

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Yeni Ufuklar

New Horizons in the Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Mehmet Rıza Altıparmak

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

2007;16 (Ek / Supplement 1) 35-39

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen (prevalans 1/400-1/1000) herediter böbrek hastalığıdır (1). Yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir. Özellikle böbrek ve karaciğer gibi duktus içeren organlarda kist oluşumu ve gastrointestinal ve kardiyovasküler anomalileriyle kendini gösterir. Batı ülkelerinde renal replasman tedavisi gören hastalarının %8-10'unda kronik böbrek yetmezliğinin nedeni ODPBH'dir (1). Bu oran ülkemizde %5.3 civarındadır (2).

Çeşitli klinik serilerde hastaların %50'sinde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) 57-73 yaşları arasında ortaya çıktığı bildirilmiştir. PKD1 genotipi, erkek cinsiyet, 30 yaşından önce tanı konulması, ilk hematüri atağının 30 yaşından önce olması, sistemik hipertansiyonun 35 yaşından önce ortaya çıkması ve böbrek boyutlarının büyüklüğü SDBY'ye gidişi hızlandırıcı risk faktörleridir (3) Ayrıca hiperlipidemi ve düşük HDL seviyesinin de prognozu kötüleştirdiği bildirilmiştir.

Hastalığın genetik temeli ve kist oluşum mekanizmaları hakkında önemli bilgiler ortaya çıkarılmış olsa da, halen özgül tedavisi bulunamamıştır. Güncel tedavi renal ve ekstra-renal komplikasyonların önlenmesini böylece morbidite ve mortalitenin azaltılmasını hedeflemektedir. Ancak hastalığın SDBY'ye gidişini yavaşlatacak yeni tedaviler araştırılmaktadır.

Bunların arasından klinik uygulamada olan statin tedavisi ve deneysel aşamada olan kist epitelinde hücre içi kalsiyumun artırılması, vazopressin V2 reseptör antagonisti, rapamisin, somatostatin, soya proteini, batimastat (metalloproteinaz inhibitörü), taksol, pioglitazon, sodyum sitrat, epidermal büyüme faktörü reseptör blokajı ve pax2 geni azaltılması tedavileri sayılabilir.

Statin Tedavisi

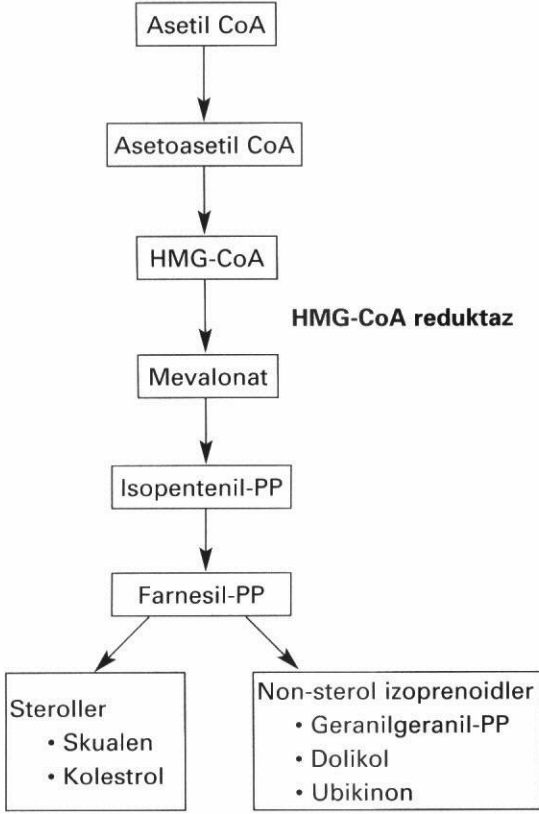
Statinlerin antilipemik etkisi mevalonat yolunda HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe etmeleri sonucu oluşur (Şekil 1). Bu yolun inhibisyonu ile kolesterol sentezinin azalması yanında hücre proliferasyonu için gerekli olan farnasil ve dolikolun de sentezi azalır (4).

LDL'ye bağlı böbrek hasarı Şekil 2'de şematize edilmiş olan bir dizi mekanizma sonucu oluşur:

1. LDL glomerül endotelinden mezengiyuma geçer; burada LDL nin oksidasyonu gerçekleşir; bu molekül mezengiyal hücrelerin içine girer (5).
2. Mezengiyumdaki okside LDL direkt sitotoksik etki gösterir ayrıca mezengiyal matriks yapımını ve mezengiyal hücre proliferasyonunu uyarır (6,7).
3. Uyarılmış mezengiyal hücrelerden salgılanan monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) mezengiyumda monosit birikimine yol açar. Bu ortamda salınan sitokinler ve büyüme faktörleri (PDGF ve TGF- β) renal hasarı artırır (8-10).

Statinlerin kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatıcı etkileri vardır. Bu etkilerin bir kısmı kan LDL seviyesinin düşmesine, bir kısmı da statinlerin mevalonat yolunu bloke etmeleri sonucunda

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mehmet Rıza Altıparmak
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
Tel: 0 (212) 414 30 00 / 21128
E-posta: mraltiparmak@yahoo.com



Şekil 1. Mevalonat yolu

non-steroid izoprenoidlerin sentezinin azalmasına bağlıdır. Deneysel çalışmalarda statinlerin mezengiyal hücre ve matriks artışını engelleyici, MPC-1 üretimini azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (6,9).

Statinlerin endotel fonksiyonlarını düzelttiği ve endotel nitrik oksid sentetazı artırdığı bunun sonucunda böbrek kan akımını ve glomerül filtrasyon değerini artırdığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkileri kolesterol düşürücü etkileri dışında gerçekleşir (11-15).

Ayrıca, spontan hipertansif ratlarda statin kullanımı ile hipertansiyon gelişiminin önlendiği de gösterilmiştir (16).

Statinlerin ODPBH'ye bağlı böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlattığı yönünde yapılmış klinik ve deneysel çalışmalar vardır:

- Nitrik oksit sentetaz aktivasyonu ile olan direkt hemodinamik etkileri sonucu renal kan akımını dolayısıyla glomerül filtrasyon değerini artırmaları (11,12,14,17-20)
- Endotel fonksiyonlarının düzelmesi ve hipertansiyonun önlenmesi (16,21,22)
- Mevalonat yoluna etkisi sonucu mezengiyal hü-

re proliferasyonu, mezengiyal matriks artışı ve monosit invazyonunu azaltması (6,8,23)

- Proksimal tubulus hücrelerinde apoptozisi artırması (24).

Endotel fonksiyonlarındaki düzelleme statin kullanımı ile kısa sürede ortaya çıkar. Oysa ki antiproliferatif etkilerinin görülmesi için uzun süreli kullanım gereklidir. Mevalonat yolunun bir metaboliti olan farnesil kovalent bağ ile p21 ras gibi çeşitli düşük molekül ağırlıklı GTP bağlayıcı proteinlere bağlanır. Bunun sonucunda farnesil p21 ras oluşur. Farnesil ile p21 ras büyüme faktörlerine bağlı mitojenik uyarıda önemlidir. Böylece statin ile farnesil oluşumunun engellenmesi mitozu engelleyerek mezengiyal hücre proliferasyonunu durdurur.

Vazopressin V2 Reseptör Antagonisti

Renal tubuluslarda adenozin-3',5'-siklik monofosfat (cAMP) kist oluşumunda önemli bir role sahiptir. Hayvan deneylerinde vazopressin V2 reseptör antagonisti OPC31260 ve OPC - 41061'in tubuluslarda cAMP'yi azaltarak kistik hastalık gelişimini ve ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (25).

Soya Proteini

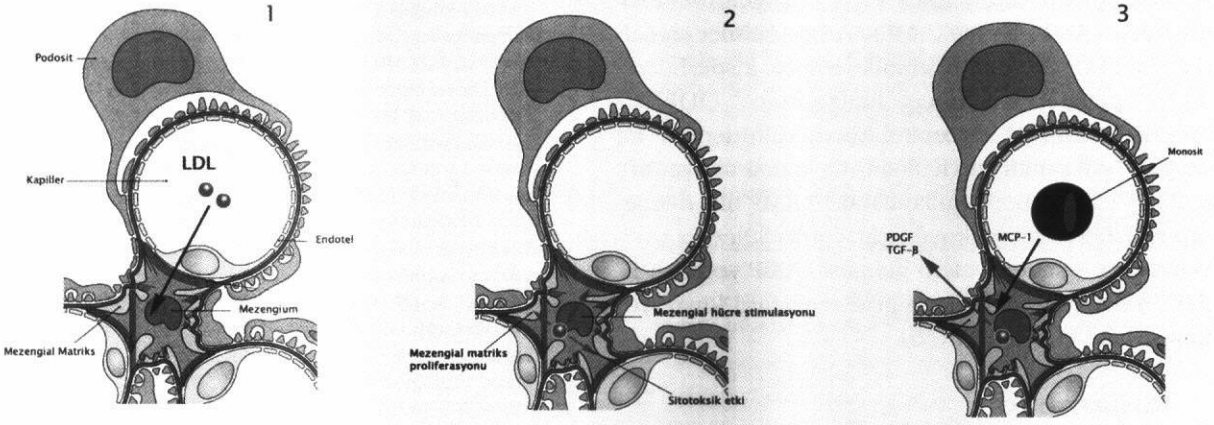
Soya proteini ile beslenen polikistik böbrek hastalığı modeli olan Han:SPRD-cy ratlarda epitelyel hücre proliferasyonunun, kistik değişimin, makrofaj infiltrasyonunun, fibrozisin, dolayısıyla renal hasarın azaldığı gösterilmiştir (26,27). Bu olumlu etki doymamış yağ asitleri metabolizmalarında olan değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (26).

Batimastat (Metalloproteinaz İnhibitörü)

ODPBH'de kistlerin genişlemesi ile selim tümörlerin ekstrasellüler invazyonu arasında çeşitli benzerlikler vardır. Kistleri döşeyen epitel hücrelerinden ekstrasellüler matriks yıkıcı metalloproteinazlar salgılandığı hipotezinden yola çıkarak ODPBH modeli olan (cy/+) ratlara metalloproteinaz inhibitörü olan batimastat verilerek gelişen kist sayısında ve böbrek ağırlığında azalma meydana geldiği görüldü (28).

Taksol

Bir mikrotübül stabilizatörü olan taksolün (paclitaxel) hızlı ilerleyici polikistik böbrek hastalığı modeli olan C57BL/6J-cpk/cpk farelerde yaşam süresini uzattığı, renal fonksiyon kaybını azalttığı ve böb-



Şekil 2. LDL'ye bağlı böbrek hasarının oluşum mekanizmaları

rek kitle artışını kısıtladığı gösterilmiştir (29).

Oysa ki aynı olumlu etkiler hızlı ilerleyici polikistik böbrek hastalığı modeli olan Han:SPRD-Cy/Cy ratlarda ve yavaş ilerleyici polikistik böbrek hastalığı modeli olan DBA/2FG-*pcy/pcy* farelerde ve Han:SPRD-Cy/+ ratlarda gösterilememiştir (30).

Pioglitazon

Homozigot Pkd1 delesyonlu (Pkd1^{-/-}) fare embriyolarında hidrops, kardiyak defektler ve renal kistlerin geliştiği görüldü. Renal tübüllerde E-cadherin ekspresyonu azalırken, epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin fosforilasyonunda artış saptandı.

Pioglitazon uygulaması ile Pkd1^{-/-} embriyolarının sürülerinin uzadığı, kardiyak defektler ve renal kist gelişiminde azalma olduğu, ayrıca yukarıda bahsedilen moleküler defektlerin düzeldiği saptandı (31).

Uzun süreli kullanım sonucunda Pkd^{+/-} farelerde endotel fonksiyonlarında düzelmeye görüldü. Bu bulgular, pkd1^{-/-} embriyolarındaki moleküler defektlerin ODPBH patogenezinde rol oynayabileceğini ve pioglitazonun polisistin-1 yokluğunda kompanseuar yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Epidermal Büyüme Faktörü Blokağı

Renal kist oluşumunda epidermal büyüme faktörünün (EGF) rol oynadığı bilinmektedir. Hayvan deneylerinde EGF reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bloke eden EKB-569'un kist oluşumunu azalttı-

ğı ve renal fonksiyonu koruduğu gösterilmiştir. EKB-569 ile birlikte "transforming" büyüme faktörü (TGF) alfa'nın varlığını azaltıcı WTACE2 tedavisi kullanılırsa tedavinin etkinliği daha da artmaktadır. Böylece, her iki ilacın da daha az dozda kullanılması ve yan etki gelişiminin azalması sağlanabilir (32). Ancak EGF reseptör tirozin kinaz inhibisyonunun (EKI -785, EKB - 569) PCK ratlarda yararlı etkisi gösterilememiştir (33).

Sodyum Sitrata

Hayvan deneylerinde ODPBH'nin ilerlemesinin sodyum sitrata verilmesi ile yavaşladığı gösterilmiştir. Bu etki kısmen TGF-β düzeylerinin azalmasına bağlıdır. Kalsiyum sitrata ise sodyum sitrata kadar etkili bulunmamıştır (34).

Pax2 Geni

Böbrek gelişimi sırasında böbrek epitelinin farklılaşma ve özelleşmesi için transkripsiyon faktörü Pax2 gereklidir. Hayvan deneylerinde Pax2 geninin azaltılması böbrek kistlerinin büyümesinde anlamlı azalmaya neden olmuştur. Bu etki, çoğalmasının yavaşlamasından ziyade artmış apoptozise bağlıdır (35).

Kist Epitelinde Hücre İçi Kalsiyumun Artırılması

cAMP normal insan böbrek tübül hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Oysa ki, ODPBH'li kişilerin kistlerinden elde edilmiş hücre kültürlerinde

tübül hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırır. Kist hücrelerinde hücre içi Ca normal hücrelere göre 20 nM daha düşüktür (57 nM'a karşı 77 nM). Bunun sonucunda cAMP, B- Raf / MEK /ekstraselüler signal-regulated kinaz yolunu stimüle ederek kistik hücrelerin proliferasyonunu hızlandırır. ODPBH/ORPBH'li kişilerin kist epitel hücre kültürlerinde Ca seviyesi yükseltince (K 8644; Ca kanal aktivatörü, A 23187; ionophore kullanılarak) cAMP'nin mitojenik etkisi ortadan kalkmaktadır. İntraselüler Ca seviyesinin normal seviyelere gelmesi cAMP'ye bağlı B-Raf / MEK /ekstraselüler signal-regulated kinaz yolunu bloke etmektedir (36).

Rapamisin

mTOR protein kinaz yolu ile hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenler. mTOR inhibitörü olan Rapamisin (sirolimus) Han : SPRD ratlarda kist progresyonunu azalttığı ve renal fonksiyon kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir (37,38).

Somatostatin

Renal kistleri dolduran sıvı, kistleri döşeyen epitel hücrelerinden klor transport yolu ile oluşmaktadır. Somatostatin ile bunun inhibisyonu kistlerin ufalmasına yol açar. Somatostatin analogu olan Octreotide ODPBH'li bireylerde böbrek ve kist büyümesini yavaşlatmaktadır. Ancak böbrek fonksiyonlarına olumlu etkisi bulunmamıştır (39).

Kaynaklar

1. Gabow PA. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 1993; 22(4):332-342.
2. Ereğ E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türkiye de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*. İstanbul 2004.
3. Johnson A, Gabow P. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8:1560-7.
4. Massy ZA, Guijarro C, Kasiske BL. Plasma mevalonate and its importance in nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1716-18.
5. Coritsidis G, Rifci V, Gupta S, et al. Preferal binding of oxidized LDL to rat glomeruli in vivo and cultured mesangial cells in vitro. *Kidney Int* 1991; 39: 858-866.
6. Nogaki F, Muso E, Yashiro M, et al. Direct inhibitory effects of simvastatin on matrix accumulation in cultured murine mesangial cells. *Kidney Int* 1999; 56, Suppl.71: 198-201.
7. Wheeler DC, Persaud W, Fernando R, et al. Effects of Low-Density lipoproteins on mesangial cell growth and viability in vitro. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 185-191.
8. Rovin BH, Tan BC. LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. *Kidney Int* 1993; 43: 218-225.
9. Kim SY, Guijarro C, O'Donnell MP, et al. Human mesangial

- cell production of monocyte chemoattractant protein-1: Modulation by lovastatin. *Kidney Int* 1995; 48: 363-371.
10. Grandaliano G, Biswas P, Choudhury GG, Abboud HE. Simvastatin inhibits PDGF-induced DNA synthesis in human mesangial cells. *Kidney Int* 1993; 44: 503-508.
 11. Laufs U, Fata VL, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
 12. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):234-41.
 13. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1126-31.
 14. Glazer AA, Inman SR, Stowe NT, Novick AC. Renal microcirculatory effects of lovastatin in a rat model of reduced renal mass. *Urology*. 1997 Nov;50(5):812-7.
 15. Stowe NT, Inman SR, Tapolyai M, et al. Lovastatin has direct renal hemodynamic effects in a rodent model. *J Urol*. 1996 Jul;156(1):249-52.
 16. Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997 Oct;30(4):968-74.
 17. Lee SK, Jin SY, Han DC, et al. Effects of delayed treatment with enalapril and/or lovastatin on the progression of glomerulosclerosis in 5/6 nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(12):1338-43.
 18. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, et al. Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jul;22(1):83-9.
 19. Hafez KS, Inman SR, Stowe NT, Novick AC. Renal hemodynamic effects of lovastatin in a renal ablation model. *Urology*. 1996 Dec;48(6):862-7.
 20. Jiang J, Sun CW, Alonso-Galicia M, Roman RJ. Lovastatin reduces renal vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1998 Oct;11(10):1222-31.
 21. van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2152-57.
 22. Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet*. 1995 Aug 19;346(8973):467-71.
 23. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, et al. Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells. *J Clin Invest*. 1993 Jan; 91(1):83-7.
 24. Iimura O, Vrtovsni F, Terzi F, Friedlander G. HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in mouse proximal tubular cells in primary culture. *Kidney Int*. 1997 Oct;52(4):962-72.
 25. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med*. 2003 Oct;9(10): 1323-6. Epub 2003 Sep 21.
 26. Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler HA, Bankovic-Calic N. Modification of polycystic kidney disease and fatty acid status by soy protein diet. *Kidney Int*. 2000 Jan;57(1):159-66.
 27. Ogborn MR, Bankovic-Calic N, Shoosmith C, Buist R, Peeling J. Soy protein modification of rat polycystic kidney disease. *Am J Physiol*. 1998 Mar;274(3 Pt 2):F541-9.
 28. Obermuller N, Morente N, Kranzlin B, et al. A possible role for metalloproteinases in renal cyst development. *Am J Physiol*

- ol Renal Physiol. 2001 Mar;280(3):F540-50.
29. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature*. 1994 Apr 21;368(6473):750-3.
 30. Martinez JR, Cowley BD, Gattone VH 2nd, et al. The effect of paclitaxel on the progression of polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis*. 1997 Mar;29(3):435-44.
 31. Muto S, Aiba A, Saito Y, et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet*. 2002 Jul 15;11(15):1731-42.
 32. Sweeney WE Jr, Hamahira K, Sweeney J, et al. Combination treatment of PKD utilizing dual inhibition of EGF-receptor activity and ligand bioavailability. *Kidney Int*. 2003 Oct;64(4):1310-9.
 33. Torres VE, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition is not protective in PCK rats. *Kidney Int*. 2004 ;66 (5): 1766-73.
 34. Tanner GA, Tanner JA. Dietary citrate treatment of polycystic kidney disease in rats. *Nephron Physiol*. 2003 Jan;93(1):P14-20.
 35. Ostrom L, Tang MJ, Gruss P, Dressler GR. Reduced Pax2 gene dosage increases apoptosis and slows the progression of renal cystic disease. *Dev Biol*. 2000 Mar 15;219(2):250-8.
 36. Yamaguchi T, et al. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan; 17(1):178-87).
 37. Wahl PR, et al. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with ADPKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (3):598-604.
 38. Tao Y, et al. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 ; 16(1):46-51.
 39. Ruggenenti P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in ADPKD. *Kidney Int*. 2005 ; 68 (1) :206-16.