

Polikistik Böbrek Hastalığında Kistogenezde Yenilikler

Novel Approaches for the Cystogenesis in Polycystic Kidney Disease

Rümezya Kazancıoğlu

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

2007;16 (Ek / Supplement 1) 9-11

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı en sık karşılaşılan herediter renal kistik hastalıktır ve 400 ile 1000 canlı doğumdan birinde rastlanılır (1,2). Orak hücreli anemiden 10 kat, kistik fibrozdan 15 kat daha sıktır (1-4). Sistemik bir hastalıktır ve son dönem böbrek yetersizliğinin %5-10'undan sorumludur (1-4).

Polikistik böbrek hastalığından sorumlu genler tanımlanmıştır. Olguların %85-90'ından sorumlu gen 16. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. PKD1 geni olarak adlandırılan bu gen *polikistin 1* proteinini kodlar. Dördüncü kromozomun uzun kolunda yer alan PKD2 geni ise olguların %10-15'inden sorumludur ve *polikistin 2* adlı proteinin yapımını kontrol eder (5). Bazı araştırmacılar tarafından varlığı kabul edilen PKD3 geni ise daha izole edilememiştir.

Her bir genin hastalığında klinik tabloda farklılık dikkati çeker. PKD2 geni hastalığında kistler daha ileri yaşta ortaya çıkar ve böbrek yetersizliği ileri yaşta problem olur. Yapılan bir çalışmada, son dönem böbrek yetersizliği gelişme yaşı PKD2 geni olanlarda 69, PKD1 geni olanlarda ise 57 olarak bulunmuştur (6).

Polikistin 1, 4302 aminoasitten oluşmuştur. Bir membran proteindir ve hücre içi ve dışında bölümleri yer alır. Özellikle böbrek tubulus epitel hücrelerinde, karaciğer safra kanallarında ve pankreas kanallarında bulunur (7). *Polikistin 1* hücre içinde *polikistin 2*'nin hücre içi bölümü ile etkileşime girer ve

hücre içi sinyal iletimlerini gerçekleştirir (7). Hücre-hücre, hücre-matriks ilişkilerinde bu proteinin rolü olduğu düşünülmektedir. *Polikistin 2*, 968 aminoasitten oluşmuştur. Distal tubulus, toplayıcı kanallar, kalın çıkan kolda yer alır (8). Hem plazma membranında hem de endoplazmik retikulumda yer alır. Kalsiyum kanallarına benzerlik gösterir. Kalsiyum ile aktive olan katyon kanalıdır (8). *Polikistin 1* ve 2 kompleksinin uyarılması ile bu kompleks, kalsiyumun hücre girişini ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasını uyarılmaktadır. Polikistin yolunun etkilenmesi veya bozulması nedeniyle hücre içi kalsiyum homeostazı bozulur (7).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında makroskopik olarak her iki böbrekte yaygın, irili ufaklı kistler mevcuttur. Kistler kortekste yer aldığı gibi medullada da yer alır. Mikroskopik incelemede ise kistlerin değişik epitelden oluştuğu dikkati çeker. Grantham ve arkadaşları (9) 1987'de 10 polikistik böbrek hastasından elde ettikleri 387 kistin elektron mikroskopik incelemesini gerçekleştirdiklerinde kistlerin bazılarının kolektör kanal (%7), proksimal tübül (%2) veya glomerül viseral epitel ile döşeli olduğunu bulmuşlardır. Diğer kistlerde ise tam olarak tanımlanmamış veya belirgin hiperplastik epitel saptanmıştır.

Polikistik böbrek hastalığında kistlerin gelişimi intrauterin hayatta başlar. Kistler nefron boyunca herhangi bir bölgeden gelişebilir. Ancak yapılan çalışmalarda kistlerin nefronların sadece %2'sinden geliştiği gösterilmiştir (1-4). Tüm hücrelerde patolojik gen olmasına rağmen nefronların çok az bir kısmından kist gelişimi olması ikinci vuruş hipotezini düşündürür. İkinci vuruş hipotezine göre, hücrede sadece bir alelde patolojik gen olduğunda fenotipik değişiklik olmamakta, ancak bir somatik mutasyon

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Rümezya Kazancıoğlu
SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
Haseki, Aksaray, İstanbul
Tel: 0 (212) 343 09 97
Faks: 0 (212) 343 10 00
E-posta: rumezya@hotmail.com

sonucu diğer alelerdeki normal gende de bozukluk geliştiğinde patoloji ortaya çıkmaktadır (10). Kistlerin patogenezinin şimdiye kadar üç faktör sorumlu tutulmuştur. Hücre proliferasyon ve apoptoz, kist lümeni içine sıvı sekresyonu ve hücre dışında ekstrasellüler matriks sentez ve metabolizmasında bozukluk önemlidir.

Böbreğin normal gelişimi için proliferasyon ve apoptoz arasındaki denge sağlanmalıdır. Polikistik böbrek hastalığında bu denge bozulmuştur (4,6). Normal böbrek tubulus epitel hücre proliferasyonu doğumdan önce durur. Ancak polikistik böbrek hastalığında tübüler epitel proliferasyonu ömür boyu devam eder (11). Bunun bir göstergesi, polikistik böbrek hastalarından elde edilen hücre kültürlerinde devamlı proliferasyon olmasıdır. Aşırı proliferasyon kist gelişimi ve büyümesini artırır. Kisti döşeyen epitel hücrelerinin epidermal büyüme faktörü uyarısına karşı aşırı derecede hassas olduğu gösterilmiştir (12). Bu hücrelerde epidermal büyüme faktörü reseptörleri anormal olarak bazolateral membran yerine luminal membranda yer alır (4). Böylelikle kist sıvısı içinde aşırı düzeyde saptanan epidermal büyüme faktörü, kist hücrelerinin proliferasyonunu artırır (4).

Polikistik hayvan modellerinde epidermal büyüme faktör reseptörü tirozin kinazın spesifik inhibitörleri uygulandığında kist sayısının azaldığı ve yaşam süresinin uzadığı bildirilmiştir (13). Sweeney ve arkadaşları (13) BPK farelerine postnatal yedinci günden itibaren 24-48. güne dek intraperitoneal EKİ-785 (tirozin kinazın spesifik inhibitörü) uygulamışlardır. Bu uygulama ile özellikle kolektör tubuluslardaki kistik lezyonlar azalmış; tedavi verilmeyen hayvanlar ise 24. günde böbrek yetmezliği ile ölmüştür.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü varyantı olan Erb-b2 polikistik böbrek hastalarında heterodimer özelliktedir (4,14). Erb-b2'nin arttığı transjenik farelerin böbreklerinde kist sayısında artış gözlenmiştir (14). Polikistik böbrek hastalığı olan kişilerden elde edilen kist hücre kültürlerinde Erb-b2 inhibitörleri ile koruyucu etki sağlanmıştır.

Kist sıvı içinde ilave büyüme faktörleri, sitokinler, lipid faktörler, adozin trifosfat ve siklik adozin monofosfat yer alır ki, tüm bu faktörler epitel hücrelerinde *in vitro* olarak proliferasyonu artırır (12,15).

Polikistik böbrek hastalığında hücre proliferasyonuna ek olarak apoptoz artışı da söz konusudur. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde (16) 5 normal fonksiyonlu ve 11 böbrek yetmezliği olan polikistik

böbrek hastası, 25 non-polikistik böbrek hastalığı olan ve 12 normal kişiden elde edilen böbrek dokularından sadece kistik olanlarda apoptotik DNA fragmanları gösterilmiştir.

Bcl-2 hücreleri apoptoza karşı koruyan bir proto-onkojendir ve gelişen insan böbreği ile sıçan böbreğinde bulunur. Bcl-2 kaybına uğratılmış fareler doğumda normal iken birinci hafta sonunda fenotipik bozukluklar oluşmaya başlar. Postnatal ikinci haftada ise gelişen bilateral böbrek kistleri nedeniyle hayvanlar ölür (17). Apoptozun önemi ayrıca hücre kültürlerinde de gösterilmiş olup; bcl-2 geni aktarılmış olan MDCK hücre kültüründe kist gelişimi engellenmiştir (18). Apoptoz artışı diğer hayvan modellerinde de gösterilmiştir (19).

Kistlerin oluşmaya başladığı erken dönemde kistlerin içindeki sıvı kaynağı ultrafiltrattır. Kistler büyüdükçe her iki taraftaki tubulus bağlantıları kesilir ve bu dönemden sonra epitelden lümen içine sekresyon söz konusudur (1-4). Hücre kültür çalışmalarında kist sıvısının sekresyonu uyardığı bulunmuştur. Hatta uyarıcı madde olarak lipid yapısındaki kist aktive edici faktör tanımlanmıştır (20). Bu faktör epitel hücrelerinde siklik adozin monofosfat yapısını uyarır ve uyarı ile sekresyon ve hücre proliferasyonu olur.

Son çalışmalar kistik fibroz transmembran reseptörünün (CFTR) hastalık patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir (21). Bu reseptör siklik adozin monofosfata bağlı bir klor kanalıdır ve kistin apikal yüzünde yer alır. Kanaldan aktif klorür sekresyonu ile kist lümeni içine sıvı birikimi artar (21). Vazopresin V2 reseptör antagonisti OPC31260 uygulaması ile bu kanal üzerinden fare modellerinde kist gelişiminin önlenildiği gösterilmiştir (22).

Kistlerin bazal membranlarında ayrılma, duplikasyon, lamelleşme gibi yapısal bozukluklar da olur. Bazal membran yavaşça kalınlaşır; matriks yapısı değişir. İntegrin reseptörleri de bozulur. Kist epiteli tip I veya tip IV kollajene daha çok bağlanır ve adhezyonda farklılaşma dikkati çeker (21). Büyüme faktörü uyarılarına karşı migrasyon kapasitesi de azalmıştır.

Kaynaklar

1. Torres VE. Polycystic Kidney Disease Autosomal-Dominant and Recessive Forms. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds) Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, pp 896-904.
2. O'Sullivan DA, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: Johnson RJ, Feehally J (eds) Comprehensive Clinical Nephrology. MOSBY, London 2000, pp 9.49.1-9.49.12.

3. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-342.
4. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-164.
5. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1085-1090.
6. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2384-2398.
7. Torres VE, Harris PC. Mechanism of disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006;2:40-55.
8. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272:1339-1342.
9. Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987;31:1145-1152.
10. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996;87:979-987.
11. Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, Blick KE, Wheeler DE, Silva FG. Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1462-1468.
12. Du J, Wilson PD. Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol* 1995;269:C487-C495.
13. Sweeney WE, Chen Y, Nakanishi K, Frost P, Avner ED. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int* 2000;57:33-40.
14. Stocklin E, Botteri F, Groner B. An activated allele of the c-erbB-2 oncogene impairs kidney and lung function and causes early death of transgenic mice. *J Cell Biol* 122: 199-208, 1993
15. Richards WG, Sweeney WE, Yoder BK, Wilkinson JE, Woychik RP, Avner ED. Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 1998;101:935-939.
16. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* 1995;333:18-25.
17. Veis DJ, Sorenson CM, Shutter JR, Korsmeyer SJ. Bcl-2 deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys and hypopigmented hair. *Cell* 1993;75: 229-240.
18. Lin HH, Yang TP, Jiang ST, Yang HY, Tang MJ. Bcl-2 overexpression prevents apoptosis-induced Madin-Darby canine kidney simple epithelial cyst formation. *Kidney Int* 1999;55: 168-178.
19. Ecder T, Melnikov VY, Stanley M et al. Caspases, Bcl-2 proteins and apoptosis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2002;61:1220-1230.
20. Grantham JJ, Ye M, Davidow C et al. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1242-1249.
21. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* 1996;28:788-803.
22. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004;10: 363-364.