПББ код људи заснива се на значају пролиферације тубуларних ћелија у стварању и експанзији циста, те ефикасности код разних експерименталних животиња са полицистичном болешћу бубрега. Прелиминарни резултати су указали да рапамидин успорава повећање масе бубрега у одмаклим стадијумима АДПББ [25].

Аналози сомататина су дуго у употреби у хуманој медицини јер смањују лучење разних жлезда. Сомататин је циклични пептид са 14 аминокиселина који се лучи у панкреасу, гастроинтестиналном тракту, нервном систему и тироидној жлезди. Познато

је пет соматостатинских подтипова рецептора означених као *sst1* до *sst5*. Подтип *sst2* се налази у холангиоцитима и епителним ћелијама тубулоцита бубрега. Стимулација *sst2* рецептора октеотридами значајно смањује ниво *cAMP* у епителним ћелијама тубула бубрега и у холангиоцитима, чиме доводи до значајног смањења величине јетре и бубрега, волумена циста и степена фиброзе. Прелиминарне студије су указале на важност даљег разматрања улоге аналога сомататина у лечењу полицистичне болести бубрега и јетре, посебно уколико се узме у обзир да се неки од ових лекова већ одавно примењују у лечењу ендокриних тумора са веома малим споредним ефектима [26].

Поред наведених супстанци, за које се очекује да ће ускоро започети њихова примена у лечењу АДПББ код људи, постоји одређен број супстанци које су у фази испитивања на експерименталним животињама, али с могућим добрим ефектом.

Erb-B инхибитор рецептора тирозин-киназе (специфични *Erb-B2* инхибитор тирозин-киназе – *HKI-272*). Фамилија *Erb-B* рецептора састоји се од четири члана: *Erb-B1* (*EGFR*), 2, 3 и 4. Наведени рецептори и њихови лиганди *EGF*, *TGF- α* и амфирегулин су веома значајни за пролиферацију ћелија и диференцијацију током развоја. Постоји много података који указују на то да *EGFR*, *Erb-B2* и њихови лиганди стимулишу пролиферацију тубуларних епителних ћелија бубрега доприносећи стварања циста. *EGFR* и *Erb-B2* (*EGFR* тирозин-киназа рецептор) у полицистичној болести бубрега су погрешно, ненормално, локализовани уместо базолатерално, апикално, способни да везују *EGF* и на тај начин иницирају сигналну каскаду која изазива пролиферацију [27]. Блокадом *Erb-B* рецептора очекује се прекид сигналне каскаде која доводи до пролиферације епителних ћелија, стварања и увећања циста у бубрегу [28].

c-myc антисенс олигонуклеотид или *c-myc* онкоген је препознат као појачано експримирана мРНК у ћелијама болесника са АДПББ [29]. Касније студије на експерименталним животињама су показале да *c-myc* може да управља стварањем циста, с обзиром на то да је овај онкоген повезан с пролиферацијом и апоптозом ћелија, што су две одлике епитела циста. Код експерименталних животиња са полицистичном болешћу бубрега примена морфолино антисенс олигонуклеотида специфичног за *c-myc* инхибира развој циста [30]. У току је *Ib* фаза клиничког испитивања овог лека [24].

Започета су испитивања и неких других лекова као што су: *TNF- α* , цитоскелетни специфични лекови и инхибитори циклооксигеназе 2 [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson PD, Goilav B. Cystic disease of the kidney. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2007; 2:341-68.
2. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-6.
3. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney

- diseases. *N Engl J Med* 1995; 333(1):18-25.
4. Bottinger EP, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(10):2600-10.
 5. Boletta A, Qian F, Onuchic LF, et al. Polycystin-1, the gene product of PKD1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. *Mol Cell* 2000; 6(5):1267-73.
 6. Wilson PD, Devuyst O, Li X, et al. Apical plasma membrane mispolarization of NaK-ATPase in polycystic kidney disease epithelia is associated with aberrant expression of the β 2 isoform. *Am J Pathol* 2000; 156(1):253-68.
 7. Wildman SS, Hooper KM, Turner CM, et al. The isolated polycystin-1 cytoplasmic COOH terminus prolongs ATP-stimulated Cl-conductance through increased Ca $^{2+}$ entry. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(6):F1168-78.
 8. Charron AJ, Nakamura S, Bacallao R, Wandinger-Ness A. Compromised cytoarchitecture and polarized trafficking in autosomal dominant polycystic kidney disease cells. *J Cell Biol* 2000; 149:111-24.
 9. Wilson PD. Epithelial cell polarity and disease. *Am J Physiol* 1997; 272:F434-42.
 10. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, et al. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK/STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002; 109:157-68.
 11. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2384-98.
 12. Roitbak T, Ward CJ, Harris PC, et al. A polycystin-1 multiprotein complex is disrupted in polycystic kidney disease cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15(3):1334-43.
 13. Norman JT, Wilson PD. Extracellular matrix metabolism in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol* 1996; 118:126-34.
 14. Wilson PD, Geng L, Li X, Burrow CR. The PKD1 gene product, "polycystin-1" is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with α 2 β 1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. *Lab Invest* 1999; 79(10):1311-23.
 15. Polgar K, Burrow CR, Hyink DP, et al. Disruption of polycystin-1 function interferes with branching morphogenesis of the ureteric bud in developing mouse kidneys. *Dev Biol* 2005; 286(1):16-30.
 16. Gabow PA, Kaehny WD, Johnson AM, et al. The clinical utility of renal concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35:675-80.
 17. Bell PE, Hossack KF, Gabow PA, Durr JA, Johnson AM, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 34:683-90.
 18. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a hypertrophogenic cytokine for proximal tubular cells. *Kidney Int* 1993; 35(Suppl):100-7.
 19. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41:1311-9.
 20. Harris RA, Gray DW, Britton BJ, Toogood GJ, Morris PJ. Hepatic cystic disease in an adult polycystic kidney disease transplant population. *Aust NZ J Surg* 1996; 66:166-8.
 21. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992; 327:916-20.
 22. Van Dijk MA, Chang PC, Peters DJ, Breuning MH. Intracranial aneurysms in polycystic kidney disease linked to chromosome 4. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1670-3.
 23. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343:824-7.
 24. Torres VE, Harris PC. Polycystic kidney disease: genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities (review). *J Intern Med* 2007; 261:17-31.
 25. Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): is there light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1752-7.
 26. Ruggenenti P, Remuzzi A, Onfei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:206-16.
 27. Nakanishi K, Sweeney W Jr, Avner ED. Segment-specific c-ErbB2 expression in human autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:379-84.
 28. Wilson SJ, Amsler K, Hyink DP, et al. Inhibition of HER-2 (neu/ErbB2) restores normal function and structure to polycystic kidney disease (PKD) epithelia. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762:647-55.
 29. Husson H, Manavalan P, Akmaev VR, et al. New insights into ADPKD molecular pathways using combination of SAGE and microarray technologies. *Genomics* 2004; 84:497-510.
 30. Gattone VH, Ricker JR. Interventions in polycystic kidney disease using antisense oligonucleotides [abstract]. *FASEB J* 2002; 16:A1097.
 31. Gattone VH II. Emerging therapies for polycystic kidney disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:1-8.

AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Steva PLJEŠA

Nephrology Department, Clinical Hospital Centre "Zemun", Belgrade

ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease is a hereditary systemic disorder, characterized by the development of cysts, mainly in the kidney and liver, also with gastrointestinal and cardiovascular abnormalities. It affects 4 to 6 million people worldwide and accounts for end-stage renal disease in 7-10% of dialysis patients. The genetic penetrance is 100%, all affected individuals develop renal cysts until 70 years of age, and because of a great renal function reserve only about 50% of patients develop some degree of renal failure until the age of 60. Autosomal dominant polycystic kidney disease is a heterogeneous disorder, from a clinical as well as from a genetic point of view. There are at least three genes responsible for the disease: PKD-1 gene localized on chromosome 16p in the 16p13.3 segment which encodes Polycystin 1 protein similar to membrane receptor, PKD-2 gene localized on chromosome 4q in 4q13-23 segment which encodes Polycystin 2 protein very similar to voltage L type Ca $^{++}$ channel as well as Na $^{+}$ channel and PKD-3 gene of unknown localization. Specific proteins participate in regulation of cell proliferation, apoptosis, secretion,

polarity, cell-matrix interactions as cell-cell interactions and lead to the development of cystic kidney disease. Renal manifestations of disease include structural (cyst development), functional (concentration ability falls), endocrine (renin erythropoietin) abnormalities and extra-renal manifestations. A routine diagnostic methods are good case-history about cystic kidney disease in family, ultrasonographic examination of kidneys and computerized tomography. In therapy of autosomal dominant polycystic kidney disease, low protein diets may help, treatment of arterial hypertension with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers, the vasopressin V2 antagonists (VSR), rapamycin and long-acting somatostatin analogue may have some benefit.

Key words: autosomal polycystic kidney disease; genes; proteins; pathophysiology; therapy

Steva PLJEŠA

Josipa Kulundžića 26, 11080 Zemun

Tel.: 011 3160 282

E-mail: spljesa@gmail.com