

3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΚΥΣΤΕΩΝ ΣΤΗΝ ΠΚΝΕ

Το γενικό χαρακτηριστικό των βλαβών της ΠΚΝΕ, στα πρώιμα στάδια της νόσου, αποτελεί η διάταση κάθε τμήματος του νεφρώνα, η υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων που καλύπτουν τις κύστεις, η υπερτροφία των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, η σκλήρυνση των σπειραμάτων, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, η διάμεση ίνωση και η διήθηση των χώρων αυτών από φλεγμονώδη κύτταρα.

Γενικά μπορεί να ειπωθεί ότι σε οποιοδήποτε νεφρό με ΠΚΝΕ οι κύστεις διαφέρουν τόσο σε περιεχόμενο, όσο και στο είδος του επιθηλίου που τις επαλείφει (κυβοειδές, κυλινδρικό, πολύστιβο κ.ά.). Επίσης περιέχουν υγρό το οποίο διαφέρει σε χροιά, χημική σύνθεση, κυτταρικό περιεχόμενο κ.ά., ενώ η υδροστατική πίεση μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένες κύστεις, όχι όμως σε όλες.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους σχηματίζονται οι κύστεις, στους νεφρούς ασθενών που πάσχουν από ΠΚΝΕ, είναι πολλοί και διαφορετικοί και θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε γενετικούς και μη. Τρεις όμως είναι οι πλέον βασικοί: του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της έκκρισης και της ρύθμισης της εξωκυττάριας και θεμέλιας ουσίας, στην διαδικασία της κυστογένεσης, πιθανότατα εξ αιτίας μερικής και όχι πλήρους διαφοροποίησης. Πιο ειδικά, στην ΠΚΝΕ θεωρείται ότι τα κύτταρα των κύστεων συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται χωρίς να διακόπτεται ποτέ η διαφοροποίησή τους, ενώ και η μη φυσιολογική αντίδραση των επιθηλιακών αυτών κυττάρων στους αυξητικούς παράγοντες, όπως και η μη φυσιολογική εντόπιση της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ (που θα αναλυθεί παρακάτω), αποτελούν χαρακτηριστικά που ανευρίσκονται σε άωρα κύτταρα. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθούν τα δεδομένα που σχετίζονται με την παθογένεια δημιουργίας και αύξησης του μεγέθους των κύστεων στην ΠΚΝΕ.

3.1. ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΥΣΤΕΩΝ

Οντογενετική προέλευση: Μικροσκοπικές μελέτες σε τομές νεφρικών ιστών και καλλιέργειες κυττάρων έδειξαν ότι στην ΠΚΝΕ υπάρχει διάταση και αύξηση του μεγέθους των σωληναρίων και μάλιστα κάθε τμήματος του νεφρώνα, ενώ στο τελικό της στάδιο οι κύστες θεωρήθηκε αρχικά ότι προέρχονται από τα αθροιστικά σωληνάκια (*Baert 1978, Faraggiana και συν. 1985*). Ειδικότερα στα πρώιμα στάδια της νόσου οι κύστες βρέθηκε ότι έχουν χαρακτηριστικά των εγγύς σωληναρίων, του παχέος ανιόντος και του λεπτού σκέλους της αγκύλης του Henle, των άπω εσπειραμένων αλλά και των αθροιστικών σωληναρίων (*Faraggiana και συν. 1985, Silva και συν. 1993, Wilson και συν. 1994*). Με την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας προς το τελικό στάδιο, οι κύστες πλέον δεν έχουν μορφολογικά χαρακτηριστικά, από τα οποία θα μπορούσε κανείς να προσδιορίσει την προέλευσή τους.

Επιθήλιο κύστεων: Ένα χαρακτηριστικό των κύστεων που πρέπει να αναλυθεί είναι και το επιθήλιό τους. Έχει διαπιστωθεί ότι κάθε νεφρική κύστη καλύπτεται από μία στιβάδα κυττάρων, το οποίο στα αρχικά στάδια είναι κυλινδρικό, στα επόμενα κυβοειδές και τέλος καταλήγει σε αποπλατυσμένο. Σε μία μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, που αφορούσε σε 387 κύστες από 10 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι το 84% των επιθηλιακών κυττάρων ήταν απροσδιορίστου τύπου, το 11% ήταν τυπικά επιθήλια τμημάτων του νεφρώνα και το υπόλοιπο 5% ανήκε στον τύπο του υπερπλαστικού επιθηλίου. Σημειώνεται ότι όλα τα επιθηλιακά κύτταρα είναι πολωμένα, συνδέονται μεταξύ τους και βρίσκονται πάνω σε διαφορετικές βασικές μεμβράνες (αυτές είναι χαρακτηριστικά πεπαχυσμένες σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου), οι οποίες μπορούν και διατείνονται για να σχηματίσουν κυστικά μορφώματα (*Wilson και συν. 1986*). Ειδικά οι Nadasky και συν. διαπίστωσαν *in vivo*, σε 10 περιπτώσεις με ΠΚΝΕ, έντονο πολλαπλασιασμό των νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων, γεγονός που πρέπει να προηγείται του σχηματισμού των κύστεων, ο οποίος ωστόσο δεν είναι από μόνος του ικανός να οδηγήσει τελικά στην δημιουργία κύστεως (*Nadasky και συν. 1995*). Τα σωληνάκια τελικά αυξάνονται σε μέγεθος, έτσι ώστε από διάμετρο $20-40 \times 10^{-4}$ cm φθάνουν να έχουν διάμετρο αρκετών cm (αύξηση του αριθμού των κυττάρων κατά 1.000 φορές και διαμόρφωση διαμέτρου τουλάχιστον 4πλάσια της φυσιολογικής). Τελικά η διαδικασία σχηματισμού των κύστεων φαίνεται να θυμίζει αύξηση ενός καλοήθους όγκου, με την διαφορά ότι αυτές πληρούνται από υγρό και όχι από κύτταρα.

Διάμεσος χώρος: Η εξωκυττάρια ή θεμέλια ουσία που περιβάλλει τις κύ-

στεις αποτελείται από πρωτεϊνικά μόρια, όπως το κολλαγόνο τύπου I, II, III και IV, την ακτίνη, την λεπτίνη, την τεναςκίνη κ.ά., μέσα στην οποία υπάρχουν και οι ινοβλάστες. Σε φυσιολογικές συνθήκες η αλληλεπίδραση κυττάρων και θεμέλιας ουσίας είναι ουσιαστική στη διατήρηση φυσιολογικής μορφολογίας και πολικότητας των σωληναριακών κυττάρων (*Molitoris & Nelson 1990*). Διαταραχή των παραπάνω βιολογικών διεργασιών πιθανότατα ευθύνεται για την εμφάνιση σωληναριακών δυσμορφιών.

Στην ΠΚΝΕ διαπιστώνεται αύξηση και του διάμεσου χώρου, που οφείλεται σε πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, καθώς και αύξηση του ινώδους συνδετικού ιστού. Όσο μάλιστα εξελίσσεται προς το τελικό στάδιο ΧΝΑ η συμβολή της διάμεσης ίνωσης ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή. Όμως μία ακόμη μεταβολή συμβαίνει στο διάμεσο χώρο, η οποία ενώ είναι μη ειδική, ωστόσο έχει πολύ μεγάλη σημασία στην μη φυσιολογική εικόνα του. Τα μακροφάγα, τα οποία βασικά είναι φαγοκύτταρα, παράγουν ποικίλα ένζυμα (κολλαγενάσες, ελαστάσες), τα οποία πιθανότατα βλάπτουν το παρέγχυμα. Επιπλέον αυτά θα μπορούσαν θεωρητικά να βλάψουν την δομή και ακεραιότητα της βασικής μεμβράνης και να διευκολύνουν με τον τρόπο αυτό τον σχηματισμό των κύστεων (κάτω από συνθήκες αυξημένης σωληναριακής πίεσης ή μεταβολής της μεταφοράς των διαλυμένων μορίων) (*Kelly & Neilson 1990*).

Υγρό κύστεων: Η διάμετρος των κύστεων των νεφρών στην ΠΚΝΕ κυμαίνεται από λίγα mm μέχρι αρκετά cm, το υγρό τους περιεχόμενο είναι υδαρές έως ιξώδες, με όψη διαυγή έως σκούρου καφέ χρώματος (ενδεικτικό ενδοκυστικής αιμορραγίας). Το υγρό προέρχεται από το σπειραματικό διήθημα (περίπου το 50% των κύστεων διαμέτρου 1 mm έχει τουλάχιστον μία δίοδο επικοινωνίας με σωληνάκια, ενώ μόνο το 20% των κύστεων διαμέτρου 2 mm επικοινωνεί με σωληνάκια) (*Grantham και συν. 1987*), ωστόσο όσο αυξάνει το μέγεθός τους, διακόπτεται η επικοινωνία με το νεφρώνα από τον οποίο προέρχονται (κύστεις με διάμετρο >200 mm σε ποσοστό 70% δεν επικοινωνούν με το νεφρώνα τους). Μελέτες έδειξαν ότι στην ΠΚΝΕ ακόμη και μετά την διακοπή της επικοινωνίας των κύστεων με τους νεφρώνες από τους οποίους προέρχονται, αυτές συνεχίζουν να αυξάνουν σε μέγεθος με μηχανισμό έκκρισης υγρού.

Πέρα από όλα αυτά, υπογραμμίζεται ότι αν το επιθήλιο των κύστεων ήταν λειτουργικά φυσιολογικό, τα τοιχώματά τους θα έπρεπε να συμπέσουν, αφού το υγρό περιεχόμενό τους θα έπρεπε να απορροφηθεί διαμέσου της φυσιολογικής διεπιθηλιακής μεταφοράς του NaCl (παράλληλα με ύδωρ). Ωστόσο συμβαίνει το αντίθετο, δηλαδή η κύστη αυξάνει σε μέγεθος παρά το ότι

δεν επικοινωνεί με τον νεφρώνα της, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει καθαρή διεπιθηλιακή έκκριση υγρού, η οποία και ευθύνεται για την συνεχή συσσώρευσή του στο εσωτερικό της (*Grantham 1995*).

3.2. ΑΥΞΗΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΚΥΣΤΕΩΝ

3.2.1. Κυτταρική υπερπλασία

Αν η ύπαρξη έντονου κυτταρικού πολλαπλασιασμού αποτελεί ή όχι την προϋπόθεση για την αύξηση του μεγέθους των κύστεων, αποτέλεσε σημείο διαφωνίας (*Welling & Welling 1988*). Ωστόσο διαπιστώθηκε *in vivo*, σε νεφρούς ασθενών με ΠΚΝΕ, ότι υφίσταται κυτταρικός πολλαπλασιασμός του επιθηλίου των κύστεων (ενός κυττάρου ή μιας μικρής ομάδας τους), γεγονός που δεν διαπιστώνεται σε σωληναριακά κύτταρα φυσιολογικών νεφρών. Κάποιοι διατύπωσαν την άποψη ότι ο αυξημένος πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων πρέπει να προηγείται του σχηματισμού των κύστεων και ότι αυτός καθαυτός δεν αρκεί για να σχηματισθεί μία κύστη (*Nadasdy και συν. 1995*).

3.2.1.1. Μηχανισμοί κυτταρικής υπερπλασίας

3.2.1.1.1. Ογκογονίδια

Η έκφραση του ογκογονιδίου *c-myc* στους φυσιολογικούς νεφρούς ποντικών μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Αντίθετα το mRNA για το ογκογονίδιο αυτό διαπιστώθηκε σε κύστες με ΠΚΝΕ νωρίς, αλλά και στη συνέχεια με την πάροδο της ηλικίας (*Harding και συν. 1992*). Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η έκφραση του *c-myc* συνδέεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαδικασία κυστογένεσης.

Έχει ανακοινωθεί εκτροπή των ογκογονιδίων *c-myc*, *c-fos* και *c-Ki-ras* σε ποντικούς (*Calvet 1993*) και αξιολογή αύξηση της έκφρασης των *c-myc* στους νεφρούς ποντικών με πολυκυστική νόσο που μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα (*Cowley και συν. 1987*), όπως διαπίστωσαν και οι *Trudel και συν. (Trudel και συν. 1991)*. Αυτά υποδηλώνουν ότι πιθανά η έκφραση αυτή των *c-myc* σχετίζεται με την παθογένεια της ΠΚΝΕ. Το ογκογονίδιο *N-myc*, το οποίο εκφράζεται στα μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια φυσιολογικών νεφρών έχει διαπιστωθεί ότι εκφράζεται έντονα σε όλες τις κύστες ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΑ και ΠΚΝΕ (*Klingel και συν. 1992*).

Όσον αφορά στο ογκογονίδιο *c-erbB-2*, προσδιορίστηκε η έκφρασή του

σε κυστικές νεφρικές νόσους, σε νεφρικά νεοπλάσματα και νεφρούς τελικού σταδίου ΧΝΑ χωρίς κύστεις και διαπιστώθηκε υπερεκφραστικότητα σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις (περίπου πάνω από 40% των περιπτώσεων) (*Herrera 1991, Nakanishi και συν. 2001*). Η αυξημένη έκφραση του ογκογονιδίου αυτού πιθανά σχετίζεται με την ικανότητα πολλαπλασιασμού και αύξησης που διαπιστώνεται στις καταστάσεις αυτές, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για την γένεση καλοήθων ή κακοήθων καταστάσεων.

3.2.1.1.2. Αυξητικοί παράγοντες

Μελέτες που έγιναν ενισχύουν την υπόθεση ότι η γενετική διαταραχή στην ΠΚΝΕ προκαλεί στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα ένα σύνολο διαφοροποιήσεων. Κατά την νεφρογένεση ένας αριθμός αυξητικών παραγόντων διαπιστώθηκε ότι επηρεάζει τα διάφορα στάδια της διαφοροποίησης των θεϊκών πρωτεογλυκανών στη δημιουργία των νεφρών (*Lin και συν. 1990*). Η ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό στην διαδικασία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ο platelet derived growth factor (PDGF) και ο fibroblast growth factor (FGF) δρουν σαν παράγοντες ειδικό στην διέγερση της κυτταρικής διαίρεσης, ο epidermal growth factor (EGF) και ο insulin growth factor I και II (IGF-I και II) έχουν επίσης αντίστοιχες επιδράσεις σε διάφορες φάσεις της κυτταρικής διαίρεσης (*Pardee 1989*). Αξιοσημείωτο είναι ότι αυξητικοί παράγοντες (epidermal growth factor-EGF, platelet derived growth factor-PDGF, transforming growth factor-TGFβ και transforming growth factor-TGFα) διαπιστώθηκαν σε επιθήλια κύστεων από ΠΚΝΕ (*Klingel και συν. 1991, Wilson και συν. 1993*), όπως επίσης διαπιστώθηκε ότι υγρό από κύστεις ΠΚΝΕ είχε έντονη μιτογόνο δράση.

Όσον αφορά στον EGF αποτελεί πεπτίδιο που συνίσταται από 53 αμινοξέα και συντίθεται κυρίως από τα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle και των αθροιστικών σωληναρίων. Είναι προφανές ότι η δράση του είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία του νεφρού (παίζει ρόλο σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στην μεταβολική δραστηριότητα των νεφρικών κυττάρων και στην αιμοδυναμική των σπειραμάτων) (*Fisher και συν. 1989*), ενώ τα μειωμένα του επίπεδα πιθανότατα ενοχοποιούνται για τον σχηματισμό των κύστεων (εμποδίζεται η διαφοροποιητική επίδρασή του πάνω στα αθροιστικά σωληνάκια). Έτσι οι κατά θέσεις διαφορές στην συγκέντρωση του EGF πιθανά να προσδιορίζουν και την ειδική εντόπιση και κατανομή των κύστεων που σχηματίζονται στους νεφρούς (*Horikoshi και συν. 1991*). Φαίνεται τελικά ότι ο

EGF είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής στην διαδικασία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού που σχετίζεται με την αύξηση του μεγέθους των κύστεων (ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην διαφοροποίηση των νεφρικών κυττάρων, έτσι ώστε η μη έκφρασή του να συμβάλλει στην αναχαίτιση της διαφοροποίησης των κυττάρων που καλύπτουν το κυστικό αθροιστικό σωληνάριο) (*Wilson και συν. 1993, Du & Wilson 1994*). Εξ άλλου ο EGF διαπιστώθηκε ότι διεγείρει την μεταφορά του νατρίου στους ινοβλάστες, οπότε η μεταβολή των επιπέδων του ίσως αποτελεί αιτία για τον σχηματισμό των κύστεων (τόσο δι' αυξήσεως του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, όσο και δια της μεταφοράς του νατρίου) (*Moolenaar και συν. 1982*).

Ο EGF ανιχνεύθηκε στο υγρό κύστεων από ΠΚΝΕ και βρέθηκε σε μιτογόνο πυκνότητα (>1 ng/ml), με υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται σε κύστεις, τα επιθηλιακά κύτταρα των οποίων εμφάνιζαν την μεγαλύτερη μιτωτική δραστηριότητα, γεγονός που εκτός των άλλων δείχνει ότι αυτός εκκρίνεται από τα επιθήλια των κύστεων. Προσδιορίστηκαν ακόμη τα επίπεδα του EGF στα ούρα ασθενών με ΠΚΝΕ και ΧΝΑ και βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με αυτά ασθενών με ΠΚΝΕ χωρίς ΧΝΑ. Δηλαδή διαπιστώθηκε μείωση της παραγωγής του EGF με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (*Gesualdo και συν. 1995*), γεγονός που ίσως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση έναρξης της ΧΝΑ. Επίσης βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ουρίας και κρεατινίνης αφ' ενός και επιπέδων EGF υγρού κύστεων ασθενών με ΠΚΝΕ αφ' ετέρου (*Munemura και συν. 1994*).

Όσον αφορά στον TGF- β , είναι πεπτιδίο που συντίθεται και εκκρίνεται κυρίως από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην διαφοροποίηση (*Sporn & Roberts 1988*). Διαπιστώθηκε ότι διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και μπορεί να επηρεάσει την υπερτροφία των σωληναριακών κυττάρων (*Roberts και συν. 1986*). Σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων από κύστεις ασθενών με ΠΚΝΕ βρέθηκε ότι ο TGF- β απορυθμίζει την έκφραση του κολλαγόνου V, επίδραση που οφείλεται σε αύξηση της μεταγραφής της πρωτεΐνης. Αυτό ίσως παίζει κάποιον ρόλο στην παθογένεια σχηματισμού των κύστεων, αφού το πολυπεπτιδίο αυτό (κολλαγόνο V) υπερεκφράζεται στους νεφρούς (*Altieri και συν. 1995*). Όλα αυτά δείχνουν ότι πράγματι πρέπει να υπάρχει μία απ' ευθείας σχέση ανάμεσα στις διαταραχές της εξωκυττάριας ουσίας (θεμέλιας) και την κυστογένεση. Έτσι ο TGF- β και ο hepatocyte growth factor (HGF) είναι ικανοί να τροποποιήσουν την σύνθεση των πρωτεογλυκανών στα επιθηλιακά κύττα-

ρα των κύστεων της ΠΚΝΕ. Ειδικότερα ο HGF αυξάνει την σχετική αναλογία σύνθεσης των ηπαρικών θειικών (heparan sulphate) πρωτεογλυκανών και ο TGF- β αυξάνει την σχετική αναλογία της θειικής πρωτεογλυκάνης της χονδροϊτίνης.

3.2.1.1.3. Πολυκυστίνη

Η ΠΚΝΕ προκαλείται εξ αιτίας μετάλλαξης σε ένα από τα δύο γονίδια, της ΠΚΝΕ1 (16p13.3) και της ΠΚΝΕ2 (4q13-23). Το πρώτο γονίδιο ευθύνεται για την παραγωγή της πολυκυστίνης-1 (πρωτεΐνη MB 460 kda) και το δεύτερο της πολυκυστίνης-2 (πρωτεΐνη MB 110 kda). Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν διαφορετικό μέγεθος και δομή, ωστόσο έχουν και αντίστοιχα τμήματα (έχουν 50% ταυτότητα και 71% ομοιότητα) (Chen και συν. 1999) και πιθανά να αντιδρούν σαν μέρος του ίδιου συμπλέγματος.

Οι πολυκυστίνες φυσιολογικά αποτελούν αναπόσπαστα πρωτεϊνικά μόρια της μεμβράνης των κυττάρων. Παίζουν ρόλο κλειδί (πρωτεΐνη σινιάλου) στις αλληλεπιδράσεις κυττάρου με κύτταρο (προσκολλήσεις), κυττάρου με την θεμέλια ουσία, πρωτεΐνης με πρωτεΐνη, πρωτεΐνης με υδατάνθρακες στον εξωκυττάριο χώρο, όπως επίσης φαίνεται ότι φυσιολογικά παίζουν ρόλο και στην διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων (Ibraghimov-Beskronnaya και συν. 1997), έτσι ώστε, όταν αυτές δεν είναι λειτουργικές, τα κύτταρα δεν μπορούν να ωριμάσουν πλήρως. Επειδή ακόμη τα μηνύματα από κύτταρο σε κύτταρο και από κύτταρο σε θεμέλια ουσία ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την πολικότητα των κυττάρων, είναι πιθανό οι πολυκυστίνες να αλληλεπιδρούν με αυτά τα συμπλέγματα.

Μία διαταραχή λοιπόν που διαπιστώθηκε στην ΠΚΝΕ είναι και αυτή που σχετίζεται με την πολυκυστίνη-1, η οποία αποτελεί αναπόσπαστη πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης και η οποία έχει ένα μεγάλο εξωκυττάριο τμήμα (N-terminal, τελικό αμινικό) και ένα τελικό καρβοξυλικό (C-terminal), το οποίο καλύπτει την διπλή στιβάδα των λιπιδίων της 11 φορές. Δεν είναι βέβαια γνωστό το μήνυμα που μεταφέρει η πολυκυστίνη-1, ωστόσο είναι πιθανό να στοχεύει στην οδό της β -κατενίνης. Η τελευταία είναι η πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος, η οποία αποτελεί το κλειδί για την ρύθμιση της πολικότητας, του πολλαπλασιασμού και της μορφοποίησης των κυττάρων, στοιχεία που επηρεάζονται στην ΠΚΝΕ. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η πολυκυστίνη-1 αντιδρά με το σύμπλεγμα της κατενίνης (η οποία αποτελεί σύμπλεγμα με το μόριο προσκόλλησης που λέγεται E-κατχερίνη). Έτσι βρέθηκε ότι η παρουσία του καρβοξυλικού άκρου της πολυκυστίνης-1 προστατεύει την β -κατενίνη από την

αποδόμηση. Διαπιστώθηκε εξ άλλου έκφραση του *c-myc* (στόχος σαν την β-κατενίνη στις κύστεις, τόσο ανθρώπων, όσο και πειραματόζωων) (*van Adelsberg 2000*).

Η πολυκυστίνη-1 και 2 είναι φυσιολογικές πρωτεΐνες που εκφράζονται σε ποικίλους ιστούς, όπως και στους νεφρούς, αν και σ' αυτούς της ΠΚΝΕ δεν παράγονται, γεγονός που προδιαθέτει στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και την δημιουργία των κύστεων. Διαπιστώθηκε ότι το 80% των κύστεων από ΠΚΝΕ είχε έκφραση της πολυκυστίνης-1 (*Ong AC και συν. 1999*) και φαίνεται ότι αυτή πρέπει να παίζει ρόλο στην μορφογένεση (*van Adelsberg 1999*). Η ΠΚΝΕ θεωρείται ότι συμβαίνει εξ αιτίας μίας μετάλλαξης στο DNA που περιέχει την πληροφορία για την πολυκυστίνη, έτσι ώστε να παράγεται μία μη φυσιολογική πολυκυστίνη ή να μην παράγεται πολυκυστίνη. Έτσι ο σχηματισμός των κύστεων στην ΠΚΝΕ σχετίζεται με ένα σύνολο μεταβολών που συμβαίνουν στον εξωκυττάριο χώρο των νεφρών και άλλων οργάνων, οι οποίες άμεσα ή έμμεσα συνδέονται με την μετάλλαξη που συνέβη στο γονίδιο της πολυκυστίνης.

Ακόμη άσχετα με την φύση του αρχικού παθογενετικού μηχανισμού για την πρόκληση της ΠΚΝΕ, οι κύστεις συνοδεύονται και από μερική μη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων τους και από απορύθμιση του πολλαπλασιασμού τους. Χαρακτηρίζονται από έκφραση ενός εκκριτικού φαινοτύπου και μία διαταραχή στην αλληλεπίδραση κυττάρων-θεμέλιας ουσίας, που οδηγούν στην φλεγμονή του διαμέσου χώρου και στην συσσώρευση θεμέλιας ουσίας (*Torres 1998*).

Η πλέον κατανοητή νόσος όπου υπάρχει πολικότητα των κυττάρων είναι η ΠΚΝΕ. Η μη φυσιολογική πολικότητα των επιθηλιακών κυττάρων στην ΠΚΝΕ (λόγω απώλειας της λειτουργικότητας των υπεύθυνων πρωτεϊνών), δηλαδή η παρουσία της $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPάσης}$ στην ελεύθερη επιφάνειά τους (και όχι στην βασική όπως όφειλε να είναι), οδηγεί στην έκτοπη έκκριση νατρίου και παρέχει τον μηχανισμό δια του οποίου γίνεται η έκκριση υγρού στις κύστεις. Η έντονη έκφραση της πολυκυστίνης στα κύτταρα του επιθηλίου των κύστεων και τα χαμηλά επίπεδα στα μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια των φυσιολογικών νεφρών, δείχνουν ότι υπάρχει μία αδυναμία για μείωση της έκφρασης των γονιδίων που ευθύνονται για τους μηχανισμούς πολικότητας στην ΠΚΝΕ (*Wilson 1997*).

3.2.1.1.4. Μεταγραφικοί παράγοντες

Η ρύθμιση της μεταγραφής ενός γονιδίου ελέγχεται από πρωτεΐνες που