



## EDITORIAL

# *Poliquistosis renal autosómica dominante: mecanismos moleculares y nuevas posibilidades terapéuticas*

J. C. Rodríguez Pérez<sup>1,2</sup> y M. J. Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. <sup>2</sup>Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) se caracteriza por el incremento de volumen de los riñones debido a múltiples formaciones quísticas que aumentan progresivamente en tamaño y número. Es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, siendo responsable del 6% de los casos de enfermedad renal crónica (ERC V) en España. Su incidencia es de 1:600 a 1:1000 de los nacidos vivos. Entre las manifestaciones extrarrenales se incluyen los quistes en el hígado, páncreas, útero, vejiga, próstata, testículos, epidídimo y vesículas seminales<sup>1</sup>. Las manifestaciones no quísticas más importantes son los divertículos en el colon, aneurismas intracraneales y anomalías de las válvulas cardíacas, que se traducen en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La hipertensión arterial, hematuria y litiasis renal son complicaciones frecuentes. A todo ello se suma la ansiedad por la posibilidad de transmitir la enfermedad a los hijos.

La PQRAD está causada por mutaciones en los genes PKD1 y PKD2, localizados en los cromosomas 16 y 4, respectivamente, y que codifican las proteínas poliquistina-1 y 2. Durante años se ha especulado con la posibilidad de la implicación de un tercer gen como causa de la enfermedad, debido a la existencia de familias en las que no podía establecerse una asociación de la misma con PKD1 o PKD2, pero hasta la fecha no ha sido identificado. A pesar de que los individuos PKD1 y PKD2 presentan los mismos rasgos clínicos generales, existen diferencias en la progresión de la enfermedad y la mortalidad, siendo la enfermedad asociada a PKD1 la que comienza a manifestarse antes. Además, existe una gran variabilidad inter- e intrafamiliar en la presentación y la progresión de la enfermedad, tanto en la asociada a PKD1 como en la PKD2.

El diagnóstico de la PQRAD puede realizarse con facilidad mediante ecografía una vez que han aparecido los quistes. Sin embargo, el análisis molecular se hace necesario si se requiere un diagnóstico definitivo en una persona

menor de 30 años, como cuando se demanda consejo genético familiar. En estos casos, el análisis de ligamiento con marcadores de las regiones cromosómicas donde se encuentran los genes PKD1 y PKD2 es una opción útil, a pesar de sus limitaciones, como muestran los resultados del estudio genético de 30 familias con PQRAD de la provincia de Las Palmas que se presenta en este número de Nefrología<sup>2</sup>.

El conocimiento de los procesos moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad ha experimentado un avance notable desde la identificación de los genes que codifican las poliquistinas, a comienzo de la década de los 90<sup>3-5</sup>. A partir del análisis de sus dominios estructurales se dedujo la probable participación de ambas proteínas en la recepción y transducción de señales<sup>6</sup>, y se hipotetizó que podrían actuar de mediadoras en vías relacionadas con el fin del crecimiento celular durante el desarrollo embrionario de la nefrona. Durante mucho tiempo, las evidencias más concretas acerca de sus funciones y posibles ligandos se mostraron esquivas. La primera función biológica de las poliquistinas que ha podido constatarse está relacionada con una de las localizaciones celulares de estas moléculas (los cilios primarios de las células epiteliales renales) y un ligando (el flujo urinario) totalmente inesperados. Los primeros resultados apuntaron a que estas proteínas podrían ser las encargadas de transmitir a las células tubulares una señal de «stop» generada por el flujo urinario en el proceso normal de tubulogénesis<sup>7</sup>. En caso de que las poliquistinas estén alteradas por causa de un defecto genético, las células tubulares pueden iniciar un crecimiento aberrante que tiene como resultado la formación de quistes. Esto, además, explicaría otras características clínicas de la PQRAD, como los quistes en otras localizaciones, los divertículos de colon o las malformaciones vasculares. En los últimos años, multitud de estudios *in vitro* y en modelos animales han profundizado en los mecanismos moleculares de esta función de las poliquistinas, proporcionando pruebas acerca de aspectos como la forma en que ambas interactúan<sup>8</sup> o las vías de señalización concretas en las que participan<sup>9</sup>.

Paralelamente a los estudios sobre los mecanismos moleculares se están desarrollando líneas de investigación encaminadas a la identificación de los llamados genes modificadores: genes distintos a los de las poliquistinas que pudieran

**Correspondencia:** Dr. José Carlos Rodríguez Pérez  
Unidad de Investigación  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín  
Barranco de la Ballena, s/n  
35010 Las Palmas de Gran Canaria  
E-mail: jrodper@gobiernodecanarias.org

tener un efecto sobre el momento de comienzo, la gravedad, el tipo de síntomas o el grado de progresión de la enfermedad. Se cree que la gran variabilidad inter- e intrafamiliar de la PQRAD es consecuencia de una combinación de factores genéticos y ambientales. Los trabajos sobre los genes modificadores han comenzado a realizarse con la estrategia del gen candidato, esto es, seleccionando a genes con una implicación demostrada en procesos fisiológicos que se encuentran entre las características de la enfermedad poliquística, como la hipertensión o la disfunción endotelial. Es el caso del gen de la enzima convertidora de angiotensina o de la óxido nítrico sintasa endotelial. Los estudios realizados hasta la fecha han aportado resultados divergentes<sup>10,11</sup>, explicados en parte por los pequeños tamaños muestrales, mezclas poblacionales, etc. También se ha puesto de manifiesto la existencia de efectos modificadores de los propios genes de las poliquistinas. Los primeros datos se referían a que el tipo de mutación y su localización en el gen PKD1 se asociaban a diferencias en la progresión de la enfermedad renal<sup>12</sup>. Asimismo, se ha comprobado que, además de la mutación heredada, las células de los quistes pueden presentar otras de tipo somático, es decir, producidas en las propias células epiteliales renales en algún momento de la vida del individuo, tanto en el gen PKD1 como en el PKD2<sup>13</sup>. Los modelos animales están siendo una herramienta muy útil para aproximarse al estudio de los efectos que estas mutaciones somáticas y sus combinaciones pueden tener en la función de las poliquistinas y la progresión de la enfermedad poliquística<sup>14</sup>.

Actualmente, el diagnóstico precoz en individuos asintomáticos, mediante el análisis genético, tiene poca utilidad desde el punto de vista terapéutico debido a la falta de un tratamiento específico. La intervención preventiva sobre los portadores del haplotipo transmisor únicamente puede contemplar el control de la presión arterial y las recomendaciones dietéticas. Este panorama podría cambiar en el futuro si los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la enfermedad poliquística y del efecto de los factores modificadores llegan a traducirse en la identificación de nuevas dianas terapéuticas que abran la puerta al control de la progresión de la cystogénesis. Un ejemplo de esta nueva aproximación terapéutica es la administración de antagonistas del receptor de vasopresina-2, moléculas con acción acuarética que han mostrado su eficacia para reducir el volumen de los quistes y de los riñones en modelos de enfermedad poliquística en ratón<sup>15</sup>. Uno de estos fármacos va a ser probado en un ensayo clínico de fase III que se llevará a cabo en 1.500 pacientes con PQRAD de todo el mundo<sup>16</sup>. De confirmarse su eficacia y seguridad a largo plazo, este fármaco podría suponer un punto de inflexión en el manejo del paciente poliquístico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peces R, Venegas JL: Quistes de las vesículas seminales e infertilidad en la poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología* 25(1): 78-80, 2005.
2. Torres Galván MJ, Rodríguez Pérez JC, Hernández Socorro CR, Anabitarte A, Caballero A, Vázquez C y cols.: Diagnóstico molecular de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante en la Comunidad Autónoma de Canarias. *Nefrología* 26(6): 662-8, 2006.
3. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 78(4): 725, 1994.
4. Peters DJM, Spruit L, Saris JJ, Ravine D, Sandkuijl LA, Fossdal R y cols.: Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 5(4): 359-62, 1993.
5. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, Kenyon JB, Connolly CJ, Somlo S: Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 18(3): 467-72, 1993.
6. Wilson PD. Polycystin: new aspects of structure, function, and regulation. *J Am Soc Nephrol* 12(4): 834-45, 2001.
7. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X y cols.: Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 33(2): 129-37, 2003.
8. Chauvet V, Tian X, Husson H, Grimm DH, Wang T, Hiesberger T y cols.: Mechanical stimuli induce cleavage and nuclear translocation of the polycystin-1 C terminus. *J Clin Invest* 114(10): 1433-43, 2004.
9. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, Liu L, Qian F, Xu PN y cols. 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* 19; 109(2): 157-68, 2002.
10. Pereira TV, Nunes AC, Rudnicki M, Magistroni R, Albertazzi A, Pereira AC, Krieger JE: Influence of ACE I/D gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 21(11): 3155-63, 2006.
11. Devuyt O, Persu A, Vo-Cong MT: Autosomal dominant polycystic kidney disease: modifier genes and endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 18(11): 2211-5, 2003.
12. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millán JL, Zerres K y cols.: The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13(5): 1230-7, 2002.
13. Koptides M, Mean R, Demetriou K, Pierides A, Deltas CC. Genetic evidence for a trans-heterozygous model for cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 12; 9(3): 447-52, 2000.
14. Wu G, Tian X, Nishimura S, Markowitz GS, D'Agati V, Park JH y cols.: Trans-heterozygous Pkd1 and Pkd2 mutations modify expression of polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 1; 11(16): 1845-54, 2002.
15. Wang X, Gattone II V, Harris PC, Torres VE: Effectiveness of vasopresin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 16(4): 846-51, 2005.
16. Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): is there light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 21(7): 1752-7, 2006.