

# Böbreğin Kalıtsal Kistik Hastalıkları

## Hereditary Renal Cystic Diseases

Alper Azak<sup>1</sup>, M. Deniz Aylı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

### ÖZET

Polikistik böbrek hastalığı (PBH), son dönem böbrek yetmezliği-nin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Kistik böbrek hastalığı yıllar içinde pek çok faktör nedeniyle oluşabileceği gibi, çoğunlukla kalıtsaldır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH), otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH), nefronofitizis ve medüller kistik hastalık kalıtsal polikistik böbrek hastalıklarını oluşturmaktadır. ODPBH, 16. kromozom üzerine PKD1 ve 4. kromozom üzerinde PKD2 gen mutasyonları nedeniyle oluşmaktadır. Sorumlu olduğu düşünülen PKD3 geninin lokusu henüz tanımlanamamıştır. PKD1 gen mutasyonu PKD2 gen mutasyonundan daha sık görülmekte ve daha kötü prognoza neden olmaktadır. Apoptozisin basılanamamasının, epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerinin yanlış yerleşimi ve fazlalığı nedeniyle polikistik böbrek hastalığına neden olduğu gösterilmiştir. Tübül hücrelerindeki intrasellüler sinyal iletiminde önemli rolü bulunan mekanoreseptörlerin yokluğu veya bozukluğu sonucu artmış apoptozis, bozulmuş proliferasyon, büyüme faktörlerindeki fonksiyonel değişim, polarite bozukluğu kist oluşumuna neden olmaktadır. Kistlerin gelişimi böbrek tübül segmentlerinin anormal proliferasyonu sonucu olmaktadır. Apoptozis ve EGF reseptör aktivatörü tirozin kinazın engellenmesi tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır.

**Anahtar sözcükler:** polikistik böbrek hastalığı, kalıtım, mutasyon, kist

### ABSTRACT

Polycystic kidney disease is one of the most common reasons of end stage renal failure. Polycystic kidney disease may result from many etiological factors, but frequently arises hereditarily. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), nephronophthisis and medullary cystic kidney disease are the genetically inherited forms of polycystic kidney disease. The mutations of PKD1 gene at 16th chromosome and the mutations of PKD2 gene at 4th chromosome cause ADPKD. Mutations of a third gene are also thought to be responsible of polycystic kidney disease, but the locus of the gene has not been defined yet. PKD1 gene mutations are seen more frequently than PKD2 gene mutations and also PKD1 mutations are related with poor prognosis. It has been demonstrated that persistence of apoptosis after birth and overexpression or dislocation of EGF (epidermal growth factor) receptors are the causes of polycystic kidney disease. Absence or impairment of mechanoreceptors which conduct extracellular signals causes increased apoptosis, impaired proliferation, overexpression of growth factors, impaired polarity causes cyst formation. Gene therapy approaches include inhibition of apoptosis and EGF receptor activator tyrosine kinase.

**Keywords:** polycystic kidney disease, inheritance, mutation, cyst

2006;15 (2) 77-83

### Polikistik Böbrek Hastalığı

Polikistik böbrek hastalığı (PKBH) son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenlerinden biridir. Genel popülasyonda yaklaşık 1:500-2000 sıklığında görülmektedir (1,2). PKBH nadiren yıllar

boyunca oluşabileceği gibi, çoğunlukla kalıtsaldır. Yıllar içinde basit kistler oluşabilir; ayrıca diyaliz, ilaçlar, hormonlar gibi nedenler de polikistik hastalığa neden olabilir (3-6). Kalıtsal polikistik böbrek hastalıklarından tek gen bozukluğuna bağlı olanlar arasında otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH), nefronofitizis ve medüller kistik hastalık yer almaktadır. Kalıtım şekli mendeliyan kalıtıma uymaktadır. Genetik kalıtım özellikleri, mutasyona uğrayan gen ve kodlanan

**Yazışma Adresi:** Dr. Alper Azak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği

Talatpaşa Bulvarı 06000, Ulus, Ankara

Tel : 0 (312) 310 30 30/3122

E-posta : alper007@ttnet.net.tr

Tablo I. Polikistik böbrek hastalığının özellikleri (8)						
Hastalık	Kalıtım şekli	Bozulan gen	Kromozomal yerleşim	Transkripsiyon uzunluğu (kb)	Kodlanan protein	Molekül ağırlığı (kD)
<i>Polikistik böbrek hastalığı</i>						
Otozomal dominant	OD	PKD1	16P13.3	14.5	Polikistin-1	462
	OD	PKD2	4q21.2	5.6	Polikistin-2	110
Otozomal resesif	OR	PKHD1	6p21.1p12	16.2	Fibrokistin/ poliduktin	447
<i>Nefronofitizis</i>						
Juvenil	OR	NPH1	2q12-13	4.5	Nefrokistin	83
İnfanıl	OR	NPH2	9q22-31		İnversin	98
Adölesan	OR	NPH3	3q21-22			
<i>Medüller kistik böbrek hastalığı</i>						
	OD	MCKD1	1q21			
	OD	MCKD2	16p12			

proteinler Tablo I'de gösterilmiştir. Yaşla birlikte semptomlar ağırlaşmakta, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyiş veya ölüm daha sık görülmektedir (7,8).

ODPBH ve ORPBH tek gen mutasyonu ile oluşan polikistik böbrek hastalıklarının temel örnekleridir.

### Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı PKBH'nin en sık nedenidir. Hastaların en az yarısında 60 yaşına kadar kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. ODPBH'nin en az üç farklı genin mutasyonu sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir (8,9). PKD1 ve PKD2 genleri sırasıyla kromozom 16p13.3 (10) ve kromozom 4q21.2 üzerinde gösterilmiştir (11,12). PKD1 ve PKD2'de mutasyon saptanmayan hastaların varlığı, PKD3 geni olasılığını düşündürmekle birlikte, henüz üçüncü lokus tanımlanmamıştır (8,13). PKD1 genindeki mutasyonlar ODPBH'nin yaklaşık %85-90'ından sorumludur. PKD2'deki gen mutasyonu ise %10-15 oranında hastalık nedenidir. Bu iki gen sırasıyla polikistin 1 ve polikistin 2'yi kodlar (14,15). Polikistin 2'nin L-tipi kalsiyum kanalına yapıcı benzemesi nedeniyle, kalsiyum geçirici bir kanal olduğu düşünülmektedir. Polikistin 1 ise birçok lipid, karbonhidrat ve proteinle etkileşime girerek hücre içi sinyal ileti-

minde ve fosforilasyon yolları üzerinde etkili olmaktadır (16). PKD1 tip 1 ODPBH, PKD2 tip 2 ODPBH olarak isimlendirilmekte olup, tip 1'de ortalama ölüm veya son dönem böbrek yetmezliği gelişme yaşı 53.0 (51.2-54.8) iken tip 2'de 69.1 (66.9-71.3) olarak saptanması nedeniyle tip 2 daha ılımlı bir klinik seyre sahiptir (7). Polikistin 1 ve 2'yi kodlayan genlerde birçok mutasyon tanımlanmış olmakla birlikte, bu genlerin 3' ucundaki mutasyonlar 5' ucundaki mutasyonlara göre daha ağır kliniğe neden olmaktadır (17).

Hastaların üçte birinden aile öyküsü alınmaması yüksek spontan mutasyon oranını veya çevresel ve epidemiyolojik faktörlerin etkisini düşündürmektedir.

Klinik belirtiler üçüncü veya dördüncü dekada kadar ortaya çıkmayabilirken, hipertansiyon, renal hemoraji, gebelik sayısı, erkek cinsiyet, PKD1 genotipi hızlı ilerleyen hastalık ile ilişkilidir (18). En sık ortaya çıkan semptom ise ağrıdır (19). Kistler çok büyük boyutlara ve sayılara ulaşabilir. Hastaların başvuru şikayetleri ise yan ağrısı, sık idrar yolu infeksiyonu, hipertansiyon, poliüri ve hematüri olabilir. Özellikle kadınlarda klinik olarak önemli sayılan kistler sıklıkla karaciğer, pankreas ve bağırsakta bulunur. Bunun yanı sıra kalp kapakçıklarında anomaliler ve intrakraniyal anevrizma, bu anevrizmalara bağlı intrakraniyal, subaraknoid kanamalar görülebilmektedir (20,21).

## Patoloji ve Patogenez

PKD1 ve PKD2 genlerinde meydana gelebilecek delesyon, insersiyon, kayma, missense, non-sense ve nokta mutasyonları gibi birçok mutasyon ODPKBH'ye yol açabilir (22). PKD1'in 100'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır. PKD1, 46 ekzonlu geniş bir gen olup 14.5 kb büyüklüğünde transkripsiyona neden olmaktadır. PKD2 ise daha küçük olup 15 ekzonludur; 5.6 kb'lik transkripsiyona neden olmaktadır. PKD2'nin de 80'den fazla mutasyonu gösterilmiştir. ODPBH hastaları heterozigot olup bir mutant bir de normal PKD1 geni içermektedirler; yapılan çalışmalarda bu heterojenitenin azalmış olduğu görülmüş olup, 'ikinci vuruş' mekanizması ortaya atılmıştır (23). Bu mekanizma PKD1 veya PKD2'deki germinal mutasyon dışında kistlerin oluşumunun başlaması için somatik mutasyona da gereksinim olduğunu vurgulamaktadır. Mutasyon şiddeti ile orantılı olarak kist oluşumu gerçekleşmekte olup PKD1 veya PKD2 genlerinin mutasyon sonucu tamamen kaybedilmesi çok fazla renal kiste neden olmaktadır (24). Oluşan kistler tüm nefronların yaklaşık %2'sinden oluşmasına rağmen, zamanla çevre yapıları hasarlayarak son dönem böbrek yetmezliğine neden olmaktadır.

Polikistin 1, PKD1 tarafından kodlanan ve yaklaşık 460 kD büyüklüğünde, geniş bir transmembran molekülü olup uzun bir hücre dışı ve kısa, asidik bir hücre içi parçasına sahiptir. Hücre dışı sinyalleri alarak hücre içinde proliferasyon, farklılaşma, migrasyon üzerinde etkili olmaktadır (8,24,25).

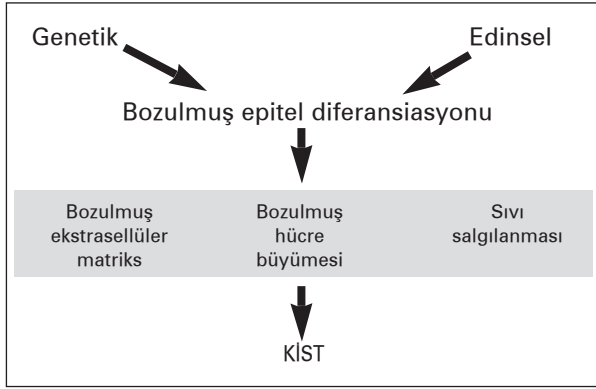
Polikistin 2, PKD2 tarafından kodlanan protein olup 110 kD büyüklüğündedir. Hücre içi N ve C uçları 6 transmembran parçaya sahip olup L tipi kalsiyum kanalları ile yapısal benzerlik göstermektedir (8,16). Tek başına bir katyon kanalı gibi davranabildiği gibi, polikistin 1 ile etkileşime de girmektedir.

ODPBH'da değişik boyutlarda binlerce kist medulla ve korteksten kaynaklanmakta iken, ORPBH'de ise toplayıcı kanalların genişleme ve uzaması sonucu kistler oluşmaktadır (8).

Doğumdan itibaren normal böbrek morfolojisi ve fonksiyonlarını sağlamak amacıyla hücrelerin çoğalması ve programlı ölümü (apoptozis) dengeli olmak zorundadır. ODPBH ve ORPBH'de apoptozis normal dışında hızlanmış olup normal böbrek

parankiminin büyük bölümünü hasarlayabilmektedir (26). Fare deneylerinde apoptozis inhibitörünün engellenmesi sonucu kistik böbrek hastalığı gelişmesi, apoptozisin önemi vurgulanmıştır (27). ODPBH'de epitel kollajene daha sıkı tutunarak daha az migrasyon kapasitesi göstermektedir. Polikistin kompleksleri ile fokal adezyon kinaz (FAK) oluşturulamamakta; Erb-B2 ve Na-K-ATPaz'ın beta2 altbiriminin doğum sonrasında devam eden sentezi sonucu kist oluşumu meydana gelmektedir. Otozomal dominant ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalıklarında apoptozis bozulmuş durumda olup böbrek parankiminin yok olması ve kist epitelinin çoğalmasına neden olmaktadır. Apoptozisin önemi fare deneylerinde apoptozis inhibitörlerinin inaktivasyonu kistik böbrek hastalığına neden olmuştur (28-30).

Epidermal büyüme faktörünün (EGF) de kistlerin büyümesinde önemli rolü mevcuttur. Kist sınırlarında EGF salgılanmakta, ayrıca EGF reseptörlerinin hatalı olarak kist epitelinin lümenine bakan yüzünde yerleşmesi nedeniyle otokrin-parakrin bir etkileşim söz konusu olmaktadır (31). EGF reseptörlerinin çok fazla sentezlenmesi sonrasında renal kistler oluşmaktadır. Kist epitel yüzeyinde fazla miktarda ve bozuk yerleşimi sayesinde otokrin-parakrin etkiyle kist büyümesi meydana gelmektedir. EGF reseptör tirozin kinazın inhibisyonunun kist sayı ve genişlemesinde azalma, ayrıca yaşam süresinde artışa neden olduğu faz 1 ve faz 2 genetik çalışmalarda gösterilmiştir (32). Ayrıca kist içinde büyüme faktörü, ATP, anjiyotensin II, endotelin, c-AMP sitokinler, lipid faktörlerin tespiti kistin EGF bağımlı büyümesini stimüle ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir (33). Fetal böbreklerde EGF reseptörleri kollektör tübülün apikal membranında yerleşmiştir. Erişkin böbreğinde ise bazal reseptörler homodimerlerden oluşmuş iken, apikal reseptörler EGF reseptörü ve Erb-B2 heterodimerlerinden oluşur. Erb-B2 inhibitörlerinin polikistik böbrek hastasından alınan hücreler üzerinde *in vitro* olarak koruyucu etki gösterdiğinden tedavi değeri taşıyabileceği tahmin edilmektedir (34). Endotel disfonksiyonunun kist oluşumu üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen nitrik oksit sentaz enziminin aktivitesinde azalma sonucunda, nitrik oksit (NO) sentezin bozulmasının renal hastalığı



**Şekil 1.** Kistlerin gelişimi ve büyümeleri; renal tübüler epitelin çoğalması, tübülointerstisyel hücre dışı matriksin işlev ve yapısındaki bozukluk, genişlemiş tübül segmentinin sıvı sekresyonu ile dolması temellerine dayanmaktadır (2,38).

ğın progresyonunu artırabileceği ifade edilmiştir (35).

Kistlerin içine sıvı salgılanması; normal böbrekten net sıvı emilimi ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz) sodyum pompası tarafından iyon gradienti sayesinde bazolateral tübüler hücre zarının apikal ve bazolateral alanlardaki birçok iyon ve sıvı taşıyıcılarıyla gerçekleşirken, polikistik böbrek hastasında bu sodyum pompası anormal olarak tübüler epitelin bazal yerine apikal kısmında yerleşmiştir ve  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$  kotransportu hatalı olarak epitelin bazal yüzünde meydana gelmektedir (36). Erişkin normal böbrekte akuaporin-1 proksimal tübül ve Henle kulpunun apikal ve bazolateral bölgelerinde, akuaporin-2 erken toplayıcı tübül hücrelerinde bulunmakta iken, ODPBH'nin erken evrelerinde bile bu yerleşim bölgelerinde bozulmalar görülmektedir. Bu iki su kanalının azalması ODPBH'de kist oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (37).

Sonuç olarak, yukarıda açıkladığımız gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan tübül hücrelerindeki intrasellüler iletimde önemli rolü olan (matriks metalloproteinaz-2 gibi) protein yapısındaki mekanoreseptörlerin yokluğu veya fonksiyonlarındaki bozukluk sonucunda artmış apoptozis, bozulmuş proliferasyon, büyüme faktörlerindeki fonksiyonel değişim, polarite bozukluğu ile birlikte kist oluşumunun tetiklenmesine neden olmaktadır. Kistlerin gelişimi mevcut renal tübül segmentlerinin anormal proliferasyonu sonucu olmaktadır. Kist boyutu

birkaç milimetreyi aştıktan sonra köken aldıkları nefron segmenti ile bağlantısı kopmaktadır. Kisti çevreleyen epitelde genellikle anormal çoğalma ve farklılaşma meydana gelmektedir. Tübüler epitelin reabsorpsiyon fonksiyonu sekresyon olarak değişmektedir. Kistlerin genişlemesine neden olacak bir matriks yapısı da gerekmektedir. Hem normal hem de kistik böbreklerden elde edilen örneklerde matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) saptanmasına rağmen yüksek MMP-2 seviyesi ile kist oluşumu artmaktadır. Kistlerdeki çoğalma, sekresyon ve bozulmuş matriks yapılanması endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmaların kontrolü altında gelişmektedir (2,8,38) (Şekil 1).

Yaygın bir hastalık olması nedeniyle genellikle klinik önemi bulunmayan karaciğer kistleri sık saptanmaktadır. Radyolojik tanısında halen en az invazif yöntem olarak ultrasonografi kullanılmaktadır. Genetik inceleme araştırma amaçlı tercih edilmekte olup gençlerde yanlış negatif sonuç verebilmektedir (7,39). Kesin tanı konamamış veya arada kalan vakalarda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tercih edilebilir. Prenatal dönemde DNA incelemeleri, doğum öncesi riskli ailelerde uygulanabilmektedir. Diğer tanısal testler arasında rutin kan ve idrar incelemeleri görüntüleme yöntemleri ile desteklenmelidir.

### Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

Dominant formu kadar sık görülmemekle birlikte, yaklaşık olarak 20 000 (6000-55 000) doğumda bir rastlanır. Kromozom 6p21.1p12 üzerinde gerçekleşen bir mutasyona bağlı olarak poliduktini kodlayan PKHD1 geninin etkilenmesi sonucu oluşmaktadır. Toplayıcı tübüllerde birçok kist nedeniyle genişleme, uzama ve aynı zamanda biliyer disgenез ile birlikte görülmektedir. Hepatik portal yoldaki mezenseşimal hücrelerde kollajen sentezinin devam etmesi portal fibrozis ve portal hipertansiyona yol açmasına rağmen, fibrozis, hepatik lobülleri etkilememektedir (40,41). ORPBH'lilerin yaklaşık yarısı doğumdan sonraki saatlerde bilateral genişlemiş böbrekler sonucu, yetersiz akciğer gelişimi ve pulmoner hipoplazi nedeniyle ölmektedir. Daha hafif formunun tanımlanması ek genlerin bulunduğunu düşündürmektedir (42).

**Poliduktin/Fibrokin**

PKHD1 tarafından kodlanmaktadır. Bu proteinlerin 500'den fazla mutasyonu saptanmış olup ORPBH ile ilişkilidir. İntegral bir transmembran proteini olup hücre içi fosforilasyon ve hücre dışı protein etkileşme alanları mevcuttur. Hastalığa neden olan PKHD1 mutasyonları, C ucunda kopmaya neden olmakta ve hasarlı kodlanan poliduktin/fibrokin ORPBH ile sonuçlanmaktadır (8,43).

**Prognoz**

Tüm ODPBH hastalarının en az yarısı 60 yaşına kadar renal replasman tedavisi almak zorunda kalmaktadır (1). PKD1 genotipi taşıyan bireylerde; kadınlarda gebelik sayısının çokluğu, siyah ırk, erkek cinsiyet ve hipertansiyonun varlığı kötü prognoz kriterleri olarak belirtilmektedir. PKD2 genotipinde PKD1 genotipine göre SDBY gelişmesi yaklaşık 10 yıl daha geç görüldüğünden, daha iyi prognozlu durdur (7). PKD1 ve PKD2 mutasyonlarının birlikteliği daha ağır hastalıkla ilişkilidir (44).

**Ailesel Nefronofitizis ve Medüller Kistik Böbrek Hastalığı**

Ailesel nefronofitizis ve medüller kistik böbrek hastalığı klinik olarak birbirine benzemekle birlikte, asıl olarak kalıtım açısından ayrılmaktadırlar. Ailesel nefronofitizis otozomal resesif kalıtım özellikleri gösterirken, medüller kistik böbrek hastalığı otozomal dominant kalıtımla geçmektedir. Ailesel nefronofitizisin juvenil, adölesan ve infantil olarak 3 tipi bulunmakla birlikte, sırasıyla NPH1, NPH2 ve NPH3 genlerindeki mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır (45,46). Her iki böbrek büzülmüş ve kistler medulla ve onun korteks sınırı ile sınırlanmıştır. Medüller kistik böbrek hastalığı MCKD1 veya MCKD2 genlerinden birindeki mutasyon sonucu oluşmaktadır (47). Her iki böbrek yine küçülmüş olup, kistler medullada sınırlıdır; tuz kaybı ve poliüri sık görülmektedir.

Nefrokistin, NPH1 tarafından kodlanmakta olup, polikistin ve poliduktinin tersine tamamen hücre içinde yerleşip fokal adezyon proteinlerine bağlanan 83 kD büyüklüğünde bir proteindir. Polikistin ve poliduktin muhtemelen fokal adezyon kompleks proteini ile etkileşerek hücre içi fosforilasyon ve sinyal yollarını başlatmaktadır.

ODPBH, ORPBH ve nefronofitiziste; bazal membranda kalınlaşma, matriks içeriğinde değişme, anormal sayıda integrin reseptörü oluşmakta, sonuçta fonksiyonel bozukluklar meydana gelmektedir. ODPBH hastalarında epitel çevre dokulara daha sıkı yapışmış olup daha düşük migrasyon kapasitesi göstermektedir. Polikistin 1'in Wnt yolunu aktive etmediği gösterilmiş olmasına rağmen polikistin 1 ve  $\beta$ -kateninin (Wnt) çok fazla ekspresyonu kist oluşumuna neden olmakta ve Wnt yolunun inhibitörleri kullanıldığında epitel hücrelerindeki migrasyon bozukluğu giderilebilmektedir (47-49). Polikistin 1 normal renal epitelde hücre membranının lateral yüzünde hücre-hücre tutunma ve hücre matriks birleşme yerinde bulunmakta iken, polarizasyon kaybı sonucu bu proteinin büyük kısmı hücre içinde yer almaktadır (48).

**Tedavi**

Hastaların en sık başvuru semptomu ağrı olmaktadır. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar renal kan akımını azalttıklarından, dikkatli kullanılmalıdır. Kistlerin infeksiyonunda, kist içeriğine geçebilecek lipofilik özellikte antibiyotikler (kinolonlar, trimetoprim, kloramfenikol vb.) tercih edilmelidir. İnfekte veya bası bulguları bulunan kistlerin tedavisinde cerrahi drenaj gerekebilir. Aşırı büyümüş kistlerin tedavisinde de cerrahiye başvurulmaktadır. Hipertansiyon SDBY gelişmeden ortaya çıktığından, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri karşılaşılan hipertansiyonun tedavisinde önerilmektedir (50). Apoptozisin ve EGF reseptörlerinin kist oluşumunda önemli yerleri bulunduğundan, apoptozisi inhibe edici faktörlerin inaktivasyonunun engellenmesi ve EGF reseptörlerinin aşırı sentezlenmesine neden olan tirozin kinazın tedavi amaçlı inhibisyonuna yönelik çalışmalar umut vericidir (26,28,31).

**Kaynaklar:**

1. Davies F, Coles GA, Harper PS, et al. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *Q J Med* 1991; 79:477-85.
2. Barry M. Brenner. Brenner & Rector's The Kidney. 7th edition, Saunders, 2004:1743-75.
3. Hjelle JT, Hjelle JJ, Maziasz TJ, et al. Diphenylthiazole-induced changes in renal ultrastructure and enzymology: toxicologic mechanisms in polycystic kidney disease?

- J Pharmacol Exp Ther 1987;243:758-66.
4. Ojeda JL, Garcia-Porrero JA. Structure and development of parietal podocytes in renal glomerular cysts induced in rabbits with methylprednisolone acetate. *Lab Invest* 1982;47:167-76.
  5. Fomitcheva J, Baker ME, Anderson E, et al. Characterization of Ke 6, a new 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and its expression in gonadal tissues. *J Biol Chem* 1998 Aug 28;273(35):22664-71.
  6. Avner ED, Piesco NP, Sweeney WE Jr, et al. Hydrocortisone-induced cystic metanephric maldevelopment in serum-free organ culture. *Lab Invest* 1984;50:208-18.
  7. Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103-7.
  8. Wilson PD. Mechanisms of disease: Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-64.
  9. Geng L, Segal Y, Peissel B, et al. Identification and localization of polycystin, the PKD1 gene product. *J Clin Invest* 1996 15;98:2674-82.
  10. Reeders ST, Breuning MH, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature (Lond.)* 1985;317:542-4.
  11. Kimberling WJ, Kumar S, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 1993;18:467-72.
  12. Fossdal R, Bothvarsson M, Asmundsson P, et al. Icelandic families with autosomal dominant polycystic kidney disease: families unlinked to chromosome 16p13.3 revealed by linkage analysis. *Hum Genet* 1993;91:609-13.
  13. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, et al. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995;25:733-6.
  14. International PKD Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995;81:289-98.
  15. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan J, Gamble V, Harris PC. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995;10:151-60.
  16. Vandorpe DH, Chernova MN, Jiang L, et al. The cytoplasmic C-terminal fragment of polycystin-1 regulates a Ca<sup>2+</sup>-permeable cation channel. *J Biol Chem* 2001;276:4093-101.
  17. Harris PC. Molecular basis of polycystic kidney disease: PKD1, PKD2 and PKHD1. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:309-14.
  18. Hateboer N, Lazarou LP, Williams AJ, et al. Familial phenotype differences in PKD11. *Kidney Int* 1999;56:34-40.
  19. Badani KK, Hemal AK, Menon M. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pain - a review of the disease from aetiology, evaluation, past surgical treatment options to current practice. *J Postgrad Med* 2004;50:222-6.
  20. Torres VE, Wiebers DO, Forbes GS. Cranial computed tomography and magnetic resonance imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1:84-90.
  21. Ha SK, Park CH, Kna JS, et al. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Yonsei Med J* 1997;38:111-6.
  22. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005;67:1234-47.
  23. Pei Y, Watnick T, He N, et al. Somatic PKD2 mutations in individual kidney and liver cysts support a "two-hit" model of cystogenesis in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1524-9.
  24. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease—a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;8:328-32.
  25. Wilson PD. Polycystin: new aspects of structure, function, and regulation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:834-45.
  26. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* 1995;333:18-25.
  27. Hillman KA, Woolf AS, Johnson TM, et al. The P2X7 ATP receptor modulates renal cyst development in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:434-9.
  28. Veis DJ, Sorenson CM, Shutter JR, et al. Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. *Cell* 1993;75:229-40.
  29. Moser M, Pscherer A, Roth C, et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2beta. *Genes Dev* 1997;11:1938-48.
  30. Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, et al. Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1462-8.
  31. Richards WG, Sweeney WE, Yoder BK, et al. Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 1998;101:935-9.
  32. Sweeney WE, Chen Y, Nakanishi K, et al. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int* 2000;57:33-40.
  33. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1179-87.
  34. Wilson PD. The genes and proteins associated with polycystic kidney diseases. *Minerva Urol Nefrol* 2002;54:201-11.
  35. Devuyst O. Variable renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: a role for nitric oxide? *J Nephrol* 2003;16:449-52. Review.
  36. Wilson PD, Sherwood AC, Palla K, et al. Reversed polarity of Na<sup>(+)</sup>-K<sup>(+)</sup>-ATPase: mislocation to apical plasma membranes in polycystic kidney disease epithelia. *Am J Physiol* 1991; 260:F420-30.
  37. Devuyst O, Burrow CR, Smith BL, et al. Expression of aquaporins-1 and -2 during nephrogenesis and in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1996;271: F169-83.
  38. Rankin CA, Itoh Y, Tian C, et al. Matrix metalloproteinase-2 in a murine model of infantile-type polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(2):210-7.
  39. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet*. 1994;343(8901):824-7.
  40. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, Cunningham JM, Bacallao R, Ishibashi M, Milli-

- ner DS, Torres VE, Harris PC. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002;30(3):259-69.
41. Moser M, Matthiesen S, Kirfel J, et al. A mouse model for cystic biliary dysgenesis in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hepatology* 2005;41:1113-21.
  42. Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:76-89.
  43. Bergmann C, Kupper F, Dornia C, et al. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2005;25:225-31.
  44. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;68:355-63.
  45. Haider NB, Carmi R, Shalev H, et al. Bedouin kindred with infantile nephronophthisis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1998;63:1404-10.
  46. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:905-11.
  47. Scolari F, Viola BF, Ghiggeri GM, et al. Towards the identification of (a) gene(s) for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *J Nephrol* 2003;16(3):321-8. Review.
  48. Huan Y, van Adelsberg J. Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *J Clin Invest* 1999;104:1459-68.
  49. Wilson PD, Geng L, Li X, et al. The PKD1 gene product, "polycystin-1," is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with alpha2beta1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. *Lab Invest* 1999;79:1311-23.
  50. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194-200.