

Co powinien wiedzieć nefrolog o torbielowatości nerek w 2009 roku

Franciszek KOKOT¹

Lidia HYLA-KLEKOT³

¹Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM Katowice

²Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie

Słowa kluczowe:

- torbielowatość nerek
- aspekty patogenetyczne
- aspekty lecznicze
- cyliopatie

Key words:

- polycystic kidney disease
- pathogenetic aspects
- therapeutic aspects
- ciliopathies

PKD jest genetycznie uwarunkowaną chorobą charakteryzującą się aberracjami morfologicznymi i czynnościowymi rzęsek pierwszorzędowych komórek cewkowych. Te aberracje są przyczyną nieprawidłowej funkcji szlaku sygnalizacyjnego Wnt/kateninowego prowadzącego do zaburzeń polaryzacji komórek wyścielających (planar cell polarity), dysregulacji stężenia śródkomórkowego Ca²⁺, wzmożonej generacji cAMP, aktywacji szlaku sygnalizacyjnego mTOR (mammalian target of rapamycin) i kanału chlorkowego CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) oraz zaburzeń równowagi pomiędzy proliferacją a apoptozą komórek cewkowych. Wszystkie zachowawcze sposoby leczenia PKD są nakierunkowane na kluczowe ogniwa cystogenezy.

(NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 27-30)

What the nephrologist needs to know about polycystic kidney disease in the year 2009

PKD is characterized by genetically determined morphological and functional abnormalities of the primary cilia of tubular cells (predominantly of the distal tubule). These abnormalities are the cause of disturbance of Wnt/catenin signaling associated with abnormal PCP (abnormal cell polarity), dysregulation of intracellular Ca²⁺ concentration, increased cAMP generation, activation of the mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway and the CFTR chloride channel and dysbalance between proliferation and apoptosis of tubular cells. All conservative therapeutic procedures are targeted to compensate all above mentioned crucial pathogenetic factors of cystogenesis.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 27-30)

Torbielowatość nerek to najczęściej spotykana nefropatia genetyczna charakteryzująca się postępującym zanikiem mięszu nerkowego prowadzącym do schyłkowej niewydolności nerek [14]. Można ona być spowodowana mutacją genu kodującego polycystynę 1 (PKD1) lub 2 (PKD2) dziedziczącą się jako cecha autosomalna dominująca lub mutacją genu PKHD1 kodującego fibrocystynę dziedziczącą się autosomalnie i recesywnie. W miarę rozwoju choroby i postępującego wzrostu torbieli uwarunkowanego wzmożoną proliferacją nabłonka wyścielającego torbiel i aktywnego wydzielenia do niej płynu dochodzi do ucisku na sąsiadujące nefrony, do ich zaniku oraz do nasilenia procesów włókniejących [13]. Postać torbielowatości typu autosomalnego dominującego występuje głównie u osób dorosłych (ADPKD) podczas gdy postać recesywna dotyczy przede wszystkim noworodków i niemowląt. Wymienione dwie postaci torbielowatości różnią się od cyliopatii asocjowanej nefronoftyzą (NPHP) prowadzącej do schyłkowej niewydolności nerki już w pierwszych trzech dekadach życia [7]. W odróżnieniu od wielotorbielowatości nerek NPHP charakteryzuje się prawidłową lub nieco zmniejszoną wielkością nerek, obecnością torbieli na granicy korowordzeniowej oraz włóknieniem śródmięszkowym. NPHP jest spowodowana mutacją recesywną 6

różnych genów (NPHP1-6) definiujące poszczególne postaci choroby [7]. Wszystkie trzy postaci torbielowatości (ADPKD, ARPKD i NPHP) łączy wspólne ogniwo patogenetyczne, jakim jest zaburzona struktura i funkcja rzęsek i centrosomów komórek nabłonkowych cewek nerkowych. Stąd choroby te określono jako cyliopatie. Nieprawidłowa funkcja wymienionych rzęsek (cilia) jest przyczyną upośledzonych szlaków sygnalizacyjnych typu Wnt, zaburzeń równowagi pomiędzy proliferacją a apoptozą komórek cewek nerkowych, dysregulacji śródkomórkowego stężenia wapnia, wzrostu napływu jonów chlorkowych i cAMP do światła zmienionych cewek, zaburzeń polaryzacji komórek wyścielających (*planar cell polarity* – PCP) i wielu innych zaburzeń.

Treścią niniejszej pracy jest krótkie omówienie tych ogniw patogenezy cystogenezy, które mają potencjalne znaczenie terapeutyczne dla ww. postaci torbielowatości nerek. Większość podanych informacji oparto na piśmiennictwie opublikowanym w ostatnich trzech latach. Ze względu na liczne piśmiennictwo jakie ukazało się na temat torbielowatości nerek w ostatnich trzech latach (przekraczające ponad 6500 pozycji) w niniejszej pracy oparto się na zaledwie 18 pracach, przeważnie o charakterze poglądowym napisanych przez kompetentnych autorów. W pracy podano, w których pra-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Franciszek Kokot
Klinika Nefrologii SUM
40-029 Katowice, ul. Francuska 20
Tel./Fax: 032-259-14-20
e-mail: nefros@spskm.katowice.pl

cach czytelnik może dotrzeć do oryginalnych prac. Zwięzłość niniejszego opracowania sprawiła, że niektóre fragmenty zarówno o charakterze patogenetycznym jak i leczniczym potraktowane zostały skrótowo.

Rzęski pierwszorzędowe (primary cilia) – architektura i występowanie w komórkach cewkowych [2,11,15,17]

Rzęski występują na powierzchni wielu komórek eukariotycznych. Wyróżnia się rzęski ruchome (*motile cilia*) i nieruchome (*immotile cilia*). Te ostatnie określa się jako rzęski pierwszorzędowe (*primary cilia*). Ruchome rzęski występują na powierzchni apikalnej komórek nabłonkowych tchawicy lub komórek ependymalnych komór mózgowych. Rzęski ruchome spełniają rolę oczyszczającą np. dróg oddechowych. Rzęski nieruchome stwierdza się na komórkach węchowych, pręcikach i czopkach siatkówki, fibroblastach, neuronach, jak również na komórkach nabłonkowych cewek nerkowych. Rzęski nieruchome stanowią istotne ogniwo szlaków sygnalizacyjnych uruchamianych bodźcami świetlnymi, chemicznymi lub mechanicznymi. Ruchoma rzęska składa się z pęczka mikrotubul otoczonych specjalną błoną będącą elongacją błony komórkowej [11,17]. Jest ona zakotwiczona w ciałku podstawnym (w kinetosomie), spełniającym też funkcję centrioli podczas mitozy. Ruchoma rzęska składa się z aksonemy (włóknienka osiowego rzęski) złożonej z 9 dubletów mikrotubulowych otaczających dwie centralne mikrotubule singletowe (postać 9+2). W odróżnieniu od rzęski ruchomej rzęska nieruchoma zawiera tylko 9 dubletów obwodowych, natomiast nie zawiera singletów centralnych (postać 9+0). Aksonema typu 9+2 posiada ramiona dyneinowe łączące dublety mikrotubulowe i jest ruchoma, podczas gdy aksonemy typu 9+0 nie posiadają ramion dyneinowych i są nieruchome. Strefa przejściowa zlokalizowana w miejscu łączenia się ciałka podstawnego z aksonemą spełnia rolę filtra dla cząsteczek dopływających do rzęski (transport anterogradowy) a stanowiących „cegiełki” strukturalne i czynnościowe rzęski. Cząsteczki te docierają do rzęski transportem śródwitkowym - intraflagellar transport - IFT wzdłuż mikrotubuli aksonemy, napędzanym przez heterotrimer - kinezynę 2, złożoną z pojedynczymi motorycznymi Kif3a i Kif3b oraz jednej jednostki niemotorycznej. Mutacje Kif3a mogą być przyczyną powstawania torbieli. Transport retrogradowy (od szczytu rzęski do ciałka podstawnego) odbywa się za pośrednictwem cytoplazmatycznego białka motorycznego zwanego dyneiną [7].

W nerkach rzęski znajdują się na biegunie apikalnym komórek cewkowych, gdzie spełniają rolę mechanosensory dla przepływającego moczu. Defleksja (odginanie) rzęski przez przepływający mocz uruchamia szlaki sygnalizacyjne spowodowane redystrybucją i wzrostem stężenia wapnia śródkomórkowego [11].

Istnieje wiele przesłanek sugerujących, że torbielowość nerek (PKD) jest cyliopatią. Do nich należą m.in. następujące [wg 11].

- Policystyna 1 i 2 oraz fibrocystyna jak również białka zmutowane występujące w innych chorobach torbielowatych nerek (np.

w nefronofizie lub zespole *Bardet-Biedle*) występują w rzęskach pierwszorzędowych i w ciałku podstawnym rzęski.

- Komórki z mutacją typu Pkd1 nie reagują wzrostem stężenia Ca^{2+} śródkomórkowego normalnie indukowanym odginaniem rzęsek przez przepływający płyn cewkowy.

- Inaktywacja genów odpowiedzialnych za cyliogenezę (Kif3a, Ift88) jest przyczyną utraty rzęsek i rozwoju PKD.

Oprócz zaburzeń redystrybucji Ca^{2+} w komórkach z mutacją policystyn występują zaburzenia szlaku sygnalizacyjnego Wnt-*katenin*ozależnego i niezależnego, czuwającego m.in. nad polaryzacją komórek wyścielających torbiele (PCP - planar cell polarity) oraz zaburzenia cyklu komórkowego. Policystyny uczestniczą również w regulacji szlaków sygnalizacyjnych, w których uczestniczą cAMP, białka G, JNK, MAPK/ERK, JAK-STAT oraz mTOR. W obrębie rzęski występują białka transportu śródzeskowego (Ift88/polaris) odgrywające istotną rolę w progresji cyklu komórkowego z fazy S do G2/M [11,15]. Ponadto w obrębie błony plazmatycznej rzęski stwierdzono obecność kluczowych białek sygnalizacyjnych, takich jak TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4), policystyna 1 i 2, receptory dla somatostatyny, serotonina, angiopoetyna oraz receptor dla czynnika wzrostowego pochodzenia płytkowego [cyt. wg 17]. Powyższe fakty dowodzą ogromnej złożoności struktury pierwotnej rzęski oraz wielokierunkowej czynności tego dotychczas niedocenianego organelum subkomórkowego, będącego czujnikiem i rejestratorem nie tylko zmian w zachodzących dookoła niego środowisku, ale również kluczowym ogniwem w patogenezie chorób charakteryzujących się zmienionym uruchamianiem szlaków sygnalizacyjnych wyrażających się zwiększoną proliferacją i upośledzoną apoptozą nabłonka cewkowego, nieuporządkowaną proliferacją nabłonka cewkowego, zaburzeniem jego polaryzacji, zaburzeniem redystrybucji wapnia śródkomórkowego, zwiększoną syntezą cAMP, aktywowaną szlakiem sygnalizacyjnym mTOR (*mammalian target of rapamycin*) i innymi aberacjami biochemicznymi [15].

W dalszej części tego opracowania omówione zostaną tylko te ogniwa łańcucha patogenetycznego cystogenezy, które mają lub mogą mieć potencjalne implikacje lecznicze.

Zaburzenia polaryzacji komórek wyścielających (planar cell polarity) jako ważne ogniwo rozwoju torbielowości nerek [11,15]

Rzęski odgrywają istotną rolę w polaryzacji komórek wyścielających (*planar cell polarity* – PCP). W procesie tym uczestniczą z dużym prawdopodobieństwem glikoproteiny kaskady sygnalizacyjnej Wnt [3,4]. Glikoproteiny Wnt odgrywają znaczącą rolę w procesach wzrostu i rozwoju komórek i narządów. Białka Wnt po połączeniu się swoistymi receptorami (np. receptorami frizled) na powierzchni komórek inicjują przynajmniej dwa szlaki sygnalizacyjne – klasyczny (kanoniczny), zależny od beta-kateniny oraz drugi, nieklasyczny (niekanoniczny), niezależny od beta-kateniny. Ten ostat-

ni jest niezbędny dla procesu polaryzacji komórek wyścielających. Utrata rzęsek lub ich uszkodzenie jest przyczyną utraty nieklasycznego szlaku sygnalizacyjnego Wnt i nasilenia szlaku klasycznego (beta-kateninno-zależnego) stymulującego cystogenezę [4,11]. O ile aktywacja klasycznego szlaku sygnalizacyjnego jest absolutnie niezbędna w procesie dojrzewania cewek nerkowych (warunkuje prawidłowy kierunek proliferacji komórek cewkowych wzdłuż osi nefronu więc zapobiega randomizowanej proliferacji komórek), to po okresie dojrzewania komórek zachodzi konwersja szlaku kanonicznego na niekanoniczny pod wpływem inwersyny, która hamuje szlak sygnalizacyjny kanoniczny, natomiast pobudza szlak niekanoniczny. U chorych z torbielowością nerek zaburzona sygnalizacja Wnt szlakiem niekanonicznym jest przyczyną nieprawidłowej randomizowanej proliferacji komórek cewkowych i zaburzeń ich polaryzacji, co prowadzi do poszerzenia światła cewek i rozwoju torbieli. Na uwagę zasługuje fakt, że uszkodzenie komórek cewkowych jest przyczyną ekspresji wielu białek występujących w torbielowości nerek, co może tłumaczyć patomechanizm torbielowości nabytej [3,11]. Reasumując, aktywacja kanonicznego szlaku sygnalizacyjnego Wnt beta-kateninno-zależnego i hamowanie niekanonicznego szlaku Wnt (beta-kateninoniezależnego) prowadzi do aktywacji kinazy c-jun-N-końcowej, JNK i przejściowych zmian stężenia Ca^{2+} w cytozolu, stając się przyczyną utraty polaryzacji komórek wyścielających i transformacji cewek nerkowych w torbiele [15]. W torbielowości stwierdza się zwiększoną ekspresję cząstek sFRP4 (*secreted Frizzled-related protein 4*) wykazujących hamujący wpływ na szlaki sygnalizacyjne Wnt, przez co sprzyja cystogenezie [3].

Rola wzrostu proliferacji komórek cewkowych w tworzeniu się torbieli [11,15]

Wykazano, że inaktywacja genów kodujących rzęski takich jak KifK3a i PKD1 jest przyczyną szybkiego wzrostu torbieli nerkowych. Rozwój torbieli był szczególnie szybki jeśli inaktywacja ww. genów miała miejsce we wczesnym okresie postnatalnym, natomiast znacznie wolniejszy u zwierząt dorosłych [11]. Wyniki tych badań sugerują, że tworzenie się torbieli jest związane ze stanami wzmoczonej proliferacji komórek cewkowych (występujących u noworodków lub też u zwierząt, u których stwierdza się wzmoczoną reparację ubytków komórek cewkowych spowodowanych działaniem ostrej nefrotoksyny. Ta wzmoczona proliferacja komórek cewkowych skutkuje wystąpieniem aberracji w polaryzacji komórek wyścielających i sprzyja cystogenezie [11]. Z wyników badań doświadczalnych jednoznacznie wynika, że cystogenezą spowodowana defektem morfologicznym lub czynnościowym rzęsek związana jest ze wzmoczoną proliferacją komórek cewkowych, sprzyjającą wystąpieniu nieuporządkowanej ich polaryzacji, co w konsekwencji sprzyja powstawaniu torbieli. Badania te również sugerują, że nieadekwatne procesy reparacyjne uszkodzonych przez ostre nefrotoksyny cewek sprzyjają rozwojowi cystogenezy [11,15].

W warunkach fizjologicznych policystyna 1 i 2 hamuje syntezę białek różnymi szlakami. I tak policystyna 1, reagując z tuberyną (TSC2) hamuje wraz z TSC1 Rheb, który jest aktywatorem szlaku mTOR. Takiego działania nie wykazuje zmutowana policystyna 1 stając się przyczyną aktywacji szlaku mTOR (stymulując wzrost komórek) [11,15].

Wykazano, że w torbielowatości nerek stwierdza się zwiększoną proliferację komórek cewkowych, które towarzyszy również nasiloną apoptozę tych komórek. Zmutowana policystyna 1 upośledza procesy apoptozy komórek cewkowych, przez co dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy ich proliferacją (nieukierunkowaną „randomizowaną”) i apoptozą na korzyść tej pierwszej.

Rola dysregulacji stężenia Ca^{2+} w komórkach cewkowych oraz szlaków sygnalizacyjnych cAMP zależnych w patogenezie torbielowatości nerek [2,11,15]

Badania ostatnich lat dowiodły, że niezmienione rzęski mają istotny wpływ na zmiany śródkomórkowego stężenia Ca^{2+} i szlaki sygnalizacyjne powiązane z cAMP. Upośledzona funkcja rzęsek w tym zakresie może być przyczyną rozwoju torbielowatości nerek. Kompleksy policystyny 1 i 2 komórek cewkowych są mechano- i chemosensoryami przekształcającymi bodźce mechaniczne (przepływający w cewkach moczu) lub chemiczne w bodźce stymulujące napływ do cytoplazmy Ca^{2+} poprzez kanały policystynowe 2. Te ostatnie z kolei uwalniają Ca^{2+} z depozytów śródkomórkowych (przez stymulowanie śródkomórkowych umiejscowionych w siateczce endoplazmatycznej receptorów ryadynowych, policystyny 2 i inozytolo-trifosforanowych – te ostatnie są wynikiem pobudzenia fosfolipazy C-g (PZCg) przez różne hormony na poziomie błony plazmatycznej). Ponadto napływ Ca^{2+} do komórek cewkowych zależy od aktywności kanałów wapniowych bramkowanych napięciem (Ca_v), obecności policystyny 1 i 2, receptorów typu TRP (*transient receptor potential* – TRP) oraz kanałów Orai i Sim (*store operated Ca^{2+} channels*). Wymienione kanały zlokalizowane są na boczno-podstawnym biegunie komórek cewkowych. U chorych z ADPKD komórki wyścielające torbiele wykazują zmniejszone śródkomórkowe zapasy wapnia w siateczce endoplazmatycznej, upośledzoną zdolność gromadzenia Ca^{2+} w tej strukturze subkomórkowej oraz zmniejszone stężenie Ca w cytoplazmie [2,11,15].

Ww. aberracjom śródkomórkowej regulacji stężenia Ca^{2+} towarzyszy wzrost cAMP w płynie torbielowatym. W obecności śródkomórkowego niedoboru Ca^{2+} cAMP wykazuje pobudzający (a nie hamujący) wpływ na proliferację komórek nabłonkowych. W warunkach fizjologicznych cAMP hamuje szlak sygnalizacyjny MAPK i proliferację komórek [15]. Ponadto cAMP nasila sekrecję jonów Cl^- i wody do światła torbieli, zwiększając ich wielkość (zjawisko to jest spowodowane stymulacją receptora CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) umiejscowionego na apikalnym biegunie komórek. Ponadto proliferacja komórek nabłonkowych jest pobudzana na-

błonkowym czynnikiem wzrostu (EGF), insulinopodobnym czynnikiem wzrostu oraz aktywacją szlaku sygnalizacyjnego mTOR [11,15]. Wzmoczone stężenie cAMP w płynie torbieli może być również spowodowane wzrostem aktywacji receptora V2 wazopresyny przez zwiększone stężenie AVP u chorych na ADPKD. Dodać należy, że w nabłonku wyścielającym torbiele stwierdza się zwiększoną liczbę receptorów dla AVP. Połączenie tych receptorów z ligandami aktywuje cyklazę adenylanową katalizującą przekształcenie ATP w cAMP. Nie jest wykluczone, że zwiększone stężenie cAMP w płynie torbielowym spowodowane jest lipidem podobnym do forskoliny, wydzielanym przez komórki cewkowe a będącym agonistą cyklazy adenylanowej [15].

Sekrecja jonów chlorkowych i płynu do światła torbieli [2,11,15]

W spolaryzowanej komórce cewkowej jony chlorkowe wchodzi do komórki na biegunie boczno-podstawnym za pośrednictwem błonowego kotransportera Na^+, K^+2Cl^- , zaś opuszczają komórkę na biegunie apikalnym za pośrednictwem regulatora CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) pobudzanej przez kinazę białek A (PKA). Sekrecja Cl^- przez CFTR jest stymulowana przez cAMP powstającego w wyniku działania receptora AVP z ligandem na cyklazę adenylanową. Ta ostatnia reakcja jest hamowana interakcją receptora somatostatynowego (SSTR2) ze swoim ligandem. Proces sekrecji Cl^- przez CFTR wymaga recyrkulacji K^+ i Na^+ na biegunie podstawno-bocznym pośrednicznym kanałem potasowym zależnym od Ca^{2+} (KCa3.1) względnie Na^+ , K^+ -ATPazy. Wzrost stężenia Ca^{2+} w cytozolu niezbędny dla aktywacji KCa3.1 może pochodzić z zapasów Ca w siateczce endoplazmatycznej przez stymulację receptorów ryadynowych (RyR), inozytolo-trifosforanowych (IP3) oraz policystynowych 2 (PC2). Jony Ca mogą również pochodzić z płynu pozakomórkowego za pośrednictwem receptora TRP (*transient receptor potential*), receptorów policystynowych i innych błonowych kanałów wapniowych. Przez hamowanie KCa3.1 inhibitorem senicapoc lub TRAM, blokowanie CFTR, blokowanie receptorów AVP (waptanenu) lub pobudzenie receptorów somatostatynowych somatostatyną można zmniejszyć sekrecję Cl^- do światła torbieli [2].

Przedstawiony wyżej mechanizm sekrecji jonów Cl^- stanowi dobrą podstawę dla zrozumienia stosowania racjonalnego leczenia torbielowatości nerek.

Aspekty lecznicze torbielowatości nerek

Chociaż dotychczas nie dysponujemy swoistymi lekami leczącymi torbielowatość nerek to w trakcie oceny przedklinicznej i klinicznej znajduje się wiele leków oddziałujących na kluczowe ogniwa cystogenezy tj. na nieprawidłowe szlaki sygnalizacyjne w obrębie komórek cewkowych będąc przyczyną dysregulacji procesów proliferacyjnych, dediferencjacji i apoptozy komórek oraz wydzielania płynów do światła torbieli. Wśród nich omówione zostaną tylko niektóre z nich aktualnie znajdujące się w badaniach klinicznych lub przedklinicznych. W

tym miejscu należy jedynie wspomnieć, że inhibitory układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego stosowane w monoterapii lub terapii wieloskładnikowej mają tylko niewielki wpływ na progresję zaniku mięszu nerkowego prowadzącego do schyłkowej niewydolności nerek u chorych z torbielowatością nerek [6,11,14,15].

Antagoniści receptora wazopresyny – waptany

Jak to wykazano w części patofizjologicznej zwiększona synteza cAMP stanowi istotne ogniwo w cystogenezie. Toteż logiczne wydawały się próby stosowania blokerów syntezy cAMP. Jak wiadomo AVP łącząc się z receptorem V2, zlokalizowanym głównie w błonie komórkowej dystalnego kanalikula nefronu (większość torbieli jest pochodzenia dystalnego), stymuluje cyklazę adenylanową i generację cAMP. Ta ostatnia z kolei nie tylko pobudza cystogenezę (nasila proliferację nabłonka wyścielającego torbiele w przypadku niedoboru Ca) ale również zwiększa wydzielanie do światła torbieli Cl^- i wody szlakiem CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). W procesie tym pośredniczy kinaza białek A (PKA). Zarówno w badaniach doświadczalnych (18) jak i klinicznych [6,11,15] jednoznacznie udowodniono, że blokada receptora V2 przez waptany w istotnym stopniu zwalnia wzrost torbieli oceniony wiarygodnymi metodami pomiarowymi. Aktualnie trwają badania kliniczne trzeciej fazy mające ocenić skuteczność leczenia torbielowatości tolwaptanem. Dodać należy, że tolwaptan nie ma wpływu na wielkość torbieli w wątrobie, te ostatnie bowiem nie posiadają receptorów V2 [11,15].

Oktreotydy – ligand receptora somatostatynowego (SST2)

Oktreotydy jest analogiem somatostatyny łączącym się z jej receptorem SST2. W wyniku tej reakcji dochodzi do zmniejszenia generacji cAMP. Ten fakt wyjaśnia dlaczego oktreotydy hamuje wzrost torbieli nie tylko w nerkach, ale i w wątrobie, zarówno w modelach doświadczalnych torbielowatości jak i u ludzi [11,15]. Aktualnie trwają badania nad wpływem oktreotydy i lanreotydy na wzrost torbieli nerkowych u ludzi.

Rapamycyna i ewerolimus

Jak to wykazano w części patofizjologicznej niniejszego artykułu, u chorych z torbielowatością nerek stwierdza się wzmoczone nasilenie szlaku sygnalizacyjnego mTOR (*mammalian target of rapamycin*) stanowiącego istotne ogniwo w cystogenezie. W warunkach fizjologicznych niezmieniona policystyna 2 reagując z tuberyną (TSC2) hamuje czynnik Rheb będący stymulatorem szlaku mTOR. Zmutowana policystyna nie wykazuje podobnego działania na Rheb, przez co jest przyczyną aktywacji szlaku mTOR wykazującego działanie cystogenne. Toteż uzasadnione były badania nad wpływem rapamycyny (będącej inhibitorem mTOR) na cystogenezę. Wyniki badań doświadczalnych i przeprowadzonych u ludzi wydają się potwierdzać korzystny wpływ zarówno rapamycyny jak i ewerolimusu na przebieg torbielowatości nerek [6,12,18].

Roskowitzyna

Roskowitzyna jest inhibitorem cyklozależnej kinazy białek. Lek ten, zapobiegając fosforylacji białka Rb (retinoblastoma) przez co hamuje cyklozależne kinazy i normalizuje poziomy kilku cyklin. Wykazano, że lek ten zwalnia wzrost torbieli w modelach doświadczalnych i u chorych z torbielowatością nerek [9, 11]. Działaniem niepożądanym tego leku jest hiponatremia i hipokaliemia, co może stanowić istotne ograniczenie szerokiego stosowania tego leku u chorych z torbielowatością nerek.

Inhibitory kanału chlorkowego (CFTR)

CFTR jest kanałem chlorkowym, regulowanym cAMP. Większość Cl⁻ dostaje się do torbieli tym szlakiem. Przez zmniejszenie generacji cAMP (patrz wyżej) lub blokadę tego kanału drobnocząsteczkową molekułą stwierdzono wyraźne zmniejszenie wzrostu torbieli w modelach doświadczalnych [16].

Triptolide jest związkiem izolowanym z ziół określanych jako Thunder God Vine (zioło stosowane w chińskiej medycynie ludowej). Związek ten wiąże się z polycystyną 2 indukując uwalnianie Ca²⁺ z śródkomórkowych depozytów. Z kolei wzrost stężenia śródkomórkowego Ca²⁺ hamując aktywność cykazy adenylanowej, zmniejsza generację cAMP przez co dochodzi do zahamowania cystogenezy. Taki efekt wykazano w doświadczalnych modelach torbielowatości nerek [10].

TRAM-34 (analog dezimidazyloklotrimazolu), senicapoc (pochodna dezimidazylotrytylowa, ICA-17043)

Ww. związki są wynikiem badań ostatnich lat. Są one inhibitorami kanału potasowego KCa3.1 zależnego od wapnia i umiejscowionego na podstawno-bocznym biegunie komórek cewkowych. Wykazano, że przewlekła ekspozycja komórek cewkowych na TRAM-34 w stężeniu nie hamującym proliferacji komórek indukowaną cAMP hamuje cystogenezę w sposób podobny, jak to czyni endogeny inhibitor KCa3.1, określane jako białko 2 powiązane z miotubularną [1]. Wykazano, że TRAM-34 jest również skutecznym w wielu schorzeniach przebiegających z dysregulacją potencjału błonowego i objętości komórek (cyt. wg 2) prowadzącą do zaburzeń szlaków sygnalizacyjnych, ruchości komórek i transkrypcji genów.

Inne inhibitory cystogenezy

Wśród nich wymienić należy pioglitazon (wykazuje wpływ na szlak sygnalizacyjny Wnt-β-kateninowy), inhibitory MAPK/ERK1/2, inhibitory aktywności Src (hamują aktywność ErbB1 i ErbB2 i co za tym idzie szlak sygnalizacyjny mTOR), inhibitor TNF-α (etanercept), metforminę (jest inhibitorem kinazy białek aktywowanej przez AMP) prowadząc do zahamowania kanału CFTR i szlaku sygnalizacyjnego mTOR [cyt. wg 11, 15]. Również glikozydy nasercowe (digoksylna, oubaina) oraz diuretyki pętlowe wykazują antycystogenne działanie, działając odpowiednio na Na⁺, K⁺-ATPazę względnie Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ – kontransportery zlokalizowane na podstawno-bocznym biegunie komórek cewek nerkowych. Te ostatnie leki obarczone są jednak licznymi objawami ubocznego działania [2, 15].

Podsumowując należy stwierdzić co następuje:

- Torbielowatość nerek typu ADPKD jak i ARPKD jest cyliopatią.

- Upośledzona struktura i funkcja rzęsek pierwszorzędowych (spowodowane mutacją polycystyny 1 lub 2 względnie fibrocystyny) jest przyczyną nieprawidłowej czynności wielu szlaków sygnalizacyjnych prowadzących do zaburzonej równowagi pomiędzy procesami proliferacji i apoptozy komórek cewkowych, dysregulacji stężenia wapnia śródkomórkowego, wzmożonej syntezy cAMP, zaburzeń polaryzacji komórek wyścielających, zwiększonej aktywności szlaku mTOR i aktywności kanału chlorkowego CFTR.

- Przez wprowadzenie do terapii torbielowatości inhibitorów CFTR i kanału potasowego KCa3.1, somatostatyny, antagonistów receptora V2 (waptanów) oraz inhibitorów szlaku mTOR (rapamycyna) pojawiła się nadzieja skutecznego zwalczania cystogenezy. Leczenie takie wydaje się być skuteczne szczególnie we wczesnym stadium choroby (oznaczając proteon moczu swoisty dla ADPKD), kiedy nie doszło jeszcze do dużego zniszczenia miększu nerkowego [8].

Piśmiennictwo

1. **Albaqumi M., Srivastava S., Li Z. et al.:** Kca3.1 potassium channels are critical for cAMP - depend-

ent chloride secretion and cyst growth in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2008, 74, 740.

2. **Alper S.L.:** Let's look at cysts from both sides. *Kidney Int.* 2008, 74, 699.
3. **Benzing T., Simons M., Walz G.:** Wnt signaling in polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1389.
4. **Cadigan K.M., Liu Y.I.:** Wnt signaling: complexity at the surface. *J. Cell Sci.* 2005, 119, 395.
5. **Chapman A.B.:** Autosomal dominant polycystic disease: Time for a change? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1349.
6. **Gross P.:** Polycystic kidney disease: will it become treatable? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008, 118, 298.
7. **Hildebrandt F., Zhou W.:** Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1855.
8. **Kistler A.D., Mischak H., Poster D. et al.:** Identification of a unique urinary biomarker profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2009, 76, 89.
9. **Kuehn E.W., Walz G.:** Prime time for polycystic kidney disease: does one shot of roscovitine bring the cure? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2133.
10. **Leuenroth S.J., Okuhara D., Shotwell J.D. et al.:** Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 4389.
11. **Patel V., Chowdhury R., Igarashi P.:** Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 18, 99.
12. **Peces R., Peces C., Perez-Dueñas V. et al.:** Rapamycin reduces kidney volume and delays the loss of renal function in a patient with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* Plus 2009, 2, 133.
13. **Rosetti S., Harris P.C.:** Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1374.
14. **Schrier R.W.:** Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 1888.
15. **Torres V.E., Hurns P.C.:** Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009, 76, 149.
16. **Yang B., Sonawade N.D., Zhao D. et al.:** Small molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 1300.
17. **Yoder B.K.:** Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 1381.
18. **Zafar I., Belibi F.A., He Z., Edelstein C.L.:** Long-term rapamycin therapy in the Han: SPRD rat model of polycystic kidney disease (PKD). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 2349.