

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Fisiopatología de la enfermedad renal poliquística

Physiopathology of the polycystic renal disease

Rolando E. Rodríguez Fernández,^I Ania de la Nuez Veulens,^{II}
 Nelia López Marin,^{III} José M. Dávalos Iglesias.^{IV}

Resumen

La enfermedad renal poliquística es una de las condiciones genéticas con peligro para la vida más frecuentes en las poblaciones humanas. Se produce por mutaciones en los genes de algunas proteínas de las estructuras ciliares que modifica varias de las vías claves para la señalización celular, e induce un fenotipo hiperproliferativo que genera la aparición de neoplasmas benignos, localizados principalmente en el riñón, donde provocan la formación de quistes y la destrucción progresiva del tejido activo, hasta llegar a la enfermedad renal crónica. En los últimos años se ha acumulado una gran cantidad de información sobre la fisiopatología de la enfermedad y se ha hecho posible el surgimiento de estrategias nuevas para el tratamiento, que se encuentran en ensayos clínicos en todo el mundo.

Palabras clave: enfermedad renal poliquística, neoplasmas benignos, poliquistina, fibroquistina, cilio primario, ciliopatía.

Abstract

Polycystic Kidney Disease is the most frequent life threatening genetic disease in the human population. The etiology is the mutation on the genes coding for several proteins on the cell cilia, modifying key signaling pathways to induce a hyperproliferative phenotype and the development of benign neoplasms localized mainly on the kidneys, provoking the progressive destruction of the active tissue and the end stage renal disease. In the recent years many information has been gathered on the pathophysiology of the disease, making it possible to devise new treatment strategies, at present being in clinical trials around the world.

Keywords: polycystic kidney disease, benign neoplasms.

Introducción

La enfermedad renal poliquística (ERP) es la condición genética con peligro para la vida más frecuente en la población humana y la causa de más del 10% de los casos con insuficiencia renal crónica terminal con tratamiento dialítico. La ERP consiste fundamentalmente en la formación de quistes por hiperproliferación epitelial en las estructuras tubulares del riñón. Dentro de esta denominación existen dos entidades clínicas descritas y caracterizadas: la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) y la autosómica recesiva (ERPAR), ambas diferentes en la etiología, fisiopatología, anatomía patológica y manifestaciones clínicas. Recientemente se han descrito otras causas de aparición de quistes múltiples en el riñón en otras enfermedades menos frecuentes, relacionadas con mutaciones en proteínas con localización celular similar a las descritas en la etiología

de la ERP.¹

La ERP comenzó a ser advertida en 1985 por los nefrólogos como una entidad importante para el estudio, al ser identificada una localización genómica aproximada unida al gen de la beta-globina. En Cuba se realizó en 1980 el primer estudio de diagnóstico ultrasonográfico en 100 candidatos de 13 familias, detectándose 71 casos positivos. En 1984 se definió por el Ministerio de Salud Pública y el Instituto de Nefrología la estrategia para un Programa de Diagnóstico y Tratamiento que se aplicó en algunas localidades del país. Luego en 1994, varias instituciones cubanas en colaboración con el departamento de genética del Hospital Ramón y Cajal estudiaron genéticamente a 12 familias con pacientes afectados por la ERPAD, logrando precisar la localización cromosómica del gen y el análisis de este ese mismo año.^{2,3} En 1998, en colaboración con el Centro Nacional de

^I Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Instituto de Nacional de Nefrología "Abelardo Bush López", Ciudad de La Habana. Cuba.

^{II} Aspirante a Investigador, Instituto Nacional de Nefrología "Abelardo Bush López", Ciudad de La Habana. Cuba.

^{III} Profesor Asistente. Investigador Agregado. Facultad de Física. Universidad de La Habana. Ciudad de La Habana. Cuba.

^{IV} Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Investigador Titular. Profesor Titular. Instituto de Nefrología "Abelardo Bush López". Ciudad de La Habana. Cuba.

Genética Médica, se elaboró un registro genético preventivo para la ERPAD.⁴ En Cuba para la enfermedad autosómica dominante, se registraron 111 familias con un total de 2870 individuos: 1448 del sexo femenino y 1422 del sexo masculino. De ellos se estudiaron 1017: 530 afectados por la enfermedad, 433 no afectados y 54 posibles afectados. Este estudio abarcó las provincias de Pinar del Río, Ciudad de la Habana, Habana, Cienfuegos, Villa Clara, Santiago de Cuba y la Isla de la Juventud. En la actualidad se brinda asesoramiento genético y atención genética especializada a todas las familias con miembros que padecen de ERP.

En la ERP no existe un estudio genético conclusivo para el pesquijaje masivo de la enfermedad, debido a la gran talla y complejidad de las regiones genómicas involucradas, a la aparición de mutaciones puntuales espontáneas con carácter patológico y a la heterogeneidad genética, elementos que resultan en un gran número de falsos negativos.

En general mucho se ha descrito acerca de la clínica de la ERP, sin embargo en este trabajo nos concentramos en la revisión de los resultados más recientes en la investigación de la fisiopatología de la enfermedad, que sigue siendo un tema de investigación abierto y muy polémico al situarse en el centro de varias rutas metabólicas de señalización celular.

Etiología

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la nefropatía hereditaria más común con una ocurrencia estimada de 1:400 a 1:1000. Las mutaciones causantes de la ERPAD ocurren en dos genes: PKD1 (aproximadamente en el 85% de los casos) y PKD2 en el resto.

PKD1 es un gen de 46 exones que se localiza en 16p13.3, adyacente al gen TSC2 de la Esclerosis Tuberosa, y codifica un transcrito largo de 414 Kb que es traducido a una proteína de 4303 aminoácidos, la Poliquistina-1 (PC1).³ El análisis genómico de PKD1 es muy complicado por la presencia de duplicaciones genómicas altamente homólogas, las cuales contienen aproximadamente seis pseudogenes similares a PKD1.⁵ Por su parte el gen PKD2 está localizado en 4q22.1⁶ y es más corto, tiene 15 exones que generan un transcrito de 5 Kb el cual se traduce la Poliquistina-2 (PC2), una proteína de 968 aminoácidos.

Las variantes causales de la enfermedad afectan la función de las proteínas, predominantemente por terminación prematura de la síntesis de estas, deleciones que alteran el marco de lectura, duplicaciones u otro reordenamiento genómico más complejo.^{5,7} El 87% de

los casos consiste en mutaciones puntuales simples, mientras que en aproximadamente el 4% de los casos se observan deleciones o duplicaciones más largas.⁸ Cerca del 70% de las mutaciones de la ERPAD se predice que truncan la proteína, con un 30% sin cambio de marco de lectura, principalmente variantes de sentido erróneo.⁹ La heterogeneidad genética de locus y alélica de la ERPAD, junto con la apreciable variación etnogeográfica de la frecuencia poblacional de variantes polimórficas,⁵ hace muy compleja la evaluación de la significación clínica de las diferentes variantes de los genes.

Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva

La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPAR) es una enfermedad fibroquística con una frecuencia estimada de 1 en 20 000,¹⁰ causada por mutaciones en el gen PKHD1 localizado en 6p12.2. PKHD1 es un gen relativamente largo con 66 exones y codifica la proteína fibroquística, que funciona en el cilio primario.¹¹ La forma más severa de la ERPAR involucra dos mutaciones que acortan la proteína.¹² A diferencia de la ERPAD, solo el 40% de las mutaciones truncan la proteína, el 60% son mutaciones con sentido erróneo, sin cambio de marco de lectura.⁹

Las mutaciones de la ERPAD y la ERPAR han sido organizadas en una base de datos para cada una de estas enfermedades: (<http://pkdb.mayo.edu>) en el caso de la ERPAD,¹³ y (<http://www.humgen.rwth-aachen.de>) en el caso de la ERPAR. En ambos sitios se reúne la información de las variantes de estos genes: mutaciones y polimorfismos. Estas bases de datos son de una gran ayuda en la búsqueda sobre el significado clínico de las variantes de estos genes para establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo.

Manifestaciones clínicas, conducta médica y pronóstico

El carácter hereditario de la ERPAD hace que pueda ser diagnosticada aún sin la aparición de las primeras manifestaciones clínicas, por pesquijajes activos en familias conocidas, donde se pueden observar ultrasonográficamente quistes renales bilaterales llenos de fluido. Generalmente tienen también quistes biliares o pancreáticos, que pueden confirmar la enfermedad en pacientes sin historia familiar previa de ERP. El comienzo de la sintomatología suele iniciarse a partir de la cuarta década de vida. Los síntomas más comunes son hipertensión arterial, infección urinaria, hematuria y nefrolitiasis. Con el desarrollo de la enfermedad, el aumento del volumen renal se manifiesta de manera bilateral y de forma común excede los 1000 ml en adultos. El aumento anual del volumen renal

puede variar en los pacientes con ERP de 1% a 10%, o más en los casos más severos. La aparición de una tumoración palpable unilateral o bilateral y el dolor en la región abdominal, dorsal o lateral se manifiesta una vez que los riñones han alcanzado un aumento considerable de tamaño.

La hematuria macroscópica y microscópica se observa en más del 50% de los pacientes. Las infecciones del tracto urinario, son comunes y se pueden clasificar en varios grupos: infecciones dentro del quiste, en los cálices o en la pelvis renal y la infección intersticial aguda. La edad de comienzo de la insuficiencia renal crónica por la disminución del parénquima renal activo es variable, aunque generalmente ya está presente durante la quinta década de vida en la ERPAD y en la primera década en la ERPAR.

La localización de las proteínas causales de la enfermedad en el cilio primario, hace a la ERP una enfermedad sistémica, aunque los hallazgos clínicos más importantes se encuentren asociados al tejido renal. Los genes involucrados se expresan en muchos tejidos del organismo y se han reportado quistes en el hígado, el páncreas, los ovarios y el plexo coroidal. Otras manifestaciones extrarrenales incluyen aneurismas aórticos y cerebrales, dolicoectasia intracraneal, hernias inguinales, enfermedad diverticular del colon, hipertrofia del ventrículo derecho y valvulopatías cardíacas.

Desde el año 2005 se investiga en el Instituto de Nefrología la aparición de lipomas aislados o múltiples, como una posible manifestación extrarrenal de la ERPAD, y se ha reportado en varios eventos científicos desde esa fecha. Para esta investigación se estudian 50 familias con pacientes aquejados de ERPAD y hasta la fecha se han encontrado 10 casos con lipomas en 6 de ellas, estos resultados serán publicados próximamente.

Por su parte la ERPAR suele evidenciarse desde la etapa perinatal, con riñones ecogénicos agrandados y oligohidramnios y no es rara la muerte debido a una hipoplasia pulmonar. Los pacientes se agravan durante la primera década de vida manifestando una insuficiencia renal severa, complicada generalmente con hipertensión arterial, síndrome de dificultad respiratoria, fibrosis hepática y una hipertensión portal significativa. Los riñones aumentan considerablemente de tamaño pero sin llegar al volumen extremo frecuentemente apreciado en la ERPAD. Los quistes renales son también apreciablemente diferentes, mostrándose un engrosamiento por secciones de los túbulos, con riñones esponjosos y un comprometimiento de la función renal por compresión del tejido adyacente. De forma general los quistes no crecen tanto como en la ERPAD, pero su número sí es considerablemente ma-

yor, lo que provoca una rápida pérdida de la funcionalidad. En ambos casos la conducta médica general es de seguimiento, logrando un balance metabólico favorable, regulando el potasio, calcio y fósforo especialmente en los pacientes pediátricos para prevenir la osteodistrofia y con intervención en los síntomas más críticos como la hipertensión arterial, la nefrolitiasis y las infecciones del tracto urinario. La gran mayoría de los pacientes desarrollan una insuficiencia renal crónica, que hace necesario someterlos a tratamientos sustitutivos de la función renal. El trasplante renal es el único tratamiento con pronóstico favorable. En el caso de la ERPAR la fibrosis hepática aparece como un problema serio, por lo que no es raro en estos pacientes el trasplante combinado de hígado y riñón.

Fisiopatología

La fisiopatología de las ERP aun no está completamente dilucidada, debido al número y la complejidad de las interacciones de las proteínas involucradas. Al alterar notablemente el sistema de señalización celular se provoca una reacción múltiple en la célula que conlleva a la pérdida parcial de la diferenciación celular, la aparición del estado hiperproliferativo y el crecimiento ulterior del quiste.

Moléculas y vías metabólicas involucradas en las ERP

Las poliquistinas (PC1 y PC2) y la fibroquistina son esenciales para el mantenimiento del fenotipo diferenciado, polarizado y predominantemente reabsorptivo de las células epiteliales tubulares, con bajas tasas de proliferación y apoptosis. La reducción de una de estas proteínas por debajo de un umbral crítico resulta en un cambio fenotípico caracterizado por la incapacidad de mantener la polaridad planar, aumento de la proliferación y la apoptosis, la expresión de un fenotipo secretor, y la remodelación de la matriz extracelular.

La PC1 (4303 aa) tiene la estructura de un receptor o molécula de adhesión y contiene una región extracelular larga en el extremo N-terminal (3074 aa), 11 transmembránicas (1032 aa), y un C-terminal corto intracelular (197 aa). Interactúa con la proteína PC2 por un dominio superenrollado en la porción C-terminal y con múltiples proteínas en sitios extracelulares e intracelulares. La PC1 se encuentra en el cilio primario, vesículas citoplasmáticas, membrana plasmática de adhesiones focales, desmosomas, uniones adherentes, retículo endoplasmático y posiblemente núcleo.

La porción extracelular de PC1 contiene un sitio proteolítico GPCR (GPS). El procesamiento en este sitio resulta en un fragmento C-terminal (150 KDa) y un

fragmento N-terminal (400 KDa) que permanece anclado. Existen dos modelos que sugieren que la cola C-terminal de la PC1 puede ser cortada y migrar al núcleo. En el primero, la PC1 secuestra el factor de transcripción STAT6 en el cilio, evitando su activación. La interrupción del flujo de fluido luminal dispara el corte de los últimos 112 aa. Este fragmento (p112), interactúa con STAT6 y el coactivador p100 y estimula la actividad transcripcional.¹⁴ En el segundo modelo, la activación mecánica del cilio primario normalmente dispara el corte y liberación de la cola C-terminal entera (p200). Este fragmento contiene motivos de localización nuclear, une beta-catenina en el núcleo, e inhibe la habilidad de activar la transcripción de genes dependiente del factor de células T (TCF), que es el mayor efector de la vía de señalización Wnt.¹⁵ La liberación de la cola C-terminal de la PC1 está influenciada y estabilizada por la PC2.¹⁶ Este efecto independiente de calcio es regulado por secuencias en la cola C-terminal de la PC2.

La PC1 normalmente forma un complejo en las uniones adherentes con E-cadherina y alfa, beta y gamma-cateninas, bajo condiciones de falta de calcio. La PC1 y la E-cadherina son secuestradas en vesículas citoplasmáticas. La restauración del calcio dispara la liberación de ambas proteínas para reformar los contactos intercelulares.¹⁷ Se ha propuesto que la PC1 regula la fuerza mecánica de la adhesión entre células, controlando la formación y estabilización de uniones adherentes asociadas a actina.¹⁸ Los complejos PC1/E-cadherina están rotos en la ERPA y la E-cadherina es remplazada en la superficie celular por N-cadherina, promoviendo una proliferación inapropiada de las células del epitelio que recubre el quiste.¹⁹

La PC2 (968 aa) contiene una región citoplasmática N-terminal corta con un motivo de oligomerización, un motivo que la dirige al cilio, 6 regiones transmembránicas, y una pequeña porción C-terminal. Los modelos de la porción C-terminal incluyen un motivo de unión al calcio (mano-EF) conectado por un acoplador a un dominio superenrollado parcialmente superpuesto y un motivo de retención en retículo endoplasmático. El dominio superenrollado es necesario para la unión de las proteínas que interactúan con la PC2, como PC1, TPRC1 y KIF3A, y para la oligomerización PC2-PC2.²⁰ La PC2 se ha localizado predominantemente en el retículo endoplasmático, membrana plasmática, cilio primario, centrosoma, y huso mitótico en las células en división. Su transporte subcelular y localización están controlados por fosforilación y múltiples interacciones con proteínas adaptadoras.²¹ La función de canal de calcio de la PC2 depende de la presencia o actividad de la PC1. Las mutaciones que implican variantes de la PC1 y la PC2 incapaces de

interactuar entre sí, no inducen la actividad del canal²² y la PC2 no se trasloca a la membrana plasmática si la PC1 no está presente. La PC2 también funciona como un canal de alta conductancia activado por calcio en el retículo endoplasmático,²³ por lo que se deduce que la PC2 tiene un papel importante en el aumento de los niveles citoplasmáticos de calcio.

Las mutaciones en los genes de las PC1 o PC2 de mamíferos resultan en fenotipos casi idénticos, sugiriendo que las poliquistinas participan en una vía de señalización común y evolutivamente conservada y están implicadas en diversas vías de señalización celular. Las PC1 y PC2 interactúan físicamente y funcionan de forma cooperativa²⁴ para regular procesos involucrados en el control de la proliferación celular, adhesión celular y transducción.^{25,26}

La fibroquistina es una proteína de 4074 aminoácidos, con un solo dominio transmembránico cercano a su cola C-terminal y contiene IPT/TIG (factores de transcripción tipo plexinas parecidos a las inmunoglobulinas/gen inducido por el Tazaroteno) y repeticiones PbH1 (repetición de hojas beta paralelas) en su porción N-terminal extracelular.¹¹ Se encuentra en los cilios primarios, cuerpos basales y membrana plasmática, colocalizando con la PC2.²⁷ La fibroquistina puede ser procesada proteolíticamente generando un fragmento C-terminal intracelular que es traslocado a núcleo, este procesamiento proteolítico está regulado por la concentración de calcio citosólico y la activación de la proteína quinasa C (PKC).²⁸

La fibroquistina modula la actividad del canal iónico de PC2 en el cilio a través de kif3B, una proteína mediadora componente del complejo kinesina-2, la pérdida de fibroquistina disminuye la expresión de la PC2 *in vivo*, pero los niveles de ARNm permanecen sin cambio,²⁹ sugiriendo que la expresión de fibroquistina debe ser esencial para la estabilidad de la PC2.

Estas observaciones que implican una relación molecular entre la PC2 y la fibroquistina y entre la PC1 y la PC2, sugieren un mecanismo común de quisto/morfogénesis en la ERPA y la ERPA. Este mecanismo implica una desregulación del ciclo celular, cambios en la regulación del calcio, AMPc y las vías Wnt en las células tubulares, así como la influencia en la regulación de la expresión y función del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico y de la vía del receptor de la Rapamicina en mamíferos (mTOR).

Desregulación del ciclo celular

Varios estudios han implicado directamente a las poliquistinas en la regulación de ciclo celular. La PC1 activa la vía de señalización JAK/STAT en un proceso que requiere de la PC2 y que activa p21waf,

induciendo el arresto del ciclo celular en G0/G1 de manera dependiente de PC2,³⁰ que además une Id2 en una forma dependiente de PC1, bloqueando su translocación al núcleo y la supresión de p21waf, lo que impide la activación de Cdk2 y la progresión del ciclo celular. Los niveles de p21waf se han encontrado reducidos en tejidos ERP humanos y animales así como en líneas celulares afectadas.

Las PC1 y PC2 también pueden regular el crecimiento celular a través del control de la maquinaria de iniciación de la síntesis de proteínas. La PC1 interactúa con la tuberina para suprimir a mTOR y con esto la activación del factor de iniciación de la traducción eIF4E. La PC2 interactúa con PERK en el retículo endoplasmático y refuerza la fosforilación dependiente de PERK, del factor de iniciación de la traducción eIF2A.³¹ El aumento de la proliferación de células tubulares en la ERP parece estar acompañado por un aumento de la apoptosis³² que ha sido atribuida a la activación GiCPR de PI3K y Akt por PC1.

Regulación del Calcio, AMPc y las vías Wnt en las células tubulares

El complejo PC1-PC2 actúa como un sensor en el citilio que traduce la estimulación mecánica o química en influjo de calcio y la liberación de calcio de las reservas intracelulares. La concentración de calcio intracelular controla varios procesos incluyendo la proliferación y la supervivencia. La sobreexpresión de PC2 en células LLC-PK1 amplifica la liberación de calcio de retículo endoplasmático mediada por IP3 en respuesta a la estimulación de vasopresina.²³

El flujo en el interior de los conductos colectores apaga la vía canónica Wnt/beta-catenina, debido a que el calcio liberado de las reservas internas aumenta el movimiento de la beta-catenina nuclear de regreso al citoplasma y su degradación por un mecanismo mediado por calpaína, estimulando la señalización no canónica Wnt/Ca2+ por aumento de la expresión de inversina.³³ La vía Wnt no canónica asociada directamente con la polaridad planar de la célula puede ser clave en la transformación del túbulo en una estructura quística.

Estudios en animales indican que el aumento de la acumulación renal de AMPc es una característica común en los modelos de la ERP (ratas PCK y ratones pcy y Pkd2WS25/-).³⁴ Una reducción de la concentración de calcio intracelular causada por mutaciones en PKD1 o PKD2 puede estimular a la adenilato ciclase 6 inhibible por calcio (AC6)³⁵ y/o inhibir a la fosfodiesterasa 1 dependiente de calcio (PDE1).³⁶ La concentración elevada de AMPc parece contribuir a la hiperproliferación del epitelio quístico por estimulación de Erk1/2 vía Ras y B-Raf³⁷ así como por acti-

vación de CFTR, un canal de cloruro dependiente de ATP que extrae activamente cloruro de la célula.³⁸

La vasopresina es el modulador hormonal principal de la actividad de la adenil ciclase en las células principales de los túbulos colectores y se han reportado niveles elevados de vasopresina en el plasma de los pacientes con ERPAD y en modelos animales, además de un aumento de la expresión del receptor de vasopresina V2 en todos los modelos de ERP.^{34,39}

Se ha visto que en células epiteliales renales normales, el AMPc bloquea la proliferación por la inhibición de la vía Ras/Raf/MEK/ERK. En contraste en células quísticas derivadas de la ERPAD, el AMPc induce la proliferación activando la vía B-Ras/Raf/MEK/ERK, mediada por la disminución de los niveles intracelulares de calcio.⁴⁰

La disminución de la actividad adenil ciclase en el epitelio del quiste es terapéuticamente beneficiosa,⁴¹ sugiriendo un papel central para el exceso de AMPc en la patogénesis. El epitelio quístico en la ERPAD y la ERPAR tiene anomalías similares con respecto a la señalización mediada por AMPc, siendo los inhibidores de vasopresina igualmente efectivos en modelos quísticos Pkdh1 y Pkd2 de ratón. El Tolvaptan que es un inhibidor del receptor de vasopresina V2, está en ensayos clínicos fase III para la ERPAD, observándose en la fase II que era bien tolerado. Los efectos adversos recogidos fueron sed y poliuria.⁴²

El receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)

Varios estudios han demostrado un papel importante para EGF/TGFalfa/EGFR en promover la proliferación del epitelio quístico. En humanos y en múltiples modelos animales de la ERP, el EGFR se encuentra sobreexpresado y localizado inadecuadamente en la membrana apical de las células epiteliales quísticas. Se ha visto que la inhibición de la actividad tirosina quinasa del EGFR atenúa significativamente la quistogénesis en modelos de la ERP en ratones, incluyendo bpk y orpk, así como el modelo de rata Han:SPRD⁴³ que están caracterizados por la sobreexpresión y localización de EGFR en la membrana apical.

Esta expresión apical del EGFR puede tener un papel importante en la activación de Ras/MAPK en la ERP. La activación de Ras contribuye al fenotipo proliferativo del epitelio quístico y se ha evidenciado el desarrollo de la enfermedad poliquística en ratones transgénicos con un estado Ras activado, inducido al expresar el oncogén humano H-Ras.

El EGF se une a su receptor e induce su dimerización y autofosforilación, generando un sitio de anclaje para moléculas señalizadoras como Ras y PI3K. El reclutamiento de PI3K por el EGFR activado produ-

ce PIP3 que es un ligando activador para la proteína Akt. Esta activación de PI3K y Akt como resultado de la sobreexpresión del EGFR es directamente responsable de la supresión de la apoptosis y el estado de sobrevivencia y crecimiento celular.

En Cuba el Instituto de Nefrología tiene en curso un ensayo clínico fase I-II con el anticuerpo monoclonal humanizado Nimotuzumab (hR3), dirigido al receptor del factor de crecimiento epidérmico, para detectar la dosis máxima tolerable y/o la dosis óptima biológicamente activa en 20 pacientes con ERPAD.

La vía del receptor de la rapamicina en mamíferos (mTOR)

En varios modelos animales de la ERP y en la ERPAD en humanos se ha visto que la función ciliar alterada en las células epiteliales de los túbulos renales está asociada con una activación directa de la vía de señalización de mTOR,^{44,45} de modo que las mutaciones en PKD1 pueden promover la proliferación del epitelio que reviste el quiste en la ERPAD a través de esa vía.⁴⁶

Existe una interacción física directa entre la cola citoplasmática de la PC1 y la TSC2.⁴⁴ Esta interacción normalmente resulta en la inhibición de la actividad de mTOR, por lo que la disrupción de PC1 dispara altos niveles de actividad de mTOR.⁴⁴ En un estudio reciente se ha demostrado que PC1 inhibe la vía de señalización de mTOR por un mecanismo dependiente de la regulación de la fosforilación de tuberina, dependiente de ERK e independiente de Akt.⁴⁷ Se ha sugerido un papel sinérgico de TSC2 y PC1 por el hecho de que los pacientes con mutaciones en ambos genes, TSC2 y PKD1, tienen una enfermedad poliquística mucho más severa que los pacientes que solamente tienen mutado PKD1, además que TSC2 es esencial para la localización de la PC1 en la membrana plasmática.

La existencia de similitudes celulares y moleculares entre la reparación del daño renal y las ERP soporta la “hipótesis de la reparación”.⁴⁸ La aparente falta de flujo luminal en el caso de la ERPAD se debe a que la PC1 no está funcional debido a defectos en ella o en la PC2 por lo que no detecta el flujo. De forma similar en la ERPAR los defectos en la fibroquistina impiden que la señal de flujo se transmita.²⁷ En ambos casos la señal de falta de flujo dispara la proliferación celular, activándose la vía de mTOR y provocando la formación del quiste en lugar de la reparación. Esta hipótesis pudiera explicar porqué las mutaciones de varias de las proteínas involucradas en la mecanosensación del flujo tienen como resultado la formación de quistes.

La sobreexpresión de la PC1 puede inhibir la vía MEK/

ERK, y parece ser un efecto directo ya que se ha observado lo opuesto en células Pkd-/-.⁴⁷ La activación crónica de Erk1/2 en el epitelio del quiste puede explicar el aumento de la actividad de mTOR, que es otra característica clave de la ERPAD. De manera similar se observa el aumento de la actividad de Akt y Erk1/2, mediadores claves de la mitogénesis que fosforilan a tuberina inhibiendo su actividad GAP y activan la vía de mTOR.

La actividad de mTOR parece ser fundamental para el crecimiento del quiste y la terapia con inhibidores de mTOR, que ha probado ser altamente efectiva en modelos animales de la ERP, representa una estrategia muy atractiva para retardar el crecimiento de los quistes,⁴⁹ actualmente hay información detallada sobre el diseño de 5 ensayos clínicos usando inhibidores de mTOR en pacientes con ERPAD.^{49,50}

En el caso de la fibroquistina solo se conoce que la proteína disfuncional interfiere de alguna manera con la señal de inhibición de mTOR, ya sea directamente sobre la señal o indirectamente, elevando la concentración de mTOR en la célula por otros mecanismos, pero como se ha descrito provoca una cascada de señales similar a la del complejo PC1-PC2.

Las locaciones del genoma donde se encuentran los genes relacionados con la ERP y otras patologías donde se observa la formación de quistes, parecen ser una gran “zona caliente” propensa a mutaciones en toda su extensión, lo que ha hecho virtualmente imposible una regularización del estudio de marcadores genéticos predictivos de la patogénesis y la evolución clínica de la enfermedad.

Como se ha descrito, a pesar del gran número de información disponible sobre estas rutas de señalización, no hay una definición clara sobre la fisiopatología de la ERP y aunque no se puede discernir aun entre la existencia o no de una sola vía de desarrollo de la patogenicidad, parece ser que sí ocurre un efecto multifactorial que conduce a una desregulación muy efectiva del control sobre la apoptosis y la proliferación celular. Basados en estos hallazgos se han iniciado algunos ensayos clínicos que se encuentran recogidos en la sección “Research” del sitio de la Fundación PKD: (<http://www.pkdcure.org/>).

Según la tendencia de desarrollo actual en las investigaciones clínicas y fisiopatológicas de la enfermedad poliquística renal, pensamos que puede ser de gran importancia una clasificación genética y clínica más exhaustiva de los pacientes, como única forma de evaluar de manera más objetiva el grado de influencia de todos los factores antes mencionados, así como para desarrollar una investigación que permita el pesquaje masivo de la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development*. 2006;133(21):4131-4143.
2. Moreno F, San Millan J, Viribay M, Ferreira R, Perai B, Bello D, et al. Genetic analysis of Cuban autosomal dominant polycystic kidney disease kindreds using RFLPs and microsatellite polymorphisms linked to the PKD1 locus. *Hum Genet*. 1994;94(4):432-436.
3. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell*. 1994;77(6):881-894.
4. Rojas I, Davalos JM, Cendan I, Tamayo V, Perez E, Heredero L. Registro genético preventivo automatizado de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. *Rev Cubana Invest Biomed*. 1999;18(1):45-48.
5. Rossetti S, Chauveau D, Walker D, Saggat-Malik A, Winearls CG, Torres VE, et al. A complete mutation screen of the ADPKD genes by DHPLC. *Kidney Int*. 2002;61(5):1588-1599.
6. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science*. 1996;272(5266):1339-1342.
7. Deltas CC. Mutations of the human polycystic kidney disease 2 (PKD2) gene. *Hum. Mutat*. 2001;18(1):13-24.
8. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int*. 2008;74(11):1468-1479.
9. Harris PC. 2008 Homer W. Smith Award: insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009;20(6):1188-1198.
10. Zerres K, Mücher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schöneborn S, Heikkilä P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am. J. Med. Genet*. 1998;76(2):137-144.
11. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat. Genet*. 2002;30(3):259-269.
12. Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, Pegiazoglou I, Puglia P, Eggermann T, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003;14(1):76-89.
13. Gout AM, Martin NC, Brown AF, Ravine D. PKDB: Polycystic Kidney Disease Mutation Database--a gene variant database for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum. Mutat*. 2007;28(7):654-659.
14. Low SH, Vasanth S, Larson CH, Mukherjee S, Sharma N, Kinter MT, et al. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. *Dev. Cell*. 2006;10(1):57-69.
15. Lal M, Song X, Pluznick JL, Di Giovanni V, Merrick DM, Rosenblum ND, et al. Polycystin-1 C-terminal tail associates with beta-catenin and inhibits canonical Wnt signaling. *Hum. Mol. Genet*. 2008;17(20):3105-3117.
16. Bertuccio CA, Chapin HC, Cai Y, Mistry K, Chauvet V, Somlo S, et al. Polycystin-1 C-terminal cleavage is modulated by polycystin-2 expression. *J. Biol. Chem*. 2009;284(31):21011-21026.
17. Markoff A, Bogdanova N, Knop M, Rüffer C, Kenis H, Lux P, et al. Annexin A5 interacts with polycystin-1 and interferes with the polycystin-1 stimulated recruitment of E-cadherin into adherens junctions. *J. Mol. Biol*. 2007;369(4):954-966.
18. Boca M, D'Amato L, Distefano G, Polishchuk RS, Germino GG, Boletta A. Polycystin-1 induces cell migration by regulating phosphatidylinositol 3-kinase-dependent cytoskeletal rearrangements and GSK3beta-dependent cell cell mechanical adhesion. *Mol. Biol. Cell*. 2007;18(10):4050-4061.
19. Mostov KE. mTOR is out of control in polycystic kidney disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2006;103(14):5247-5248.
20. Celić A, Petri ET, Demeler B, Ehrlich BE, Boggon TJ. Domain mapping of the polycystin-2 C-terminal tail using de novo molecular modeling and biophysical analysis. *J. Biol. Chem*. 2008;283(42):28305-28312.
21. Fu X, Wang Y, Schetle N, Gao H, Pütz M, von Gersdorff G, et al. The subcellular localization of TRPP2 modulates its function. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2008;19(7):1342-1351.
22. Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Bhunia AK, Piontek K, Tsiokas L, et al. Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. *Nature*. 2000;408(6815):990-994.
23. Koulen P, Cai Y, Geng L, Maeda Y, Nishimura S, Witzgall R, et al. Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. *Nat. Cell Biol*. 2002;4(3):191-197.
24. Tsiokas L, Kim E, Arnould T, Sukhatme VP, Walz G. Homo- and heterodimeric interactions between the gene products of PKD1 and PKD2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 1997;94(13):6965-6970.
25. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat. Genet*. 2003;33(2):129-137.
26. Boletta A, Qian F, Onuchic LF, Bhunia AK, Phakdeekitcharoen B, Hanaoka K, et al. Polycystin-1, the gene product of

- PKD1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. *Mol. Cell.* 2000;6(5):1267-1273.
27. Zhang M, Mai W, Li C, Cho S, Hao C, Moeckel G, et al. PKHD1 protein encoded by the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease associates with basal bodies and primary cilia in renal epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004;101(8):2311-2316.
28. Hiesberger T, Gourley E, Erickson A, Koulen P, Ward CJ, Masyuk TV, et al. Proteolytic cleavage and nuclear translocation of fibrocystin is regulated by intracellular Ca^{2+} and activation of protein kinase C. *J. Biol. Chem.* 2006;281(45):34357-34364.
29. Kim I, Fu Y, Hui K, Moeckel G, Mai W, Li C, et al. Fibrocystin/polyductin modulates renal tubular formation by regulating polycystin-2 expression and function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(3):455-468.
30. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, Liu L, Qian F, Xu PN, 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(2):157-168.
31. Liang G, Yang J, Wang Z, Li Q, Tang Y, Chen X. Polycystin-2 down-regulates cell proliferation via promoting PERK-dependent phosphorylation of eIF2 α . *Hum. Mol. Genet.* 2008;17(20):3254-3262.
32. Edelstein CL. Mammalian target of rapamycin and caspase inhibitors in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1219-1226.
33. Simons M, Gloy J, Ganner A, Bullerkotte A, Bashkurov M, Krönig C, et al. Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat. Genet.* 2005;37(5):537-543.
34. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat. Med.* 2004;10(4):363-364.
35. Héliers-Toussaint C, Aarab L, Gasc JM, Verbavatz JM, Chabardès D. Cellular localization of type 5 and type 6 ACs in collecting duct and regulation of cAMP synthesis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000;279(1):F185-194.
36. Ang K, Antoni FA. Reciprocal regulation of calcium dependent and calcium independent cyclic AMP hydrolysis by protein phosphorylation. *J. Neurochem.* 2002;81(3):422-433.
37. Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA, Hedge A, Wallace DP. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17(1):178-187.
38. Li H, Findlay IA, Sheppard DN. The relationship between cell proliferation, Cl^- secretion, and renal cyst growth: a study using CFTR inhibitors. *Kidney Int.* 2004;66(5):1926-1938.
39. Gresh L, Fischer E, Reimann A, Tanguy M, Garbay S, Shao X, et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J.* 2004;23(7):1657-1668.
40. Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS, Hempson SJ, Grantham JJ, Calvet JP. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *J. Biol. Chem.* 2004;279(39):40419-40430.
41. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2008;28(3):306-317.
42. Torres VE, Harris PC. Polycystic kidney disease: genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Intern. Med.* 2007;261(1):17-31.
43. Torres VE, Sweeney WE, Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int.* 2003;64(5):1573-1579.
44. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006;103(14):5466-5471.
45. Wu M, Wahl PR, Le Hir M, Wackerle-Men Y, Wuthrich RP, Serra AL. Everolimus retards cyst growth and preserves kidney function in a rodent model for polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2007;30(4):253-259.
46. Boletta A. Emerging evidence of a link between the polycystins and the mTOR pathways. *Pathogenetics.* 2009;2(1):6-22.
47. Distefano G, Boca M, Rowe I, Wodarczyk C, Ma L, Piontek KB, et al. Polycystin-1 regulates extracellular signal-regulated kinase-dependent phosphorylation of tuberin to control cell size through mTOR and its downstream effectors S6K and 4EBP1. *Mol. Cell. Biol.* 2009;29(9):2359-2371.
48. Weimbs T. Polycystic kidney disease and renal injury repair: common pathways, fluid flow, and the function of polycystin-1. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007;293(5):F1423-1432.
49. 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(7):1752-1757.
50. Serra AL, Kistler AD, Poster D, Strucker M, Wüthrich RP, Weishaupt D, et al. Clinical proof-of-concept trial to assess the therapeutic effect of sirolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: SUISSE ADPKD study. *BMC Nephrol.* 2007;8:13.