Der Nephrologe

Zeitschrift für Nephrologie und Hypertensiologie
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin | Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten

Elektronischer Sonderdruck für

B. Schermer

Ein Service von Springer Medizin

Nephrologe 2010 · 5:364–374 · DOI 10.1007/s11560-010-0419-0

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der privaten Homepage und Institutssite des Autors

B. Schermer · T. Benzing

Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese der ADPKD

www.DerNephrologe.de

Springer Medizin

Nephrologe 2010 · 5:364–374
DOI 10.1007/s11560-010-0419-0
Online publiziert: 10. Juli 2010
© Springer-Verlag 2010

Redaktion
R. P. Wüthrich, Zürich

B. Schermer · T. Benzing
Nephrologisches Forschungslabor, Klinik IV für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln

Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese der ADPKD

Zystische Nierenerkrankungen sind eine wichtige Ursache für ein dialysepflichtiges Nierenversagen. Die häufigste Form einer zystischen Nierenerkrankung im Erwachsenenalter ist die ADPKD, die mit einer Prävalenz von bis zu 1:1000 in Deutschland etwa 100.000 Patienten betrifft. Experimentelle Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass zystische Nierenerkrankungen mit einer Fehlfunktion der primären Zilien assoziiert sind. Diese haarartigen, wenige Mikrometer langen Zellorganellen ragen von der apikalen Zelloberfläche in das Tubuluslumen und empfangen wie Antennen Signale aus der Umgebung der Zelle; so regulieren sie zelluläre Programme wie die Ausbildung einer Zellpolarität oder die Proliferation. Derzeit werden neue Behandlungskonzepte der ADPKD erprobt, die auf dem besseren Verständnis der molekularen Pathogenese der ADPKD beruhen. Der vorliegende Beitrag gibt eine Übersicht über die Entwicklungen der molekularen ADPKD-Forschung in den letzten Jahren.

Die Entität polyzystische Nierenerkrankung

Polyzystische Nierenerkrankungen („polycystic kidney diseases", PKD) umfassen eine große Zahl monogenetischer Erkrankungen, in deren Verlauf es zur Entwicklung von Nierenzysten kommt. Diese Erkrankungen sind immer als Systemerkrankungen zu verstehen, befallen also stets beide Nieren, häufig auch andere Organe, und sind von sporadischen einfachen Nierenzysten abzugrenzen. Die Symptomatik der häufigsten Erkrankung aus diesem Formenkreis, der ADPKD, ist weitgehend auf die Niere, die Leber und das Gefäßsystem beschränkt.

Im Gegensatz hierzu zeigt die Gruppe der selteneren, autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbten Zystennierensyndrome klassische extrarenale Symptome wie Leberfibrose bei der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD), Erblindung durch Retinitis pigmentosa bei der Nephronophthise (NPH), gefäßreiche Tumoren beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) oder Angiomyolipome und Angiofibrome bei der tuberösen Sklerose (TSC). In den letzten Jahren wurden mit Hilfe der Positionsklonierung über 25 ursächliche Gene für diese Erkrankungen identifiziert (Übersicht in [1, 14, 40]). Im Gegensatz zu diesen syndromalen Formen der PKD zeigen die ADPKD und ARPKD eine niedrigere genetische, aber eine extrem hohe allelische Heterogenität. Sie werden also durch eine große Zahl unterschiedlicher Mutationen in nur wenigen Genen ausgelöst. Ein Faktor, der alle Formen der PKD verbindet, ist die Lokalisation der beteiligten Proteine im primären Zilium der Tubulusepithelzellen. Dieser Befund ist richtungweisend für das aktuelle Verständnis der Pathogenese von Zystennieren [8].

Genetik und Klinik der ADPKD

Die ADPKD wird typischerweise bei Erwachsenen diagnostiziert und ist mit einer Inzidenz von bis zu 1:1000 eine der häufigsten monogenen Erbkrankheiten überhaupt (Übersicht in [12]). Klinisch manifestiert sich die ADPKD oft im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Zu den Erstmanifestationen gehören die Hämaturie (50%), eine moderate Proteinurie (<1 g/d), die arterielle Hypertonie (30–60% der Patienten haben zu diesem Zeitpunkt noch eine normale GFR), rezidivierende Zysteninfektionen mit Abdominal-/Flankenschmerzen sowie eine mäßiggradige Polyurie, die sich für den Patienten sichtbar als Nykturie manifestiert. Die Progression der ADPKD zeigt interindividuell eine große Variabilität, beim einzelnen Patienten stellt sich der Verlauf, d. h. der Nierenfunktionsverlust, jedoch sehr konstant dar. Oft haben die Nieren eine Größe von mehr als 1000 ml erreicht, bevor es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommt. Liegt ein Nierenvolumen von >1500 ml vor, so ist mit einer durchschnittlichen Abnahme der GFR von etwa 4–5 ml/min/Jahr zu rechnen [10]. Das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz wird zu unterschiedlichen Zeiten erreicht, meist im Alter zwischen 50 und 60 Jahren.

Die Erkrankung ist durch die zunehmende Akkumulation flüssigkeitsgefüllter Zysten im Nierenparenchym gekennzeichnet. Diese Zysten sind mit einem einschichtigen Epithel ausgekleidet. Mit der Zeit kommt es zur fortschreitenden Vergrößerung der Zysten durch Hyperproliferation des Zystenepithels und Hypersekretion in das Zystenlumen. Dadurch wird das umliegende Nierengewebe komprimiert mit der Folge der Einschränkung der Nierenfunktion. Bei Beginn der Dialysepflichtigkeit sind die Nieren massiv vergrößert und komplett von Zysten durchsetzt, die von fibrotischen Arealen mit atrophischen Tubuli umgeben sind.

persönliches Exemplar für B. Schermer

Hier steht eine Anzeige.

Springer

persönliches Exemplar für B. Schermer

Allein in den USA leiden 4,4% aller Dialysepatienten an ADPKD, etwa 2200 Patienten kommen jährlich hinzu (United States Renal Data System, USRDS, 1999 Annual Report). Bemerkenswert ist die hohe phänotypische Variabilität von ADPKD, die von einzelnen Fällen mit massiv vergrößerten Nieren *in utero* bis hin zu älteren Patienten mit adäquater Nierenfunktion reicht [35]. Ebenso unterschiedlich ist das Auftreten von extrarenalen Manifestationen.

Bemerkenswert ist die hohe phänotypische Variabilität der ADPKD

Es ist wichtig zu verstehen, dass die ADPKD eine Systemerkrankung ist. Dies bedeutet, dass die Zystennierenerkrankung immer beide Nieren befällt und oft mit Zystenbildung in weiteren Organen, überwiegend in Leber und Pankreas, vergesellschaftet ist. Weitere extrarenale Manifestationen sind häufig diskret, wie Mitralklappenprolaps und -insuffizienz, Aortenklappenanomalien oder die gefürchteten intrakraniellen Aneurysmen, die zu Ruptur und häufig letaler Subarachnoidalblutung führen können. Diese gefürchtete Komplikation tritt familiär gehäuft auf, ist insgesamt betrachtet aber zum Glück eher selten.

Ausgelöst wird die ADPKD zu 85% durch Mutationen im Gen *PKD1*, in der Mehrzahl der übrigen Fälle durch *PKD2*-Mutationen. Für einige Fälle konnte weder eine Mutation in *PKD1* noch eine in *PKD2* festgestellt werden. Daher wird die Existenz eines dritten ursächlichen Gens, *PKD3*, vermutet, das allerdings bisher nicht identifiziert werden konnte. Patienten mit Mutationen in *PKD1* zeigen in der Regel einen schwereren Verlauf, bei dem es durchschnittlich 20 Jahre früher zur terminalen Niereninsuffizienz kommt als bei einer *PKD2*-Mutation [13]. Dies scheint daran zu liegen, dass sich zu einem frühen Zeitpunkt eine größere Zahl an Zysten bildet [11].

ADPKD-Proteine und genetische Mechanismen

Das Gen *PKD1* kodiert für Polycystin-1, ein aus 4303 Aminosäuren bestehendes integrales Membranprotein mit 11 transmembranären Domänen. Den größten Teil des Proteins bildet sein aminoterminaler extrazellulärer Anteil, der unter anderem 12 immunglobulinähnliche Domänen enthält und zahlreiche weitere Domänen beinhaltet, die eine Funktion als Rezeptor oder Adhäsionsprotein vermuten lassen. Die 197 Aminosäuren umfassende, zytoplasmatische Region am Carboxyterminus enthält eine Coiled-Coiled-Domäne, über die Polycystin-1 mit Polycystin-2, dem Genprodukt von *PKD2*, interagiert. Polycystin-2 hat mit seinen 6-Transmembrandomänen die charakteristische Struktur und Funktion eines Kationenkanals, es weist eine große Ähnlichkeit zu den letzten 6 Transmembrandomänen von Polycystin-1 auf. Beide Polycystine bilden gemeinsam eine Subfamilie der TRP („transient receptor potential channels")-Ionenkanäle [17].

Der extrazelluläre Anteil von Polycystin-1 enthält weiterhin eine GPS-Domäne, durch die das Protein in zwei Teile getrennt werden kann: ein N-terminales Fragment (150 kD) und ein C-terminales Fragment, die aber nichtkovalent miteinander verbunden bleiben. Dies dient eventuell der Aktivierung des Proteins [45]. In der Maus ist sowohl geschnittenes als auch nichtgeschnittenes Polycystin-1 nachweisbar. Der Knockout von PKD1 in Mäusen führt zu einem embryonal letalen Phänotyp [24]. Neben Zysten in Nieren und Pankreas haben die Mäuse schwere vaskuläre, kardiale und skelettale Defekte. Knockin-Mäuse allerdings, die ein mutiertes Polycystin-1 exprimieren, das nicht mehr geschnitten werden kann, überleben durchschnittlich 28 Tage und haben stark vergrößerte zystische Nieren [49]. Weitere Mausmodelle zeigen überraschenderweise, dass auch die Überexpression von sowohl Polycystin-1 [39] als auch Polycystin-2 [4, 28] zur Entwicklung einer polyzystischen Nierenerkrankung führen. Gleiches gilt für Mausmodelle mit einem hypomorphen Allel für Polycystin-1, in denen weniger als 20% des normalen Polycystin-1 exprimiert werden [15]. Aus diesen Modellen kann man schließen, dass multiple genetische Mechanismen, die zu einem Ungleichgewicht in der Expression der Polycystine führen und so deren Funktion beeinflussen, zur Entwicklung einer PKD beitragen können.

Weitere Mausmodelle konnten zeigen, dass neben der quantitativen Balance der Polycystinexpression auch die zeitliche Regulation von großer Bedeutung ist. Dazu wurden konditionelle Knockout-Mäuse entwickelt, bei denen der Verlust von *Pkd1* oder *Kif3a* zur Entwicklung einer zystischen Nierenerkrankung führt [29, 32]. Die Inaktivierung von *Pkd1* vor dem 13. Lebenstag oder von *Kif3a* bei neugeborenen Tieren führt zur Entwicklung einer schweren PKD innerhalb weniger Wochen, wohingegen die Inaktivierung von *Pkd1* nach Tag 13 bzw. von *Kif3a* nach Tag 10 zu einer wesentlich langsameren Entstehung der PKD führt. Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass *Pkd1* und *Kif3a* in adulten Nieren die Aufgabe haben, die tubuläre Struktur zu erhalten, dass die initiale Zystenbildung in jedem Alter erfolgen kann und dass der Verlust von *Pkd1* oder *Kif3a* vor dem Abschluss der Nierenentwicklung wesentlich schneller zur Zystenbildung führt als in der reifen Niere. Der schnelle und massive Verlust von *Pkd1* oder *Kif3a* in diesen Mausmodellen ist aber nur bedingt vergleichbar mit dem Beginn der Zystenentwicklung bei ADPKD, sodass man diese Mausmodelle nicht als perfekte Krankheitsmodelle betrachten darf. Ebenso steht die Erkrankung bei den Knockout-Mäusen für *Pkd1* im Widerspruch zur menschlichen Erkrankung, denn nur die homozygoten Knockout-Tiere erkranken [24], nicht aber die heterozygoten. Bei Letzteren bilden sich lediglich im Alter einige Zysten, die überwiegend in der Leber zu finden sind [23]. Dieser Unterschied zur menschlichen Erkrankung, die als autosomal-dominante Erkrankung durch lediglich ein mutiertes Allel übertragen wird, wird gegenwärtig durch die Zwei-Hit-Theorie erklärt [34, 43, 46]. Danach wird, ähnlich wie bei Tumorsuppressorgenen, zunächst eine Keimbahnmutation von einem Elternteil geerbt. Nur diejenigen tubulären Zellen, bei denen eine zweite, somatische Mutation auftritt, haben das Potenzial zur Zystenbildung. Diese Theorie erklärt auch, warum es nur bei etwa 1% aller Nephrone zum Auftreten von Zysten kommt. Doch Mausmodelle, in denen eine niedrigere Expression von

persönliches Exemplar für B. Schermer

Polycystin-1 bereits zu Zystennieren führt [15, 19], und der Befund, dass es in Polycystin-2-heterozygoten Knockout-Tieren zu einer gesteigerten Proliferation des Tubulusepithels kommt [5], lassen vermuten, dass daneben weitere Mechanismen zur Zystenentstehung beitragen. Die Befunde der klassischen Knockout-Tiere zeigen außerdem, dass *PKD1* und *PKD2* für die Differenzierung der Nephrone in der zweiten Embryonalhälfte von funktioneller Bedeutung sind, nicht hingegen für die initiale Nierenanlage.

Zur Funktion von Polycystin-1 wurden darüber hinaus in den letzten Jahren zwei Modelle beschrieben, bei denen der kurze zytoplasmatische Anteil von Polycystin-1 proteolytisch geschnitten wird und ähnlich wie beim Notch-Signalweg in den Zellkern lokalisiert ist. Beim ersten Modell kommt es vermehrt zur Abspaltung eines 112 Aminosäuren langen Fragments, wenn der Urinfluss im Tubulus unterbrochen und damit das primäre Zilium auf den Epithelzellen nicht mehr mechanisch stimuliert wird. Dieses Fragment aktiviert STAT6 („signal transducer and activator of transcription 6")-abhängige Transkription im Zellkern [22]. Das zweite Modell beschreibt die durch das Abknicken von Zilien ausgelöste proteolytische Abspaltung des gesamten zytoplasmatischen Teils von Polycystin-1, der dann im Zellkern an das Wnt-Effektormolekül β-Catenin bindet und so den kanonischen Wnt-Signalweg inhibiert [18]. Beide Modelle verbinden also die Signalübertragung durch geschnittene Polycystin-1-Fragmente mit den primären Zilien der Epithelzellen.

ADPKD – eine Ziliopathie

Zilien sind wenige Mikrometer lange, haarartige Organellen, die von der Oberfläche fast aller Säugerzellen ausgehen. Nach ihrem Stützskelett aus Mikrotubuli unterscheidet man zwischen 9+2 (meist motilen) und 9+0 (primären, meist immotilen) Zilien. Motile Zilien findet man als Bündel von mehreren hundert Organellen auf der Oberfläche zahlreicher spezialisierter Epithelien, welche etwa die Atemwege, Teile des Genitaltraktes oder der Ventrikel auskleiden. Die Funktion motiler Zilien besteht darin, Flüssig-

Zusammenfassung · Abstract

Nephrologe 2010 · 5:364–374 DOI 10.1007/s11560-010-0419-0
© Springer-Verlag 2010

B. Schermer · T. Benzing

Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese der ADPKD

Zusammenfassung

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine der häufigsten hereditären Erkrankungen überhaupt. Mit einer Prävalenz von bis 1:1000 leiden weltweit über 5 Mio. Menschen an ADPKD, in Deutschland wird die Zahl der Patienten auf knapp 100.000 geschätzt. Im Verlauf dieser immer beide Nieren befallenden Systemerkrankung wird das funktionale Nierengewebe durch Zysten ersetzt, wodurch es zu einem voranschreitenden Verlust der Nierenfunktion bis hin zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz kommt. Neuere Studien legen nahe, dass es sich bei der ADPKD, wie auch bei allen anderen zystischen Nierenerkrankungen, um Ziliopathien handelt – Erkrankungen also, die durch funktionelle Störungen der primären Zilien verursacht werden. In der Niere trägt fast jede Tubulusepithelzelle an ihrer apikalen Seite ein Zilium, eine härchenartige Organelle, die wie eine Antenne in das Lumen des Nierentubulus hineinragt. Es konnte gezeigt werden, dass diese Zilien wichtige sensorische und regulatorische Funktionen wahrnehmen. Einblicke in die Funktion der Zilien und die molekulare Pathogenese der ADPKD sind von zentralem Interesse, da auf diesen Erkenntnissen bereits mehrere klinische Studien aufbauen, die mögliche Behandlungskonzepte der ansonsten unbeeinflussbar progredient verlaufenden Erkrankung im Blick haben.

Schlüsselwörter

ADPKD · Zysten · Polyzystische Nierenerkrankung · Zilium · Ziliopathie

Current findings on the pathogenesis of ADPKD

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is one of the most frequent hereditary diseases. With a prevalence of up to 1:1000 approximately 5 million patients worldwide suffer from ADPKD, corresponding to about 100,000 patients in Germany. As a systemic disease ADPKD always affects both kidneys. During the course of the disease functional kidney tissue is replaced by liquid-filled cysts leading to a progressive loss of kidney function and end-stage renal disease at a median age of 50 to 60 years. Recent studies identified the primary cilium, an antenna-like structure projecting from the apical surface of almost all kidney epithelial cells, as the central organelle in the pathogenesis of ADPKD. The primary cilium is now recognized as an important sensory organelle that receives signals from the environment and regulates cellular programs. A detailed understanding of ciliary function and the molecular pathogenesis of ADPKD is of special interest. Based on this knowledge, novel therapeutic concepts for the treatment of this otherwise progressive disease are currently under development.

Keywords

ADPKD · Cysts · Polycystic kidney disease · Cilium · Ciliopathy

persönliches Exemplar für B. Schermer

Hier steht eine Anzeige.

Springer

persönliches Exemplar für B. Schermer

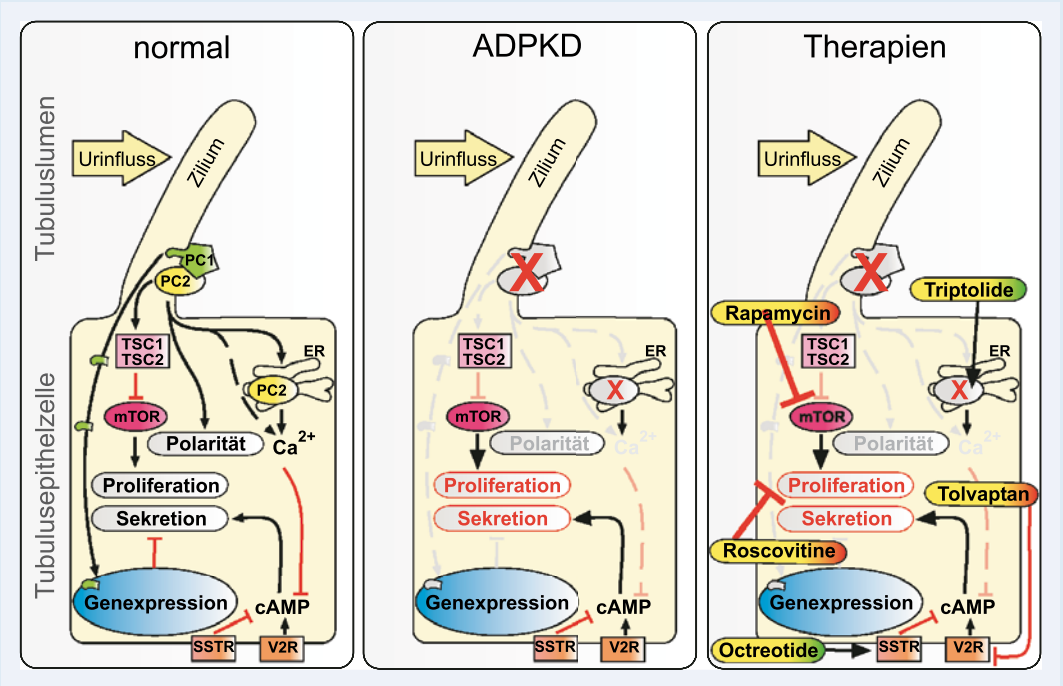

Abb. 1 ▲ Polycystine, Zilien und Mechanosensation in der Niere. *Links*: Situation in der gesunden Nierenepithelzelle: Polycystin-1 und Polycystin-2 inhibieren den mTOR-Signalweg und damit die Zellproliferation. Vorbeifließender Urin knickt das Zilium an der Zelloberfläche ab. Dies bewirkt über ein Kalziumsignal eine Reduktion von cAMP und damit eine verminderte Flüssigkeitssekretion in das Tubuluslumen und fördert gleichzeitig die Entwicklung einer planaren Zellpolarität. Zusätzlich reguliert der abgetrennte zytoplasmatische Anteil von Polycystin-1 direkt die Genexpression im Zellkern. *Mitte*: ADPKD. Fehlt, wie bei der ADPKD, eines der Polycystine, kommt es zu einer gesteigerten Proliferation, da mTOR nicht mehr inhibiert wird. Weiter resultieren eine Hypersekretion durch erhöhte cAMP-Spiegel, Defekte der planaren Zellpolarität und damit der Zellorientierung. Hyperproliferation, Hypersekretion und der Verlust der Polarität sind entscheidende Faktoren bei der Entstehung von Zysten. *Rechts*: Angriffspunkte neuer Therapieansätze: Der Vasopressin-Rezeptorantagonist Tolvaptan und langwirksame Somatostatinderivate, wie Octreotid, können die cAMP-Erhöhung korrigieren, greifen also auf der Ebene der Hypersekretion ein. Inhibitoren von mTOR und Inhibitoren des Zellzyklus (Roscovitin) zielen auf die Hyperproliferation. Triptolid, eine Substanz aus der traditionellen chinesischen Medizin, wurde als Aktivator von Polycystin-2 identifiziert und führt zu einer Verstärkung des Kalziumsignals. (*PC1* Polycystin-1; *PC2* Polycystin-2; *ER* endoplasmatisches Retikulum; *SSTR* Somatostatinrezeptor; *V2R* Vasopressin-2-Rezeptor; *mTOR* "mammalian target of rapamycin"; *TSC1/2* Tuberöse-Sklerose-Protein 1/2).

keiten oder Keimzellen fortzubewegen. Die meisten primären Zilien sind hingegen unbeweglich, so auch die Zilien in der Niere, die mit ihrem Basalkörper an der apikalen Oberfläche der Tubuluszellen verankert sind und in das Tubuluslumen hineinragen. Diese antennenartigen Organellen wurden in der Niere erstmals im Jahr 1898 beschrieben und galten lange als funktionslose evolutionäre Residuen [44]. Dies änderte sich, als im Jahr 1999 erkannt wurde, dass die Homologe von *PKD1* und *PKD2* im Fadenwurm *C. elegans* in zilientragenden Neuronen lokalisiert sind. Dort sind die Polycystine (LOV-1 und PKD-2) für das korrekte Paarungsverhalten der Männchen erforderlich [2]. Kurze Zeit später zeigte sich eine weitere Verbindung von polyzystischen Nieren und Zilien bei der Analyse der Orpk („Oak Ridge polycystic kidney mouse)-Maus, die eine zystische Nierenerkrankung hat, welche häufig mit der menschlichen ARPKD verglichen wurde. Es wurde gezeigt, dass für die Erkrankung eine Mutation im *Tg737*-Gen verantwortlich ist [25, 48], dessen Homolog in der Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* das Gen *IFT88* ist [31]. *IFT88* kodiert für ein intraflagelläres Transportprotein, das essenziell ist für die Ausbildung von Flagellen, beweglichen Zilien, in der Alge.

Diese Arbeiten waren Ausgangspunkt für die Entwicklung der *ziliären Hypothese*, die besagt, dass alle Proteine, deren Mutation oder Verlust zu zystischen Nieren führt, im Zilium lokalisiert sind oder eine Funktion bei der ziliären Signalübertragung haben. Danach könnten Störungen dieser Organelle eine gemeinsame zellbiologische Ursache für die Entwicklung von zystischen Nierenerkrankungen darstellen [30]. Die ziliäre Hypothese wird weiter dadurch untermauert, dass die Mutation von Genen, die essenziell für die Ziliogenese sind, zu zystischen Nierenerkrankungen führen [6, 21]. Der ziliären Hypothese folgend gelten polyzystische Nierenerkrankungen, sowohl die ADPKD als auch alle rezessiven Formen, derzeit als Ziliopathien – also als Erkrankungen, die mit einer Dysfunktion des primären Ziliums assoziiert sind. Studien der letzten Jahre zeigen allerdings, dass nahezu alle beteiligten Proteine auch am Basalkörper des Ziliums, an den Zentrosomen und an den Polen der Teilungsspindel zu finden sind. Dies könnte in der Zukunft eine Ausweitung der ziliären Hypothese auf weitere Organellen zur Folge haben.

persönliches Exemplar für B. Schermer

Auf jeden Fall wird durch die ziliäre Hypothese das Erscheinungsbild der Zystennierenerkrankung als Systemerkrankung erklärt.

Ziliendefekte im Auge bedeuten retinale Degeneration wie bei NPH, Ziliendefekte im Gallenwegsepithel Leberfibrose wie bei ARPKD und Ziliendefekte im Pankreasgang Pankreaszysten wie bei ADPKD.

Zilien und Mechanosensation in der Niere

Primäre Zilien sind in erster Linie sensorische Organellen, die der Zelle Informationen aus dem umliegenden zellulären Mikromilieu liefern. Dabei können Zilien offensichtlich unterschiedliche Reize wahrnehmen, ihre Funktionen reichen von Mechanosensation über Chemosensation bis hin zu einer direkten Kontrolle des Zellzyklus. Mit Blick auf die Pathogenese von Zysten ist derzeit der Aspekt der Mechanosensation am klarsten fassbar (**Abb. 1**). Es konnte gezeigt werden, dass das direkte mechanische Abknicken des Ziliums auf Nierenepithelzellen zu einem Kalziumeinstrom in die Zelle führt [33]. Der gleiche Effekt zeigt sich, wenn Zilien durch Flüssigkeitsfluss über Zellen hinweg mechanisch gereizt werden. Ein dadurch ausgelöstes Kalziumsignal entsteht in Polycystin-1-defizienten Zellen nicht [26]. In gesunden Tubuluszellen knickt also der vorbeifließende Urin das Zilium ab und bewirkt über Polycystin-1 einen Anstieg des intrazellulären Kalziums. Dieses Kalziumsignal führt in der Tubuluszelle zur Inhibition des kanonischen Wnt-Signalwegs, der für die Proliferation in der Nierenentwicklung entscheidend und bei PKD übersteigert aktiviert ist [21]. Ebenso resultiert daraus eine Aktivierung des nicht kanonischen Wnt-Signalweg, der wiederum für die Entwicklung einer planaren Zellpolarität und damit für das Erreichen eines höheren Differenzierungsgrades wichtig ist [38].

Planare Zellpolarität und ADPKD

Planare Zellpolarität ist eine räumliche Organisation von Zellen senkrecht zur apikobasalen Zellpolarität, die also die Rechts-links-, Proximal-distal-Symmetrie betrifft. Fischer et al. [7] konnten 2006 eine Assoziation zwischen Störungen der planaren Polarität und PKD nachweisen. Sie untersuchten die Orientierung der Teilungsspindel in der PCK-Ratte, einem Tiermodell für ARPKD, und in Mäusen mit einer nierenspezifischen Gendeletion von HNF-1β, einem Transkriptionsfaktor, der für die Expression von *PKD*-Genen, u. a. von *Pkd2* und *Pkhd1*, essenziell ist. Sie konnten zeigen, dass in Wildtyptieren die Zellteilung der Tubulusepithelzellen einer Achse folgt, die weitgehend der Longitudinalachse des Nierentubulus entspricht. Somit führt die Zellteilung zu einer Verlängerung des Tubulus ohne Auswirkung auf den Durchmesser. Im Gegensatz dazu war in präzystischen Tubuli die Teilungsachse der Zellen randomisiert, mit der Folge der Dilatation des Tubulus und der Bildung von Zysten. Diese Daten werden unterstützt durch eine Studie an Knockout-Mäusen für *Fat4* [36], dem Maushomolog für das Fat-Protein aus der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. *Fat4*-Knockout-Tiere haben klassische Störungen der planaren Zellpolarität, etwa eine gestörte Orientierung der Stereozilien im Innenohr oder Neuralrohrdefekte. Darüber hinaus zeigen die Tiere ebenfalls eine randomisierte Teilungsachse der Zellen im Nierentubulus und entwickeln eine zystische Nierenerkrankung. Dass die Störungen dieser Vorgänge im Falle der PKD von Zilien abhängen, wurde weiterhin durch Arbeiten an nierenspezifischen *Kif3a* und *Ift20* Knockout-Mäusen bestätigt [16, 29]. Beiden Mausmodellen fehlen essenzielle Proteine für die Ziliogenese, beide zeigen missorientierte Teilungsspindeln im Nierentubulus und polyzystische Nieren. In einer 2010 veröffentlichten Studie wurde weiterhin untersucht, ob auch die Orientierung der Zellteilungsachsen in ADPKD- und ARPKD-Mausmodellen verändert ist [27]. Dabei zeigte sich überraschend, dass sich in *Pkd1*- und *Pkd2*-Knockout-Tieren die Teilungsachsen in präzystischen Tubuli wie in Wildtyptieren am Tubulusverlauf orientierten. Erst in bereits dilatierten Tubuli verloren die Epithelzellen in PKD-Knockout-Tieren die Orientierung. Somit scheint – im Gegensatz zur ARPKD – bei der ADPKD der Verlust der planaren Zellpolarität nicht der initiale Auslöser der Zystenbildung, sondern ein Faktor bei der weiteren Entwicklung der Zysten zu sein.

Polycystine und die Regulation des Zellzyklus und der Proliferation

Eine der auffälligsten Veränderungen bei der ADPKD ist die gesteigerte Zellproliferation, die sich in den massiv vergrößerten Nieren widerspiegelt. Daher wurde bereits früh wurde vermutet, das Polycystine direkten Einfluss auf den Zellzyklus haben könnten. Dies wurde zunächst in kultivierten Zellen untersucht. In Studien zu Polycystin-1 führte die Überexpression von Polycystin-1 zu einem Zellzyklusarrest in der Go-Phase [3]. Zellen mit mutiertem Polycystin-1 zeigten hingegen einen gesteigerten Eintritt in die S-Phase [20]. Polycystin-1 scheint also den Zellzyklus negativ zu regulieren und so antiproliferativ zu wirken. In der jüngeren Vergangenheit gelang es, einige kritische Signalwege zu identifizieren, die offenbar für die gesteigert Proliferation des Zystenepithels verantwortlich sind. Das Zystenepithel der Maus wie auch des Patienten zeigt beispielsweise eine massive Aktivierung des mTOR-Signalwegs [37]. mTOR ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, ein zentraler Regulator des Zellwachstum, der metabolischen Aktivität und der Proliferation (Übersicht in [47]). Die mTOR-Kinase ist Teil zweier Multiproteinkomplexe, mTORC1 und -2. mTORC1 wird durch den TSC1/TSC2-Komplex gehemmt. TSC1- oder TSC2-Mutationen führen zur tuberösen Sklerose, die vor allem bei TSC2-Mutationen mit polyzystischen Nierenveränderungen einhergeht. Aktuelle Daten zeigen nun, dass Polycystin-1 mit mTOR und Tuberin, dem Produkt des *TSC2*-Gens, interagiert.

mTOR-Kinaseinhibitoren, wie Sirolimus oder Everolimus, werden schon lange in der Immunsuppression nach Transplantationen eingesetzt. So lag es nahe zu prüfen, ob diese Medikamente einen günstigen Einfluss auf die Progression der ADPKD haben. Daher wurde retrospektiv in ADPKD-Patienten nach Transplantation die Größe der verbliebenen Zystennieren untersucht. Diese waren deutlich kleiner, wenn die Patienten mit Rapa-

persönliches Exemplar für B. Schermer

Hier steht eine Anzeige.

Springer

persönliches Exemplar für B. Schermer

mycin/Sirolimus behandelt worden waren [37]. Dies war der erste Hinweis darauf, dass mTOR-Inhibition tatsächlich antiproliferativ auf ADPKD-Nieren wirkt. Die Behandlung mit Rapamycin/Sirolimus im PKD-Mausmodell [37] und in einem PKD-Rattenmodell [42] führte zu einem deutlichen Rückgang der Zystenentwicklung. Aktuell überprüfen mehrere klinische Studien den Einsatz von mTOR-Inhibitoren in der ADPKD-Therapie.

Weiterhin ist schon seit vielen Jahren bekannt, dass das Zystenepithel exzessiv Flüssigkeit sezerniert. Diese Sekretion wird durch Bestandteile der Zystenflüssigkeit über eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration stimuliert. Interessanterweise ist eine Komponente der Zystenflüssigkeit in Nierenzysten das antidiuretische Hormon ADH, das über den Vasopressin-2-Rezeptor zur cAMP-Erhöhung beitragen kann. cAMP scheint außerdem die Proliferation der Zystenzellen zu stimulieren. Es konnte gezeigt werden, dass Vasopressin-2-Rezeptor-Antagonisten das Zystenwachstum in verschiedenen Tiermodellen hemmen und die Nierenfunktion günstig beeinflussen können [9, 41]. Auch hier laufen derzeit klinische Studien, deren Ergebnisse Patienten mit ADPKD möglicherweise zum ersten Mal eine mögliche Chance zur Progressionshemmung der ansonsten progredient verlaufenden Erkrankung zur Verfügung stellen werden. Doch ob die Nierenfunktion vom Einsatz der Substanzen profitiert, wie lange behandelt werden sollte und welche Patienten geeignete Kandidaten für eine mögliche frühe Therapie sind, muss in folgenden Studien sicherlich noch geklärt werden.

Fazit für die Praxis

Die ADPKD und alle genetischen Syndrome, die mit polyzystischen Nieren vergesellschaftet sind (Nephronophthise, Bardet-Biedl-Syndrom etc.), gelten als Ziliopathien, Erkrankungen also, bei denen ursächlich eine Störung des primären Ziliums vermutet wird. Da Zilien sich auf beinahe allen Zellen des menschlichen Körpers finden, kann dieses Konzept auch die meisten extrarenalen Manifestationen dieser Erkrankungen erklären. Noch gibt es keine Therapie, die den progredienten Verlauf der Erkrankungen beeinflussen kann. Erste klinische Studien, die auf den Ergebnissen der experimentellen Arbeiten zur ADPKD beruhen, untersuchen u. a. die Bedeutung von mTOR-Inhibitoren oder V_2-Rezeptorantagonisten für die Therapie der ADPKD.

Korrespondenzadresse

PD Dr. B. Schermer

Nephrologisches Forschungslabor, Klinik IV für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
bernhard.schermer@uk-koeln.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N (2006) The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. Annu Rev Genomics Hum Genet 7:125–148
2. Barr MM, Sternberg PW (1999) A polycystic kidney-disease gene homologue required for male mating behaviour in C. elegans. Nature 401:386–389
3. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A et al (2002) 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 109:157–168
4. Burtey S, Riera M, Ribe E et al (2008) Overexpression of PKD2 in the mouse is associated with renal tubulopathy. Nephrol Dial Transplant 23:1157–1165
5. Chang MY, Parker E, Ibrahim S et al (2006) Haploinsufficiency of Pkd2 is associated with increased tubular cell proliferation and interstitial fibrosis in two murine Pkd2 models. Nephrol Dial Transplant 21:2078–2084
6. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC et al (2007) Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. Curr Biol 17:1586–1594
7. Fischer E, Legue E, Doyen A et al (2006) Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. Nat Genet 38:21–23
8. Fliegauf M, Benzing T, Omran H (2007) When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. Nat Rev Mol Cell Biol 8:880–893
9. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE (2003) Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. Nat Med 9:1323–1326
10. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE (2006) Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 1:148–157
11. Harris PC, Bae KT, Rossetti S et al (2006) Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 17:3013–3019
12. Harris PC, Torres VE (2009) Polycystic kidney disease. Annu Rev Med 60:321–337
13. Hateboer N, Dijk MA v, Bogdanova N et al (1999) Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 study group. Lancet 353:103–107
14. Hildebrandt F, Zhou W (2007) Nephronophthisis-associated ciliopathies. J Am Soc Nephrol 18:1855–1871
15. Jiang ST, Chiou YY, Wang E et al (2006) Defining a link with autosomal-dominant polycystic kidney disease in mice with congenitally low expression of Pkd1. Am J Pathol 168:205–220
16. Jonassen JA, San Agustin J, Follit JA, Pazour GJ (2008) Deletion of IFT20 in the mouse kidney causes misorientation of the mitotic spindle and cystic kidney disease. J Cell Biol 183:377–384
17. Kottgen M (2007) TRPP2 and autosomal dominant polycystic kidney disease. Biochim Biophys Acta 1772:836–850
18. Lal M, Song X, Pluznick JL et al (2008) Polycystin-1 C-terminal tail associates with beta-catenin and inhibits canonical Wnt signaling. Hum Mol Genet 17:3105–3117
19. Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ et al (2004) Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. Hum Mol Genet 13:3069–3077
20. Li X, Luo Y, Starremans PG et al (2005) Polycystin-1 and polycystin-2 regulate the cell cycle through the helix-loop-helix inhibitor Id2. Nat Cell Biol 7:1202–1212
21. Lin F, Hiesberger T, Cordes K et al (2003) Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. Proc Natl Acad Sci U S A 100:5286–5291
22. Low SH, Vasanth S, Larson CH et al (2006) Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. Dev Cell 10:57–69
23. Lu W, Fan X, Basora N et al (1999) Late onset of renal and hepatic cysts in Pkd1-targeted heterozygotes. Nat Genet 21:160–161
24. Lu W, Peissel B, Babakhanlou H et al (1997) Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targetted Pkd1 mutation. Nat Genet 17:179–181
25. Murcia NS, Richards WG, Yoder BK et al (2000) The Oak Ridge Polycystic Kidney (orpk) disease gene is required for left-right axis determination. Development 127:2347–2355
26. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y et al (2003) Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. Nat Genet 33:129–137
27. Nishio S, Tian X, Gallagher AR et al (2010) Loss of oriented cell division does not initiate cyst formation. J Am Soc Nephrol 21:295–302
28. Park EY, Sung YH, Yang MH et al (2009) Cyst formation in kidney via B-Raf signaling in the PKD2 transgenic mice. J Biol Chem 284:7214–7222
29. Patel V, Li L, Cobo-Stark P et al (2008) Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia. Hum Mol Genet 17:1578–1590
30. Pazour GJ (2004) Intraflagellar transport and cilia-dependent renal disease: the ciliary hypothesis of polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 15:2528–2536
31. Pazour GJ, Dickert BL, Vucica Y et al (2000) Chlamydomonas IFT88 and its mouse homologue, polycystic kidney disease gene tg737, are required for assembly of cilia and flagella. J Cell Biol 151:709–718

persönliches Exemplar für B. Schermer

32. Piontek K, Menezes LF, Garcia-Gonzalez MA et al (2007) A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. Nat Med 13:1490–1495
33. Praetorius HA, Spring KR (2001) Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. J Membr Biol 184:71–79
34. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG (1996) The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. Cell 87:979–987
35. Rossetti S, Harris PC (2007) Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 18:1374–1380
36. Saburi S, Hester I, Fischer E et al (2008) Loss of Fat4 disrupts PCP signaling and oriented cell division and leads to cystic kidney disease. Nat Genet 40:1010–1015
37. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH et al (2006) 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 103:5466–5471
38. Simons M, Gloy J, Ganner A et al (2005) Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. Nat Genet 37:537–543
39. Thivierge C, Kurbegovic A, Couillard M et al (2006) Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney disease. Mol Cell Biol 26:1538–1548
40. Tobin JL, Beales PL (2009) The nonmotile ciliopathies. Genet Med 11:386–402
41. Torres VE, Wang X, Qian Q et al (2004) Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med 10:363–364
42. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M et al (2006) Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Nephrol Dial Transplant 21:598–604
43. Watnick TJ, Torres VE, Gandolph MA et al (1998) Somatic mutation in individual liver cysts supports a two-hit model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. Mol Cell 2:247–251
44. Webber WA, Lee J (1975) Fine structure of mammalian renal cilia. Anat Rec 182:339–343
45. Wei W, Hackmann K, Xu H et al (2007) Characterization of cis-autoproteolysis of polycystin-1, the product of human polycystic kidney disease 1 gene. J Biol Chem 282:21729–21737
46. Wu G, D'Agati V, Cai Y et al (1998) Somatic inactivation of Pkd2 results in polycystic kidney disease. Cell 93:177–188
47. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN (2006) TOR signaling in growth and metabolism. Cell 124:471–484
48. Yoder BK, Richards WG, Sweeney WE et al (1995) Insertional mutagenesis and molecular analysis of a new gene associated with polycystic kidney disease. Proc Assoc Am Physicians 107:314–323
49. Yu S, Hackmann K, Gao J et al (2007) Essential role of cleavage of Polycystin-1 at G protein-coupled receptor proteolytic site for kidney tubular structure. Proc Natl Acad Sci U S A 104:18688–18693

Buchbesprechungen

Georg-Christian Zinn, Ernst Tabori, Peter Weidenfeller

Praxishygiene und Qualitätsmanagement

Heinrichshofen: Verlag für medizinische Praxis 2008, 378 S., (ISBN 978-3-3938999-09-7), 94.00 EUR

Die drei Haupt-Autoren sind erfahrene Ärzte für Hygiene und Umweltmedizin, und auch die Co-Autoren der speziellen Abschnitte weisen sich durch entsprechende Qualifikation aus. Das umfassende Standardwerk ist das erste seiner Art, das Qualitätsmanagement und Hygienemanagement in der ärztlichen Praxis gemeinsam behandelt.

Die langjährige Praxis in der Beratung von niedergelassenen Ärzten macht sich in den Empfehlungen zu einer kostenbewussten und rechtssicheren Umsetzung der neuen QM-Richtlinien und der aktuellen Hygienevorschriften positiv bemerkbar. Die wesentlichen Aspekte des QM werden ebenso wie alle praxisrelevanten Hygienethemen von den Standardhygienemaßnahmen über die MRSA-Problematik und das Abfallmanagement bis hin zur Bau- und Umbauplanung der Praxis behandelt.

Ein spezielles Kapitel fokussiert die behördliche Überwachung. Es zeigt die Rechtsgrundlagen auf, schildert beispielhaft den Ablauf einer Begehung und stellt die wichtigsten Kontrollbereiche zusammen.

Ein weiteres Kapitel stellt Status quo und Zukunftsperspektiven der Hygieneausbildung in der Praxis dar. Die speziellen Hygieneanforderungen von neun verschiedenen Fachdisziplinen (z.B. Ophthalmologie, Gynäkologie) werden in eigenen Kapiteln ausführlich behandelt. Das Kapitel Hygiene- und Desinfektionspläne stellt die obligaten Inhalte und ihre Bedeutung innerhalb des Infektionsmanagements dar und enthält praxisorientierte Vorlagen für die Erstellung eines individuellen Desinfektionsplans.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Richtlinie die wesentlichen Inhalte und Rahmenbedingungen für das Qualitätsmanagement in Praxen festgelegt, das innerhalb von vier Jahren umgesetzt werden soll. Das hiermit befasste Kapitel 17 stellt die Grundsätze des QM, die einschlägigen Normen, diverse QM-Modelle sowie die Zertifizierungsmöglichkeiten dar.

Insgesamt ist das Buch gut gegliedert, Memo-Kästen heben die wichtigsten Aussagen auch farblich hervor. Die Texte sind allgemein verständlich, Tabellen, Grafiken und Bildmaterial unterstreichen die sprachliche Aussage, und jedes Kapitel schließt mit einem speziellen Literaturverzeichnis. Das Stichwortverzeichnis ist umfangreich, aber nicht überfrachtet.

Die beiliegende CD-ROM enthält auszugsweise alle einschlägigen Texte des RKI zu den behandelten Hygienekomplexen, der Biostoffverordnung, der TRBA 250 sowie die GBA-Richtlinie zum Qualitätsmanagement. Das 360 Seiten starke Buch mit einer klaren Textstruktur und praxisorientierten Aufmachung stellt ein umfassendes Nachschlagewerk für das Hygiene- und Qualitätsmanagement in der Arztpraxis dar und ist die Investition von 94 Euro wert. Neben seiner „Handbuchfunktion" findet es sicher auch Anwendung als Literaturgrundlage für Fortbildungen und Schulungen auf dem Gebiet Hygiene- und Qualitätsmanagement.

Dr. Ulla Ballies (Kiel)

persönliches Exemplar für B. Schermer

Hier steht eine Anzeige.

Springer

persönliches Exemplar für B. Schermer