

Πολυκυστική νόσος των νεφρών

εξελίξεις στην παθοφυσιολογία
και τη θεραπεία

Γ. Τσιρπανλής

Νεφρολόγος

Γεν. Νοσ. Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Αυτόσωμη Επικρατούσα Πολυκυστική Νόσος των Νεφρών, [Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD]

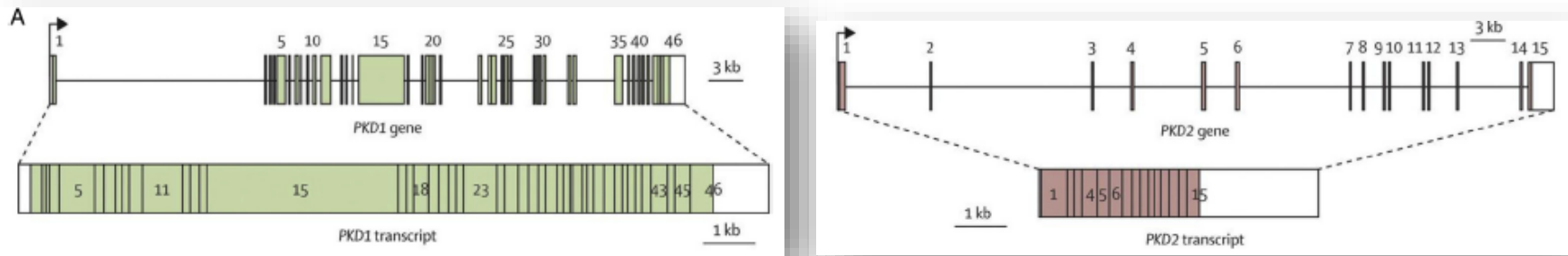
Η πιο συχνή νεφρική κληρονομική νόσος στον άνθρωπο.

Αιτία τελικού σταδίου ΧΝΝ (ΤΣΧΝΝ) για το 5-10% των ασθενών που υποβάλλονται σε υποκατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας.

Τα τελευταία 30 χρόνια σημειώθηκαν σημαντικές εξελίξεις στη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας και άρχισαν να διαφαίνονται οι δυνατότητες αιτιολογικής θεραπευτικής παρέμβασης στη νόσο.

Οι εξελίξεις είναι θεαματικές αλλά ακόμα απέχουν από την οριστική τους διαμόρφωση.

Η νόσος οφείλεται σε μεταλλάξεις των **γονιδίων PKD1 ή PKD2** που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 16 και 4 (ανακαλύφθηκαν το 1994 και 1996) που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες **Πολυκυστίνη 1 (Polycystin-1, PC-1)** και **Πολυκυστίνη 2 (Polycystin-2, PC-2)**



Πριν 2 χρόνια εντοπίστηκε και 3 γονίδιο (**CANAB** στο χρωμόσωμα 11)

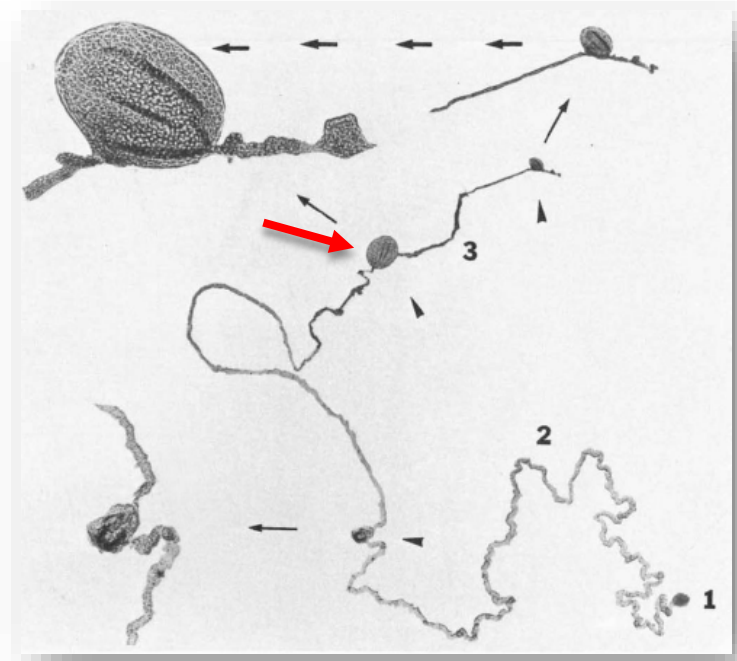
Στις μεταλλάξεις του **PKD1** οφείλονται το **64-85%** των περιστατικών της νόσου, σε αυτές του **PKD2** το **15-36%** και στο **CANAB < 1%**

Εστιακή Βλάβη.

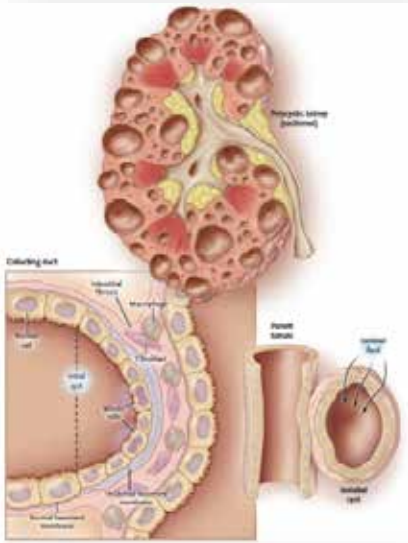
Οι κύστει προέρχονται μόνο από το **1-5%** των νεφρώνων.

Μεγαλώνουν, αποσπώνται από τα σωληνάρια.

Πιέζουν τα υπόλοιπα ανατομικά στοιχεία, διαταράσσουν την αρχιτεκτονική των νεφρών + ίνωση = **νεφρική ανεπάρκεια (ανάλογη της αύξησης του μεγέθους κύστεων-νεφρών).**

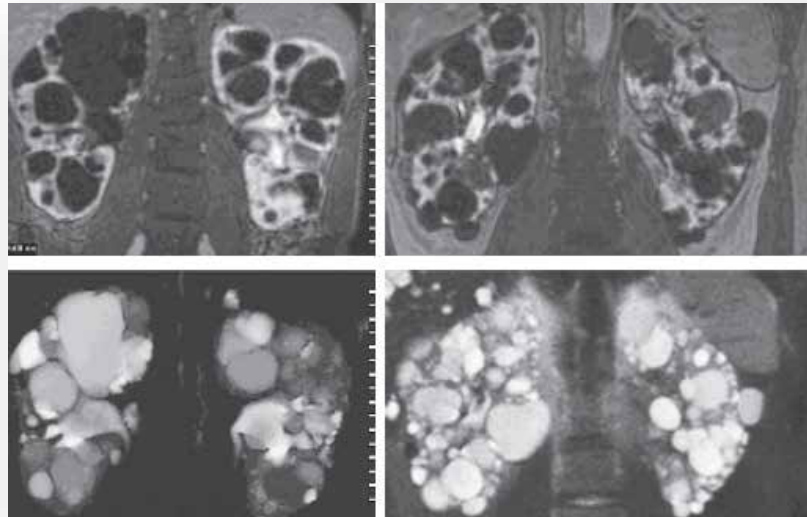


Kidney International, Vol. 13 (1978), pp. 519-525

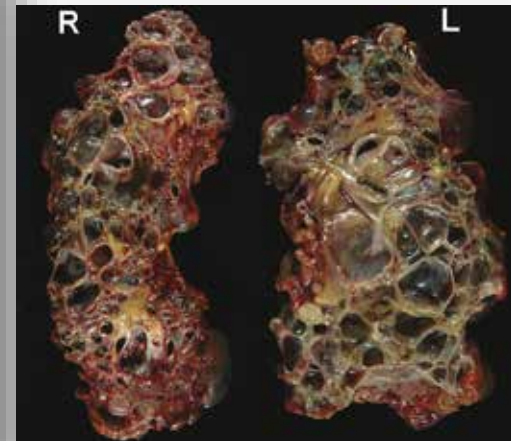


Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Jared J. Grantham, M.D.



N Engl J Med 2008;359:1477-85.



Am J Kidney Dis. 2016;67(5):792-810

Ποικιλομορφία φαινοτύπων (και στην ίδια οικογένεια)

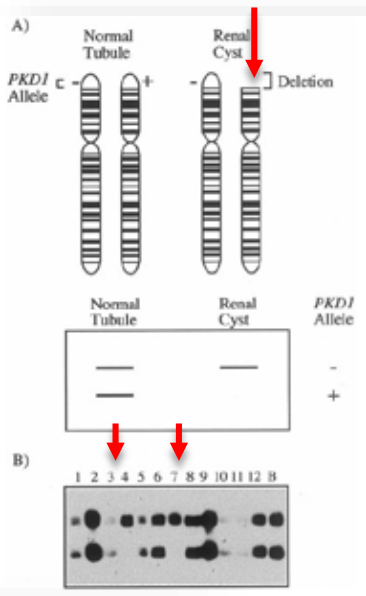
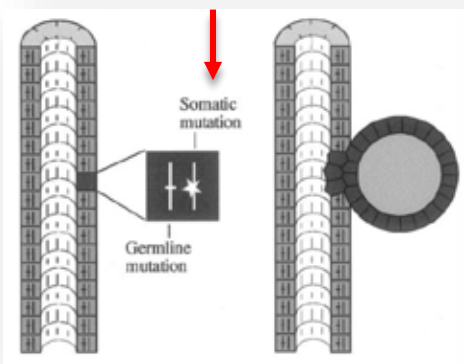
Η ADPKD κληρονομείται με τρόπο επικρατούντα αλλά **συμπεριφέρεται ως υπολειπόμενη βλάβη σε κυτταρικό επίπεδο**

Για να εκδηλωθεί χρειάζεται

Δεύτερο χτύπημα (second hit): σωματική μετάλλαξη του (μη-μεταλλαγμένου) αλληλίου του σωληναριακού επιθηλιακού κυττάρου. Κλωνική ανάπτυξη.

Μείωση της έκφρασης του γονιδίου (παρουσία-λειτουργικότητα PC-1 – PC-2) **κάτω από ένα όριο: δόσο-εξαρτώμενη έναρξη**

Κρίσιμη παράμετρος: η χρονική στιγμή απενεργοποίησης του γονιδίου



Somatic Mutation as Mechanism for Cyst Formation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Molecular Genetics and Metabolism 68, 237–242 (1999)

Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity

The Journal of Clinical Investigation <http://www.jci.org> Volume 122 Number 11 November 2012



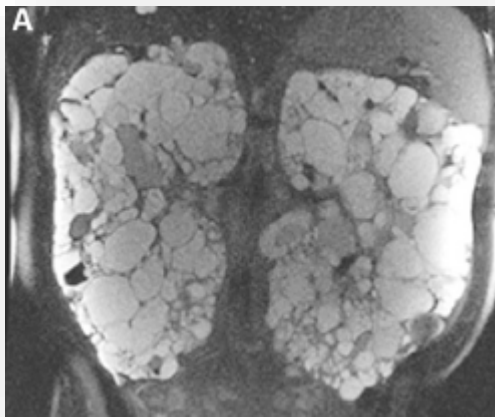
A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of *Pkd1*

VOLUME 13 | NUMBER 12 | DECEMBER 2007 NATURE MEDICINE

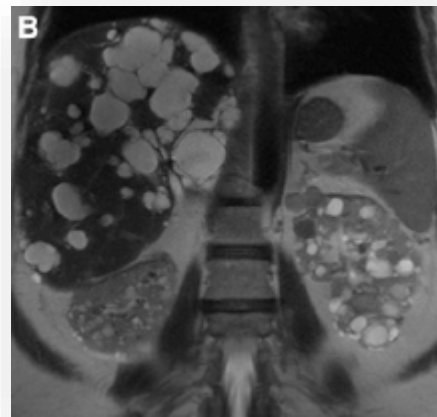
Γενετική ετερογένεια

Designation ^a	Description	Phenotype		
		PKD	ESRD Risk (Age)	PLD
ADPKD ^b ADPKD-PKD1 ^T	ADPKD due to PKD1 truncating mutation ^c	Severe	Very high (55 yr)	Absent to severe
ADPKD-PKD1 ^{NT}	ADPKD due to PKD1 nontruncating mutation ^d	Mild to severe	High (67 yr)	Absent to severe
ADPKD-PKD1 ULP	ADPKD due to PKD1 ultra low penetrance allele	Extremely mild	None	Absent to severe
ADPKD-PKD2	ADPKD due to PKD2 mutation	Mild	Low (79 yr)	Absent to severe
ADPKD-GANAB	ADPKD due to GANAB mutation	Very mild	None	Absent to severe

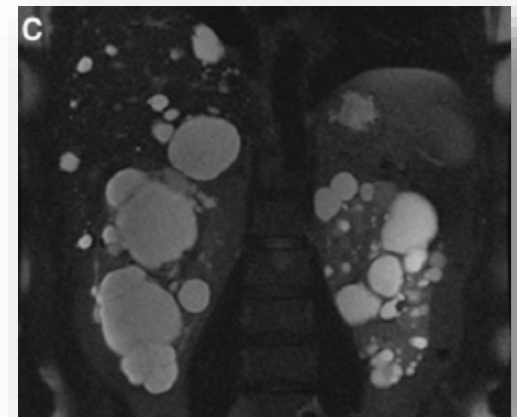
> 1500 διαφορετικές PKD1 μεταλλάξεις
>250 PKD2 μεταλλάξεις



Άνδρας, 45 ετών, eGFR = 15,1 ml/min, HtTKV=3853ml



Γυναίκα, 55 ετών, eGFR = 63,4 ml/min, HtTKV = 439ml



Άνδρας, 53 ετών, eGFR = 68,6 ml/min, HtTKV = 1245ml

Ο **φαινότυπος** του σωληναριακού νεφρικού κυττάρου από όπου αρχίζει η δημιουργία των κύστεων: **μη-φυσιολογικός**

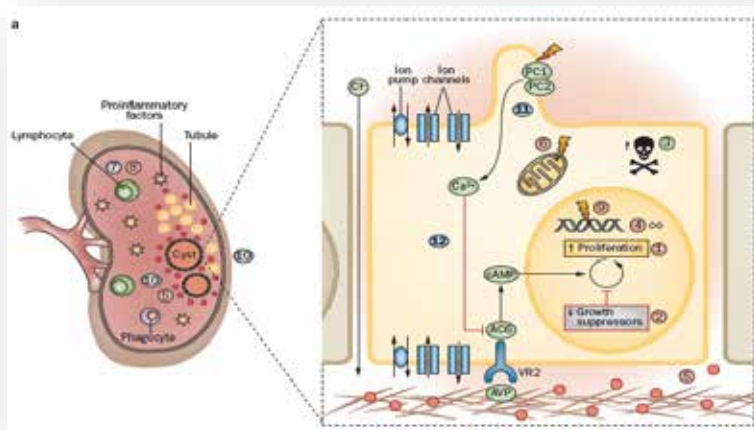
Αρκετές **ομοιότητες** με τον φαινότυπο ενός (μη-επιθητικού) νεοπλασματικού κυττάρου

Υπερπλασία (σε ήπιο ρυθμό) / μείωση των αναστολέων της
Αυξημένη **απόπτωση** (που υπολείπεται της υπερπλασίας)/τροποποιημένη
αυτοφαγία

Διαταραχές στην **επαφή/προσκόληση** των κυττάρων μεταξύ τους καθώς και των κυττάρων με τη διάμεση ουσία

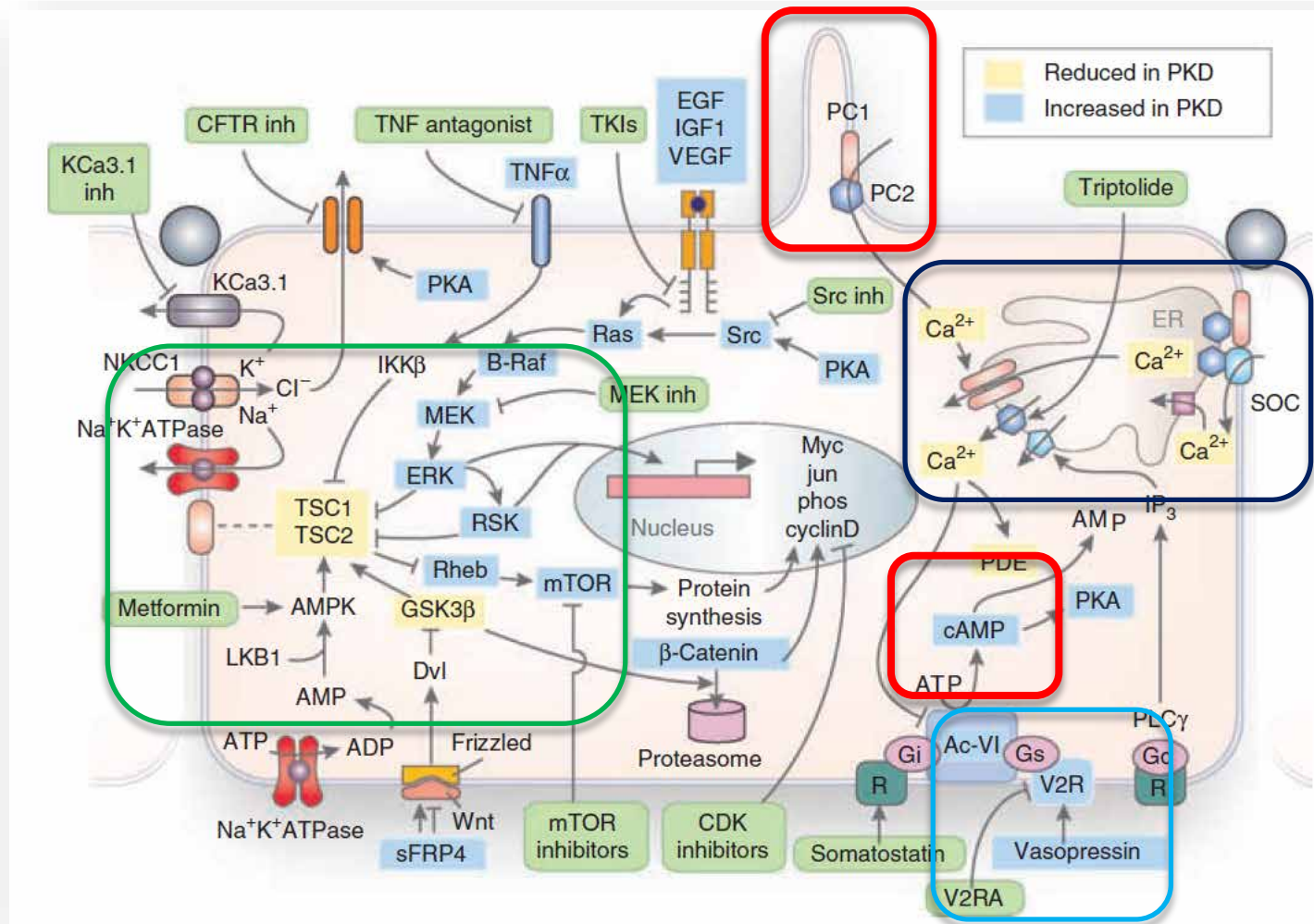
Τροποποιημένος κυτταρικός **μεταβολισμός** (αερόβια γλυκόλυση, αύξηση αναβολισμού)

Εκκριτικός χαρακτήρας



The hallmarks of cancer: relevance to the pathogenesis of polycystic kidney disease

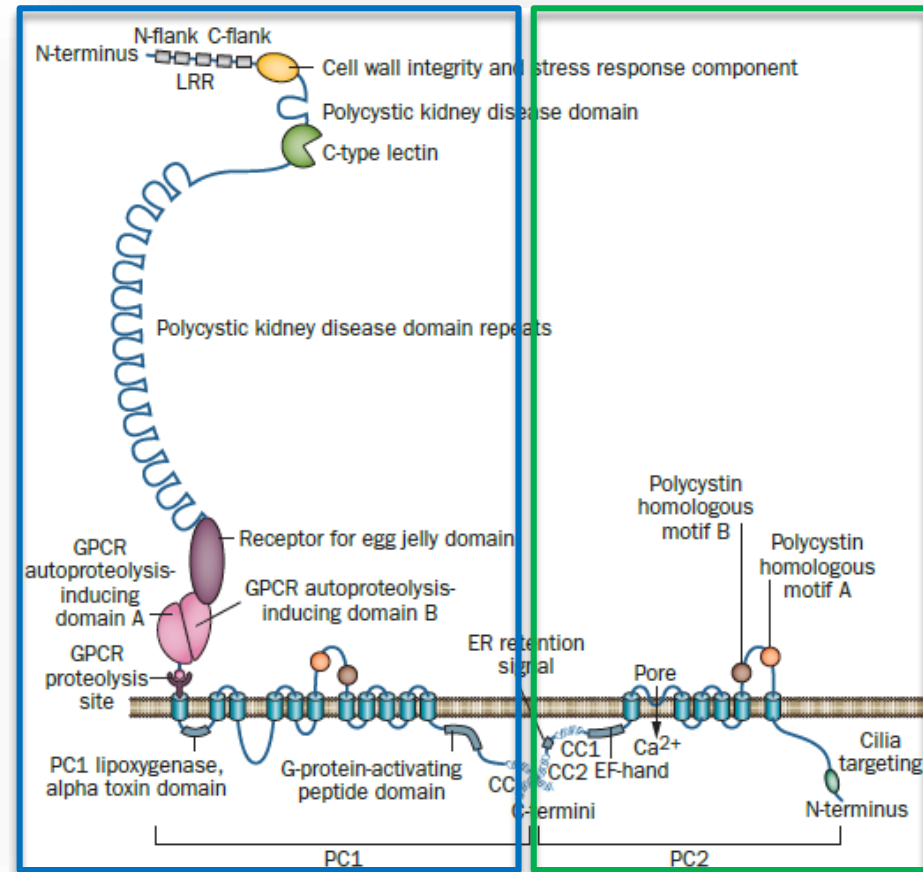
Πολλαπλοί-πολύπλοκοι κυτταρικοί μηχανισμοί...



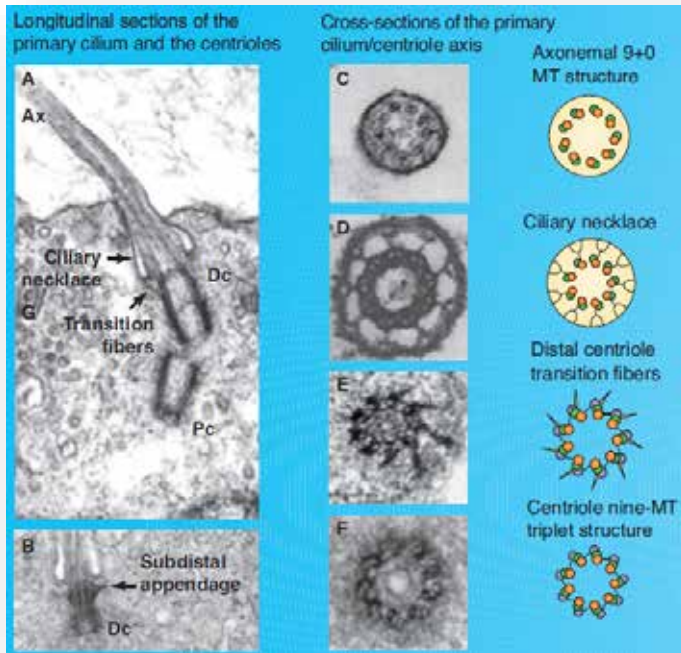
Πολυκυστίνες 1 και 2

PC1: στους κροσσούς (primary cilia), στις στενές συνδέσεις (**tight junctions**), δρα ως υποδοχέας/προσκολλητικό μόριο (?) σχηματίζει σύμπλεγμα με **PC2**

PC2: διάυλος ασβεστίου (μη-ειδικός κατιονικός διάυλος) στους κροσσούς αλλά και ενδοπλασματικό δίκτυο-βασική μεμβράνη



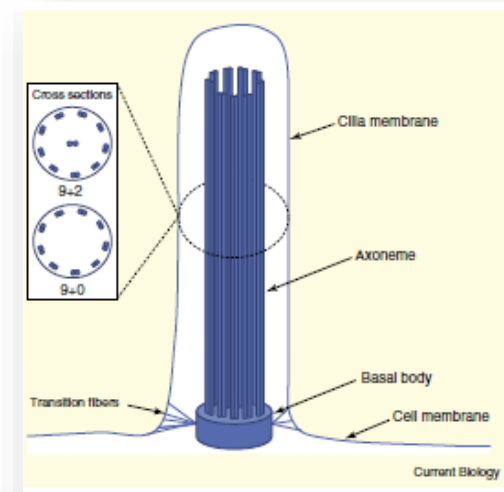
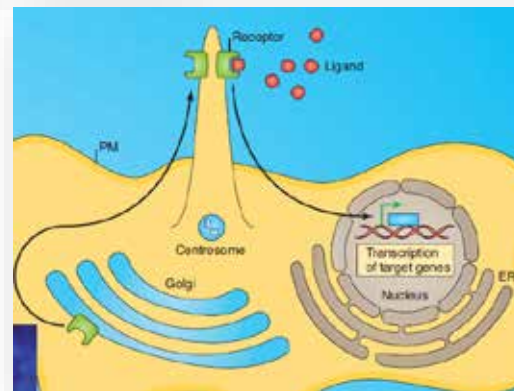
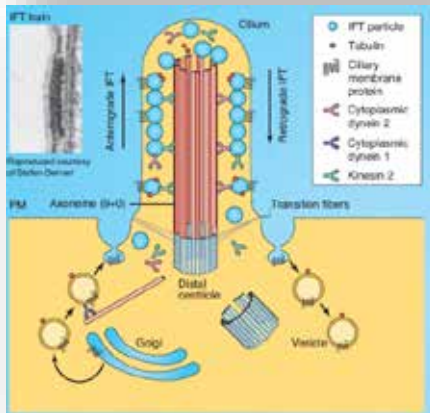
Cilium (κροσσοί): «αντένα» και «υπολογιστική μονάδα» του κυττάρου



Προεξέχουν στον εξωκυττάριο χώρο

Λαμβάνουν μηχανικά και μοριακά σήματα από το εξωκυττάριο περιβάλλον

Τροποποιούν ανάλογα πλήθος ενδοκυττάρων λειτουργιών



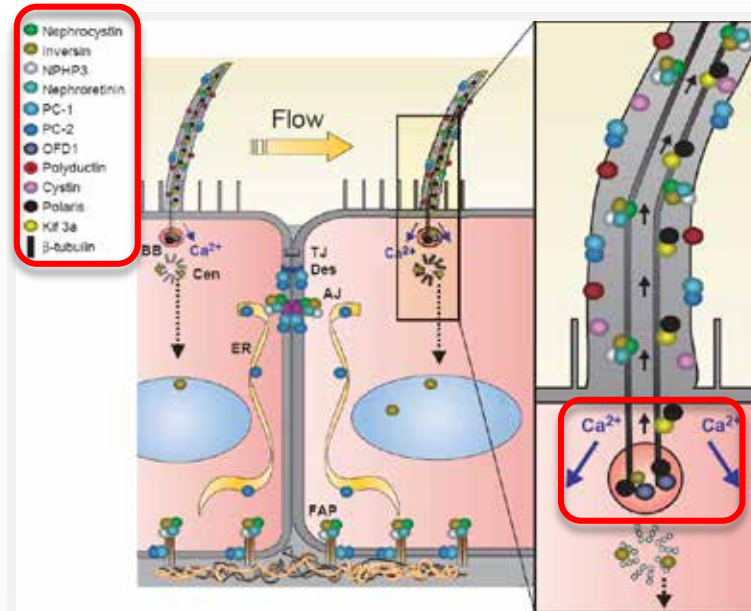
The Primary Cilium at a Glance
Peter Satir, Lotte B. Pedersen and Soren T. Christensen

Journal of Cell Science 123, 499-503
© 2010. Published by The Company of Biologists Ltd

The Primary Cilium as a Complex Signaling Center

Current Biology 19, R526-R535, July 14, 2009 ©2009

Κρόσσο-κεντρική (cilia-centric) θεωρία δημιουργίας των νεφρικών κύστεων



From cilia to cyst

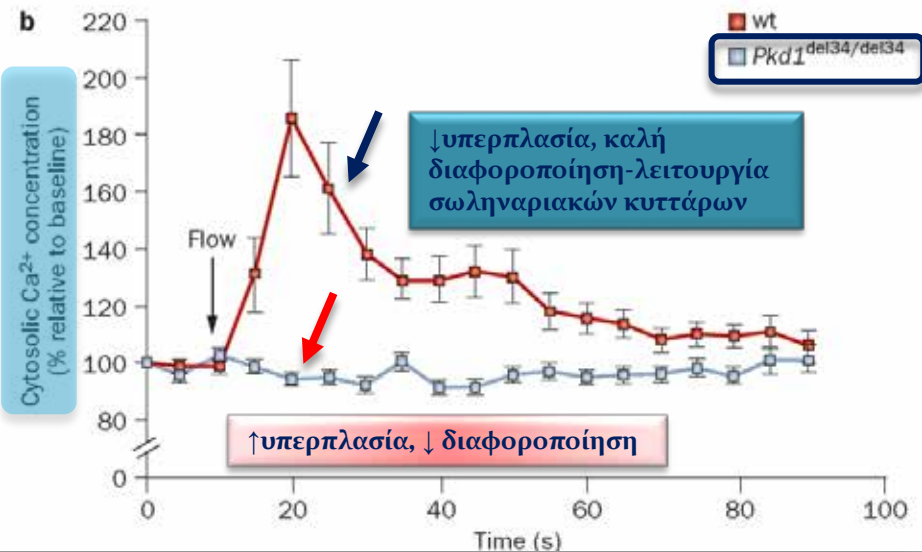
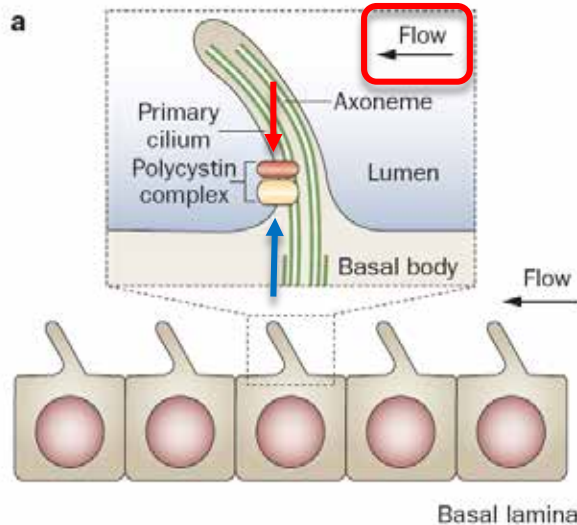
NATURE GENETICS VOLUME 34 | NUMBER 4 | AUGUST 2003

Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells

nature genetics • volume 33 • february 2003

Polycystins and renovascular mechanosensory transduction

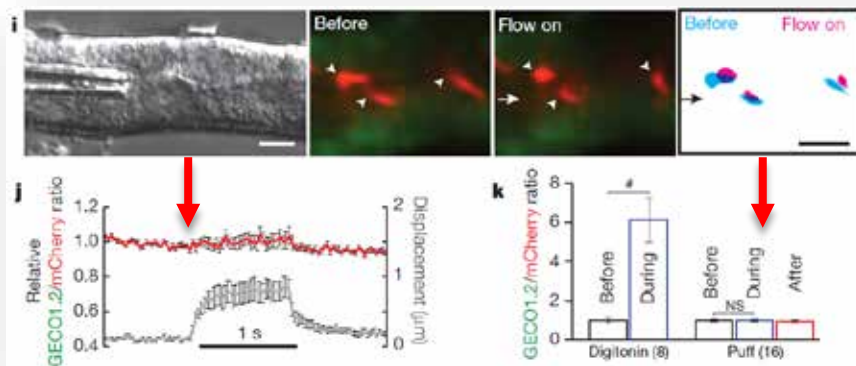
Nat. Rev. Nephrol. 6, 530–538 (2010)



Πρόσφατα δεδομένα αμφισβητούν την κρόσσο-κεντρική θεωρία...

Δημιουργήθηκαν ποντίκια με μια πρωτεΐνη-αισθητήρα που φωσφορίζει όταν υπάρχει ροή ιόντων Ca^{2+} προς τα primary cilia

Διαπιστώθηκε πως **δεν υπάρχει ροή ασβεστίου προς τα cilia** άρα, **ούτε και αισθητήριος μηχανισμός των κροσσών που να εξαρτάται από το Ca^{2+}** .



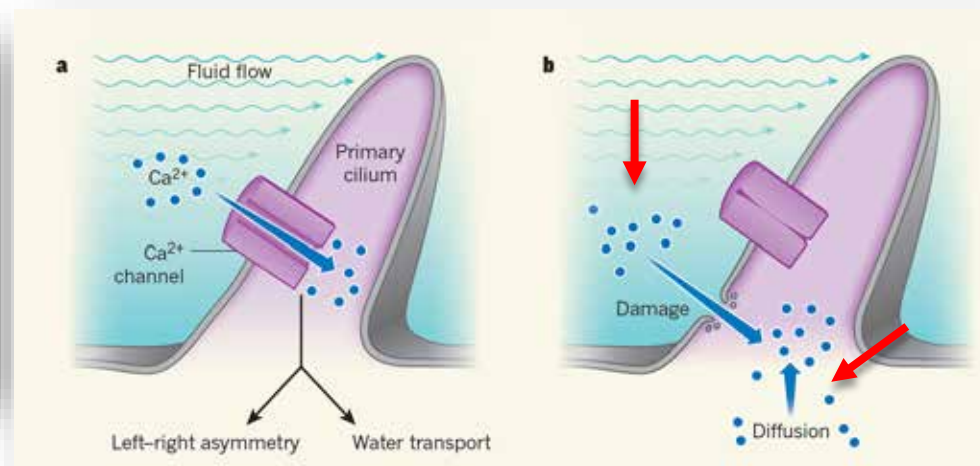
No change in $[Ca^{2+}]_{cilium}$ during mechanical stimulation of kidney primary cilia.

LETTER

Primary cilia are not calcium-responsive mechanosensors

M. Deiling^{1*}, A. A. Indhykulkas^{2*}, X. Liu¹, V. Li¹, T. Xia², D. P. Corey² & D. E. Clapham^{1,2}

31 MARCH 2016 | VOL 531 | NATURE | 657



NEWS & VIEWS

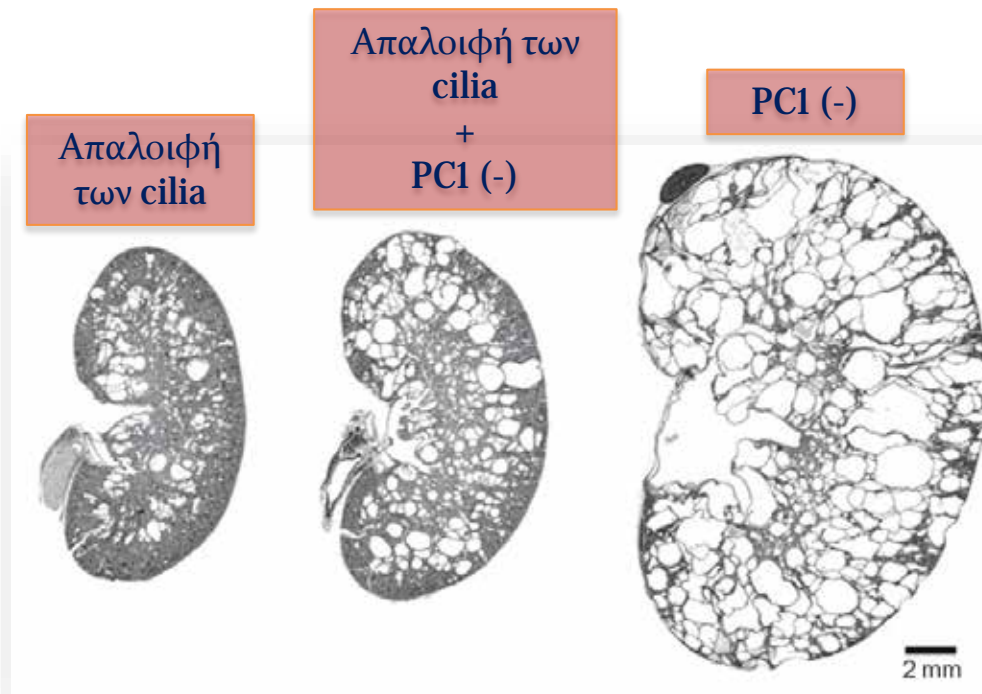
For News & Views online, go to nature.com/newsandviews

FORUM Cell biology

Calcium contradictions in cilia

582 | NATURE | VOL 531 | 31 MARCH 2016

Επιπλέον... απώλεια των **cilia** μπορεί να ωφελεί, όταν υπάρχει **pkd1** μετάλλαξη!

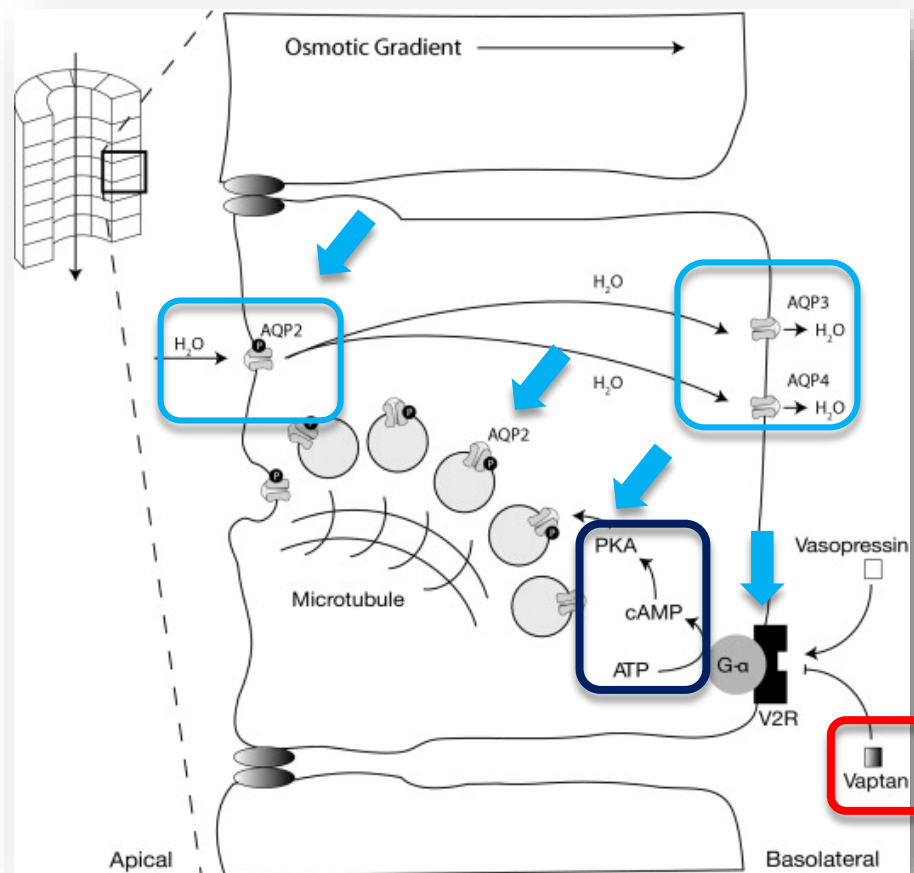


«Υπάρχει εξαρτώμενος από τα **cilia** μηχανισμός δημιουργίας κύστεων που αναστέλλεται από τις πολυκυστίνες»

Loss of cilia suppresses cyst growth in genetic models of autosomal dominant polycystic kidney disease

Cyst growth and cilia in ADPKD

Μέσω **cAMP** δρα και η αντιδιουρητική ορμόνη...



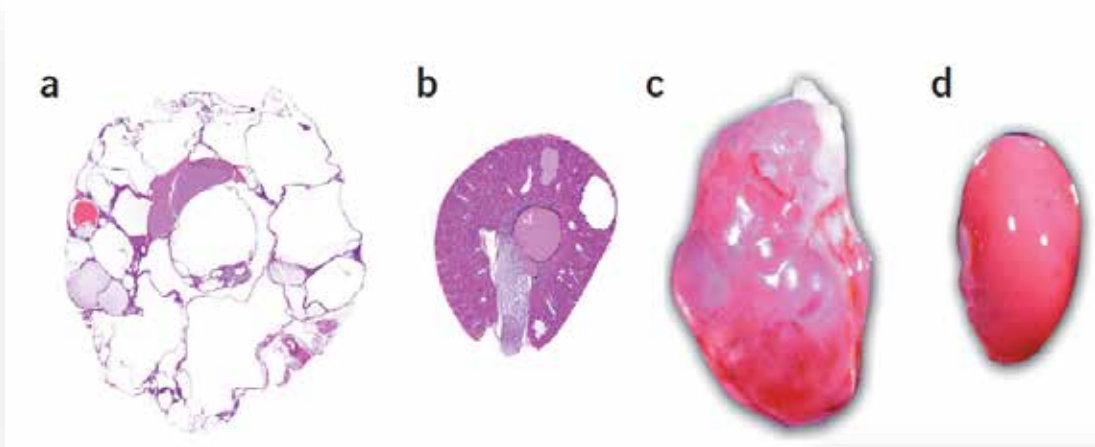
Η Αντιδιουρητική ορμόνη (βασοπρεσίνη) μέσω των **V2R** υποδοχέων της, είναι κύριος παράγοντας αύξησης του **cAMP** στο αθροιστικό νεφρικό σωληνάριο
 Ο αποκλεισμός των **V2R** βελτιώνει σημαντικά την πορεία της ADPKD (Ισχυρά πειραματικά, προ-κλινικά δεδομένα)

PKD2
μετάλλαξη
χωρίς θεραπεία

PKD2
μετάλλαξη με
αποκλεισμό
V2R

PKD2
μετάλλαξη
χωρίς θεραπεία

PKD2
μετάλλαξη με
αποκλεισμό
V2R



Vasopressin Directly Regulates Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease

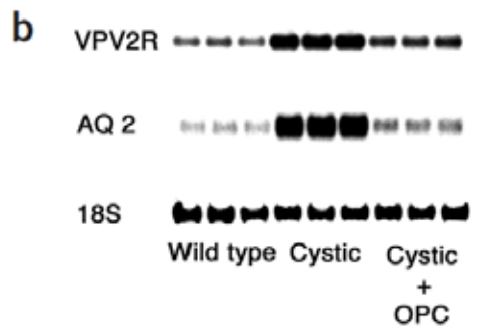
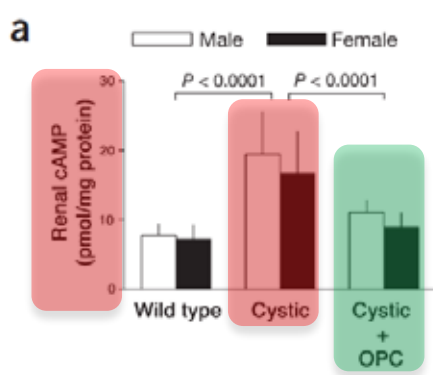
Xiaofang Wang, Yanhong Wu, Christopher J. Ward, Peter C. Harris, and Vicente E. Torres
 Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

J Am Soc Nephrol 19: 102-108, 2008

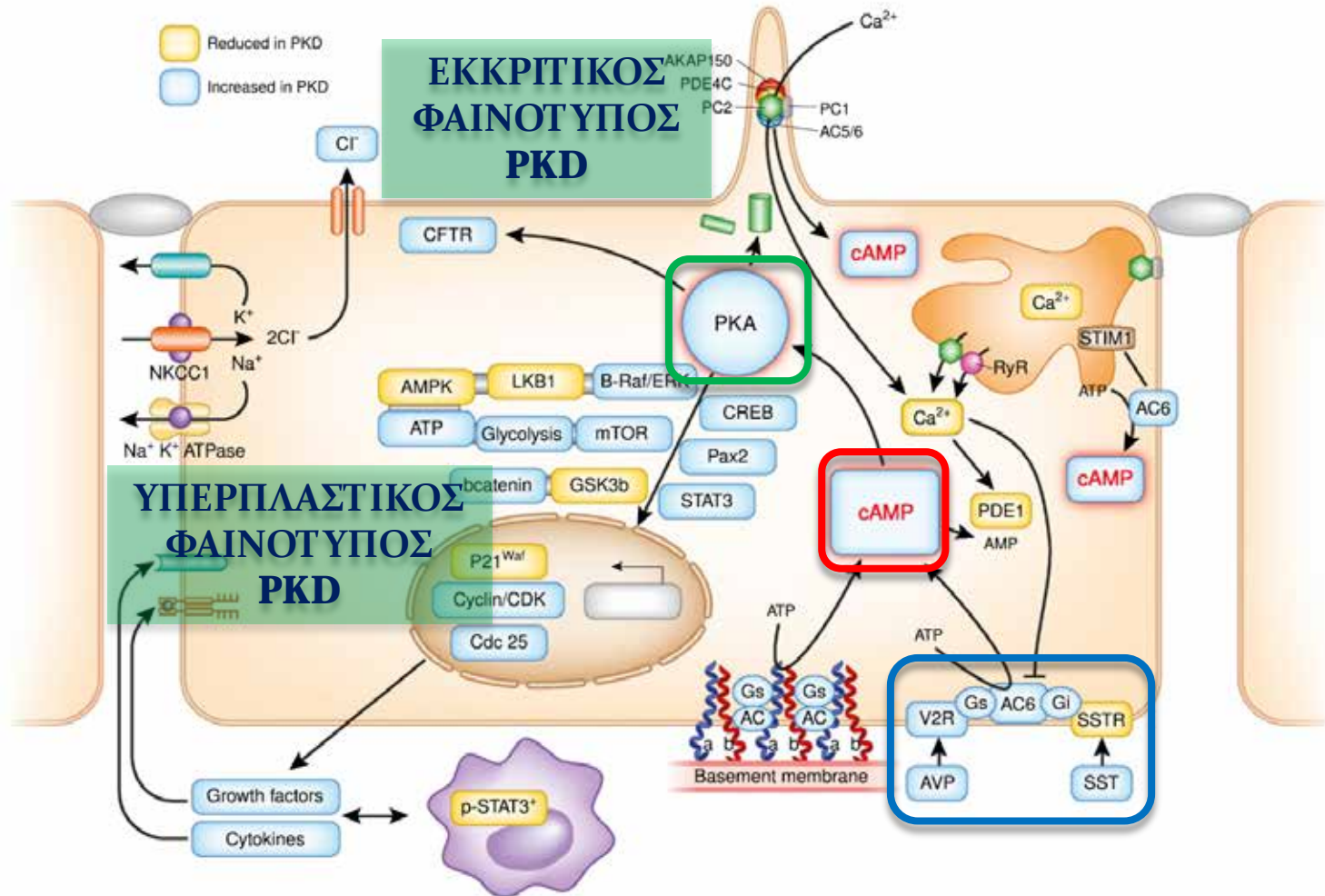
Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease

Vicente E Torres¹, Xiaofang Wang¹, Qi Qian¹, Stefan Somlo², Peter C Harris¹ & Vincent H Gattone II³

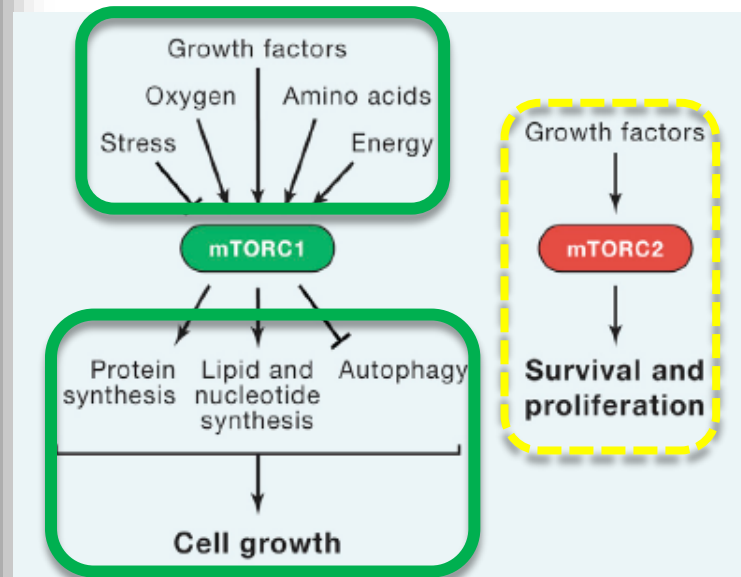
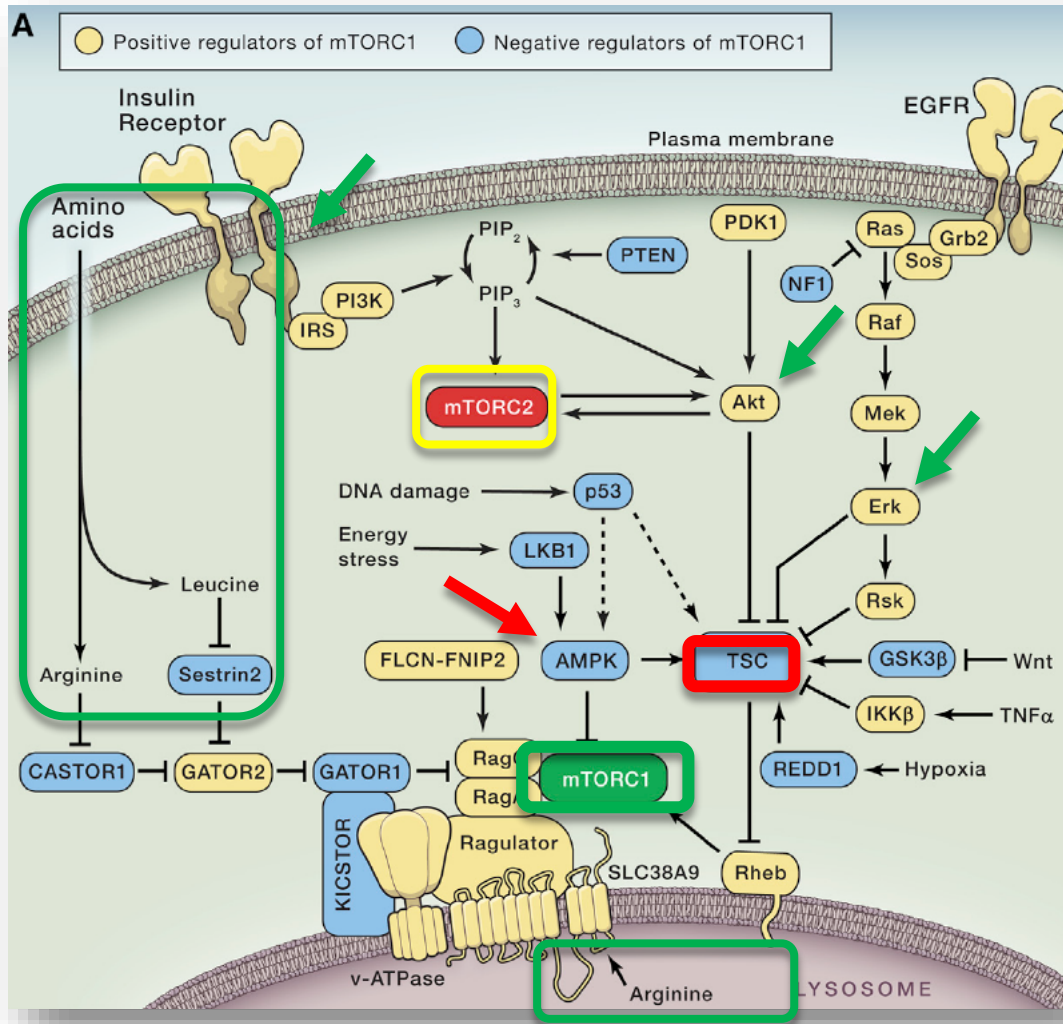
NATURE MEDICINE VOLUME 10 | NUMBER 4 | APRIL 2004



Τρέχον-κυρίαρχο σχήμα παθογένειας της ADPKD μέσω cAMP (και ADH - V2R)



mTOR, «αισθητήρας θρέψης» και ισχυρός αναβολικός παράγων



Cell 168, March 9, 2017

mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease

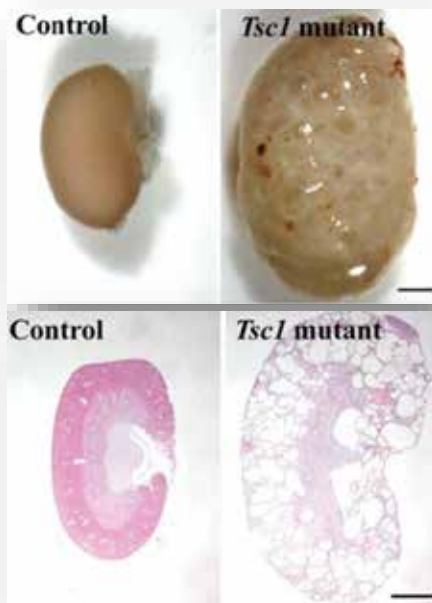
Robert A. Saxton^{1,2,3,4} and David M. Sabatini^{1,2,3,4}
¹Whitehead Institute for Biomedical Research, 405 Main Street, Cambridge, MA 02142, USA

Σύνδεση mTOR , TSC, πολυκυστινών και ADPKD

Ποντίκια με **απαλοιφή του γονιδίου TSC1** στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν **PKD** με μεγάλη **ενεργοποίηση του mTOR** και επακόλουθη κυτταρική υπερπλασία.

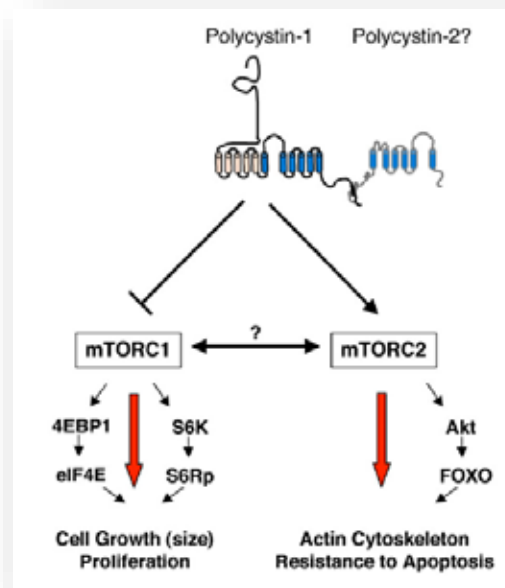
Η **Πολυκυστίνη 1** αναστέλλει την ενεργοποίηση του **mTOR** μέσω αναστολής του **ERK** ενώ όταν απουσιάζει (PKD1) ο mTOR ενεργοποιείται.

Η **Rapamycin**, αναστέλλει την δημιουργία των κύστεων.



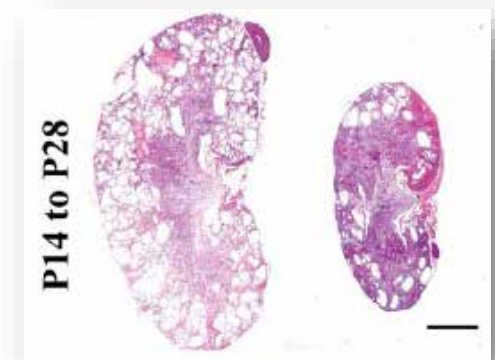
Loss of *Tsc1*, but not *Pten*, in renal tubular cells causes polycystic kidney disease by activating mTORC1

Jing Zhou¹, James Bruggenheiser^{1,2} and Luis F. Parada^{1,2*}



Polycystin-1 Regulates Extracellular Signal-Regulated Kinase-Dependent Phosphorylation of Tuberin To Control Cell Size through mTOR and Its Downstream Effectors S6K and 4EBP1³

MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, May 2009, p. 2359–2371



Loss of *Tsc1*, but not *Pten*, in renal tubular cells causes polycystic kidney disease by activating mTORC1

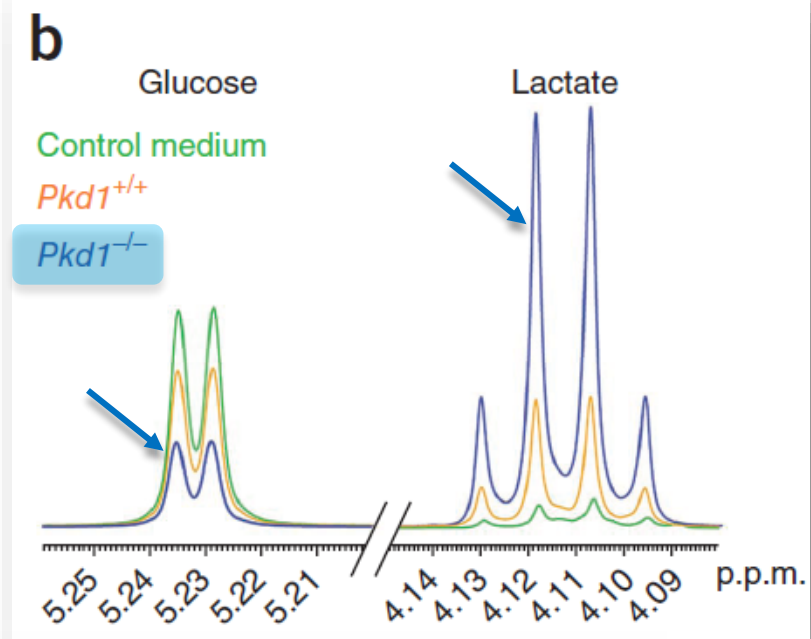
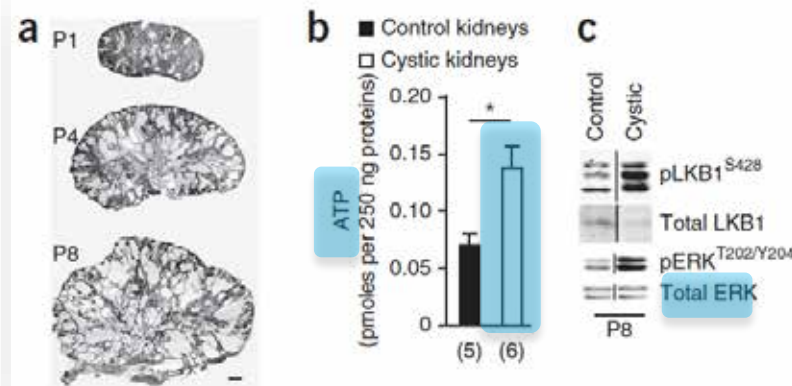
Jing Zhou¹, James Bruggenheiser^{1,2} and Luis F. Parada^{1,2*}

Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 22

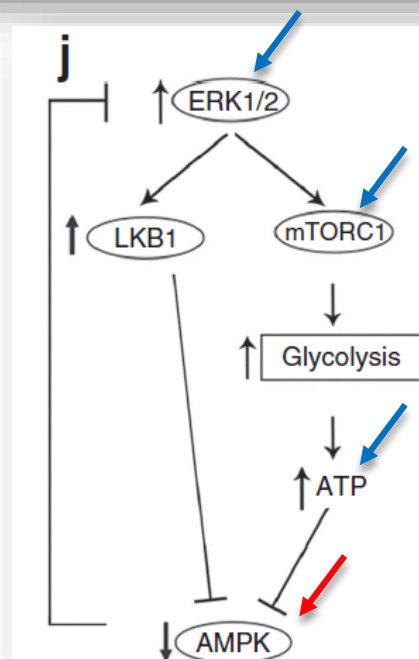
Διαταραγμένος ο κυτταρικός μεταβολισμός της γλυκόζης σε PKD

Ένεση ραδιο-σημασμένης γλυκόζης σε πειραματόζωα με PKD: μεγάλη πρόσληψη γλυκόζης (γλυκόλυση) και παραγωγή γαλακτικού από τα επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα

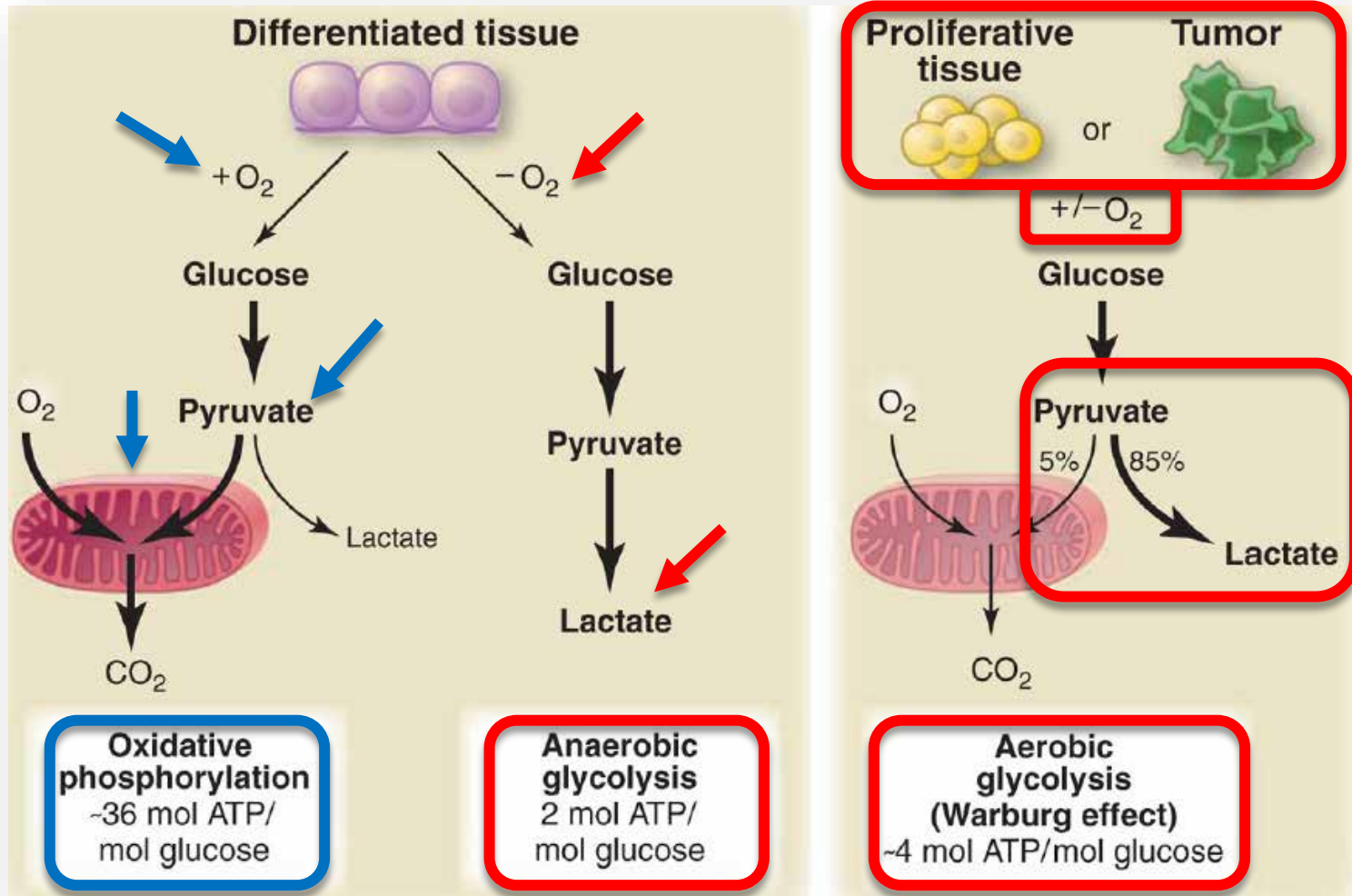
↑ **ATP**, ↓ **AMPK**, ↑ **mTOR**, ↑ **ERK**



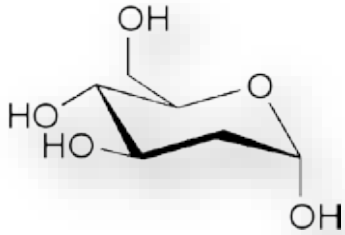
Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy



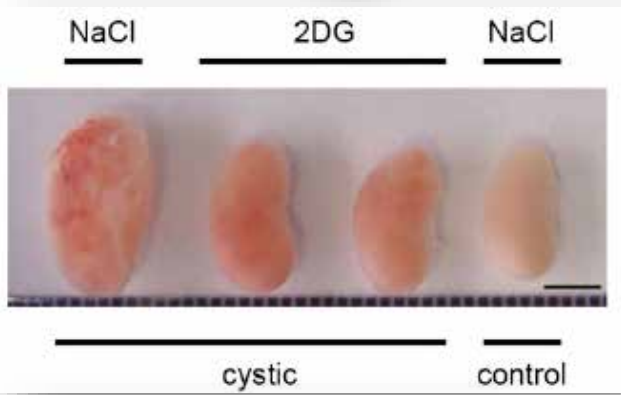
Αερόβια γλυκόλυση: το φαινόμενο Warburg



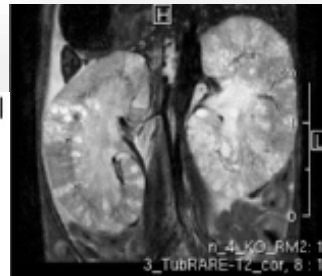
Καταστολή της αερόβιας γλυκόλυσης βελτιώνει την PKD σε πειραματόζωα



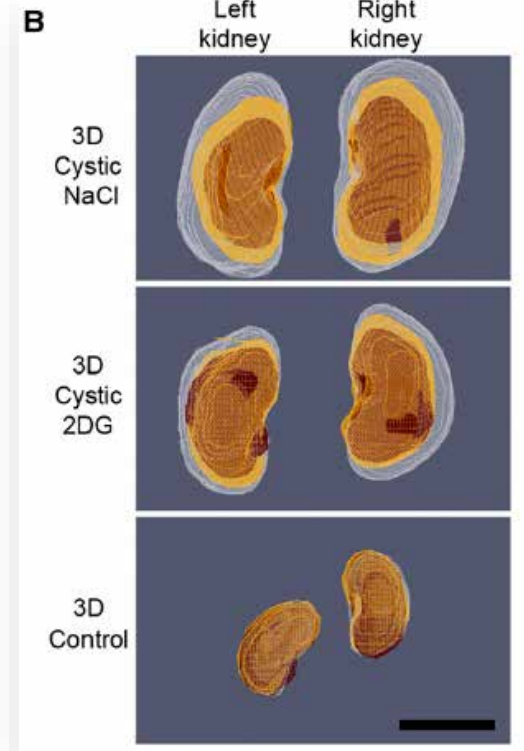
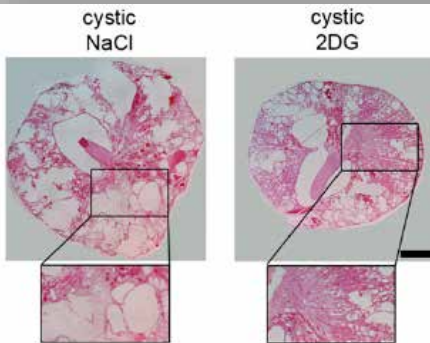
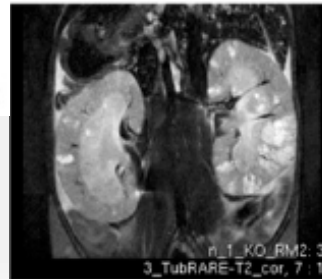
2-Deoxy-D-Glucose: ανάλογο της γλυκόζης που δεν μεταβολίζεται περαιτέρω



Cystic NaCl



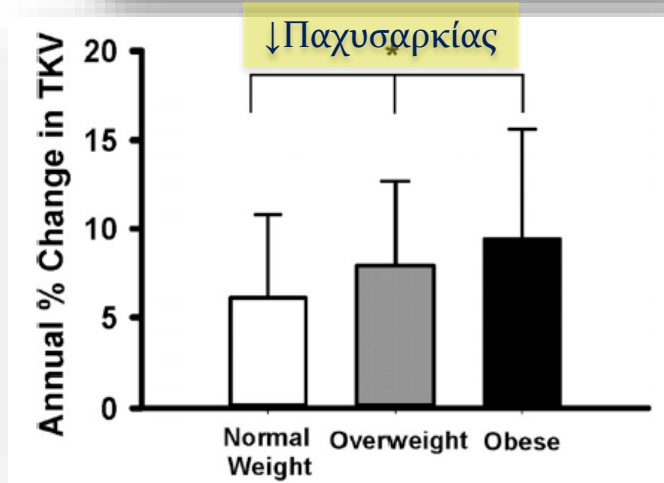
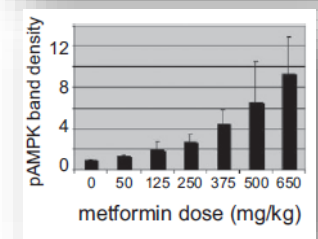
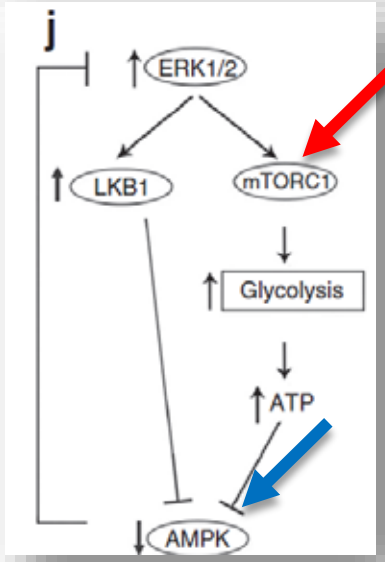
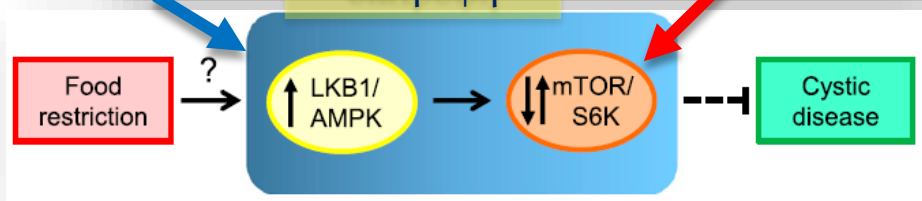
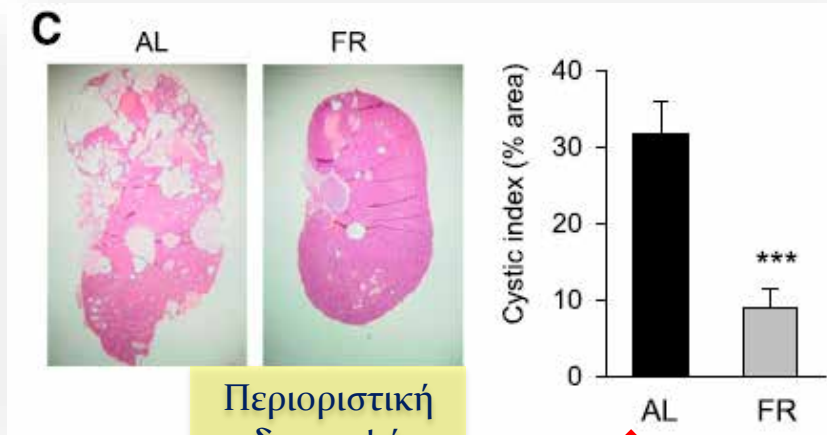
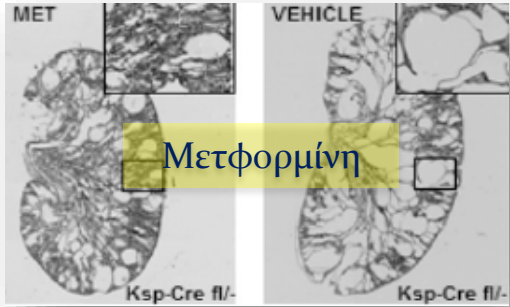
Cystic 2DG



Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy

2-Deoxy-D-Glucose Ameliorates PKD Progression

Και άλλες (πειραματικές) επεμβάσεις στον κυτταρικό μεταβολισμό, φαίνεται πως αποδίδουν



Food Restriction Ameliorates the Development of Polycystic Kidney Disease

J Am Soc Nephrol 27: 1437-1447, 2016

Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis

2462-2467 | PNAS | February 8, 2011 | vol. 108 | no. 6

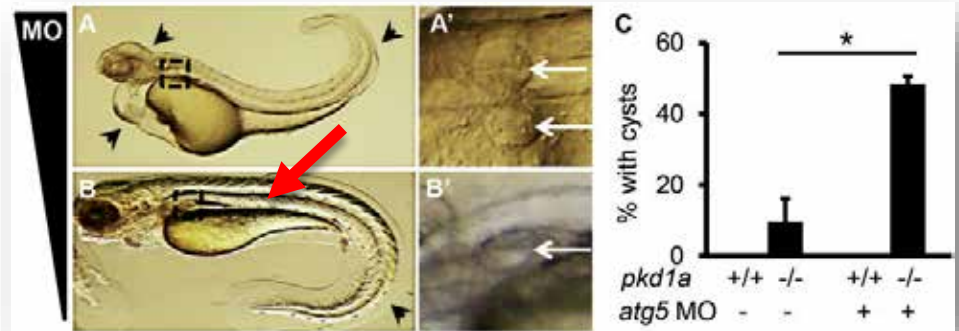
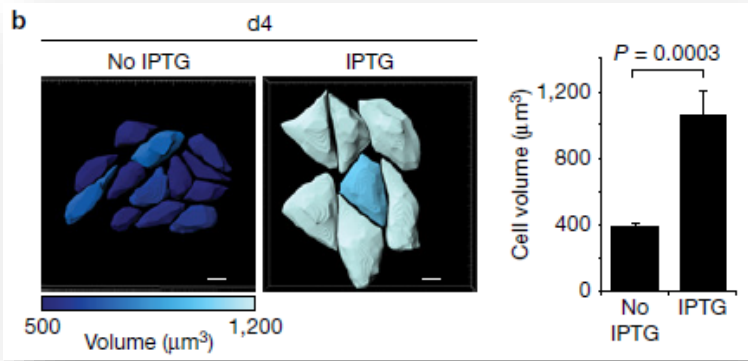
Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

J Am Soc Nephrol 29: ●●●●●, 2017

Αυτοφαγία

Τα **cilia** επάγουν την αυτοφαγία και μέσω αυτής ρυθμίζουν το όγκο των επιθηλιακών νεφρικών κυττάρων ενώ η απαλοιφή τους την αναστέλλει και απορυθμίζει τον όγκο.

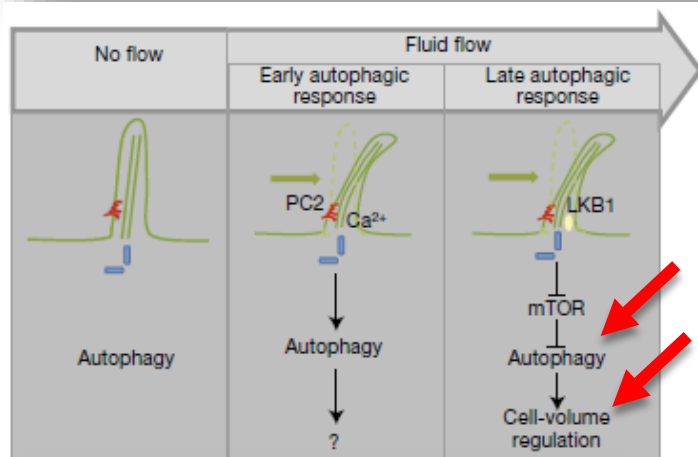
Ενεργοποίηση της αυτοφαγίας (γενετικά, μέσω AMPK ή mTOR) σταματάει τη δημιουργία κύστεων



Autophagy activators suppress cystogenesis in an autosomal dominant polycystic kidney disease model

Human Molecular Genetics, 2017, Vol. 26, No. 1 158-172

NEDD4-family E3 ligase dysfunction due to *PKHD1/Pkhd1* defects suggests a mechanistic model for ARPKD pathobiology



Primary-cilium-dependent autophagy controls epithelial cell volume in response to fluid flow

Άλλες ερευνητικές κατευθύνσεις: **μιτοχόνδρια**, **microRNAs**, **φλεγμονή**, **επιγενετικές αλλοιώσεις DNA** και **ιστονών**, **μεταβολισμός γλουταμίνης**, **αγγειακές αλλοιώσεις...**



Mitochondrial Abnormality Facilitates Cyst Formation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

A cleavage product of Polycystin-1 is a mitochondrial matrix protein that affects mitochondria morphology and function when heterologously expressed

Received: 23 May 2017
Accepted: 22 January 2018
Published online: 09 February 2018

MISC | BRIEF REPORT

The polycystins are modulated by cellular oxygen-sensing pathways and regulate mitochondrial function



ARTICLE

Received 7 Jun 2016 | Accepted 22 Dec 2016 | Published 16 Feb 2017

DOI: 10.1038/ncomms14393 OPEN

microRNA-17 family promotes polycystic kidney disease progression through modulation of mitochondrial metabolism

The Journal of Clinical Investigation

RESEARCH ARTICLE

Macrophage migration inhibitory factor promotes cyst growth in polycystic kidney disease

Nephrol Dial Transplant (2018) 33:1–9
doi:10.1093/ndt/gfx098
Advance Access publications 19 April 2018



Orig

Resv

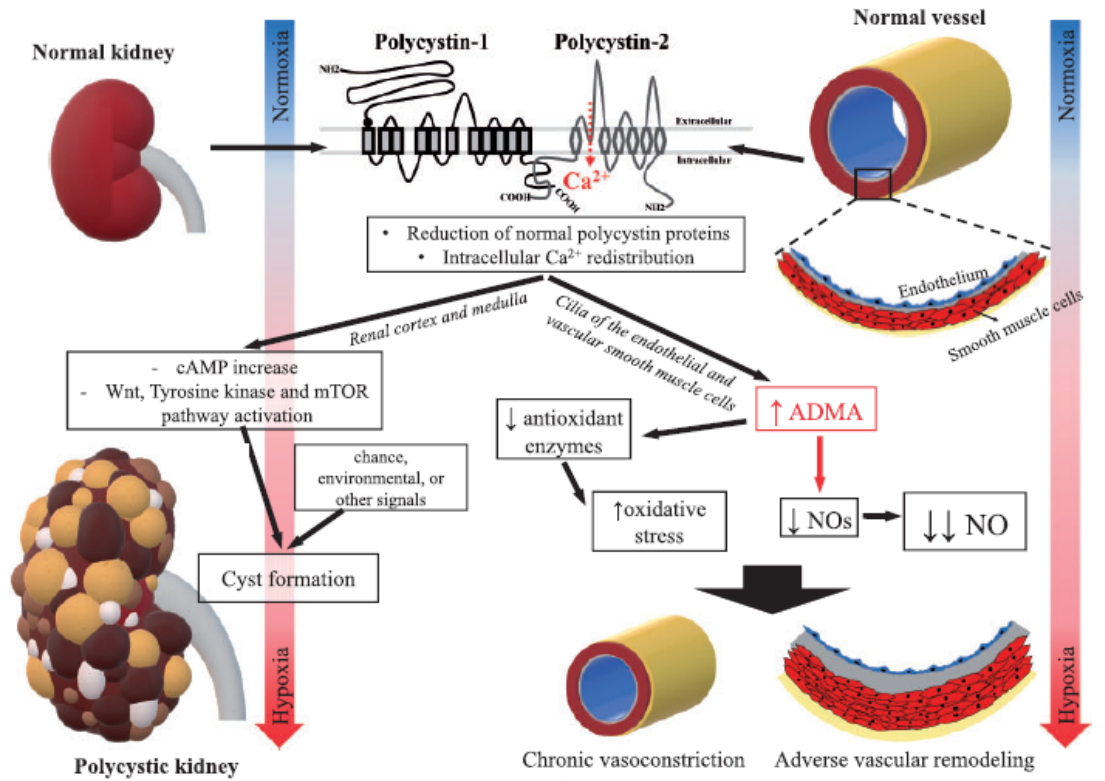
atten

Nephrol

doi:10.

Tar

pol



Renal injury progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: a look beyond the cysts

Vasilios Raptis¹, Giannalampo Loutradis² and Petros A. Sarafidis²

Nephrol Dial Transplant (2018) 1–9

Συνοψίζοντας, ως προς τη παθοφυσιολογία της ADPKD

Εμπλέκονται **πολλοί ενδοκυττάριοι δρόμοι που συσχετίζονται.**

Σημαντικά τα νέα δεδομένα αλλά σημαντικά και τα ερωτήματα που περιμένουν απαντήσεις

Ποιος είναι ακριβώς ο ρόλος του Ασβεστίου?

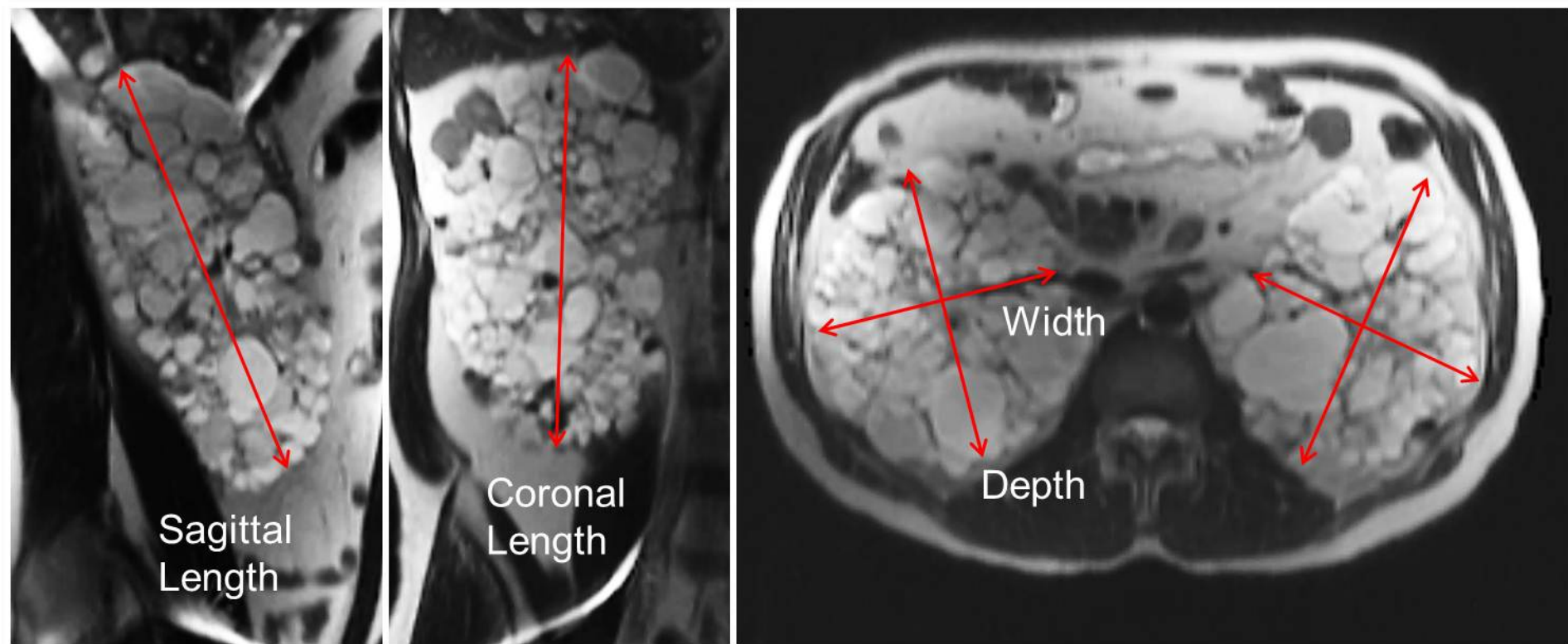
Τι ενεργοποιεί και διατηρεί ενεργοποιημένο το σύμπλεγμα των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη νόσο?

Ποιος είναι ο πρωτογενής ενδοκυττάριος δρόμος?

Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι **πολλοί από τους δρόμους που ενεργοποιούνται (όπως αυτοί του mTOR και του cAMP) είναι δευτερογενείς.**

Θεραπευτικές εξελίξεις στην ADPKD

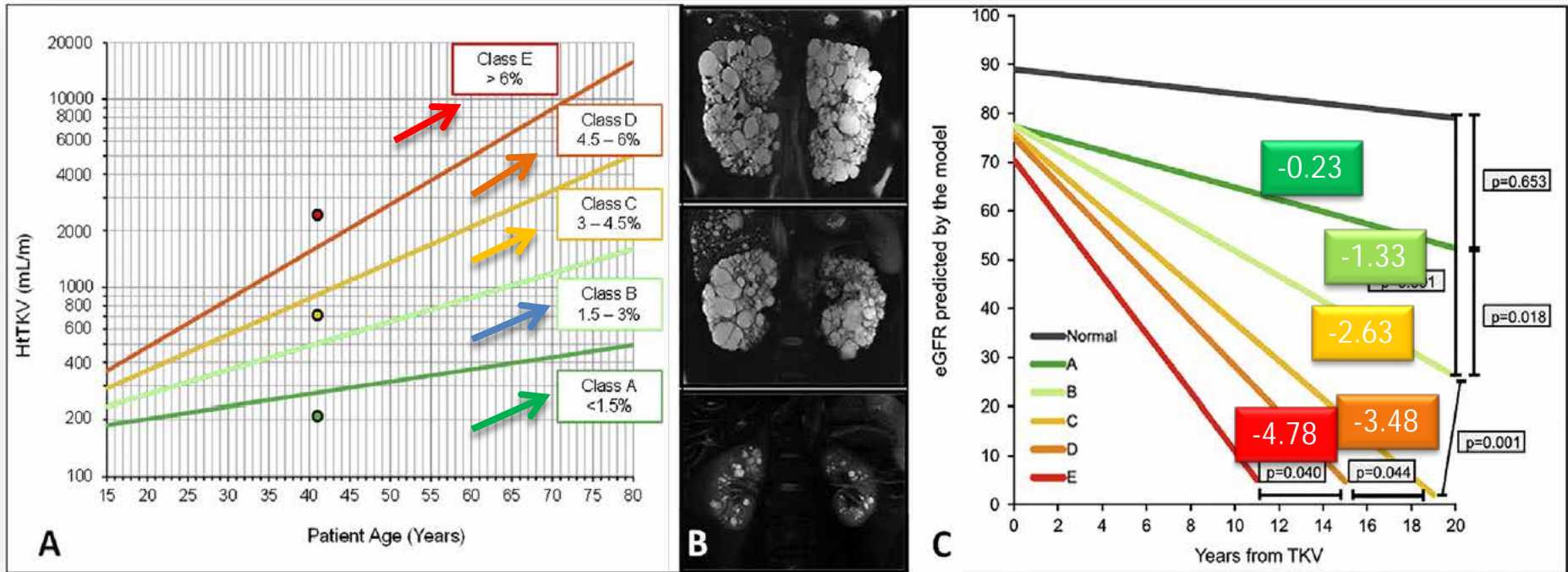
Imaging classification of
ADPKD:
A simple modclinical el for
selecting patients for trials



Kidney Volume Calculator based on Ellipsoid
equation ($\pi/6 \times L \times W \times D$) from MRI or CT image

Όγκος Νεφρών vs GFR

htTKV (height-adjusted Total Kidney Volume)



Η πιθανότητα να φθάσει έναν ασθενής της Κατηγορίας A σε ΤΣΧΝΝ, μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης, είναι **2.4%** ενώ εάν ανήκει στην Κατηγορία E η πιθανότητα γίνεται **66.9%**

Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials

J Am Soc Nephrol 26: 160–172, 2015.

Αναστολείς του mTOR: δεν επηρέασαν την πορεία της ADPKD

Sirolimus (δόση-στόχος 2mg/ημ), 100 ασθενείς, 18 μήνες, : καμιά διαφορά σε htTKV και eGFR.

Everolimus (2.5 mg x 2), 439 ασθενείς, 2 χρόνια: διαφορά σε htTKV τον πρώτο χρόνο υπέρ everolimus (102 vs 157 ml αύξηση, P=0.02), όχι σημαντική διαφορά τον δεύτερο χρόνο. Μέση μείωση eGFR 8.9 ml/min στους ασθενείς υπό everolimus, 7.7 ml/min στην ομάδα placebo (P=0.15)

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Sirolimus and Kidney Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Andreas L. Serra, M.D., Diane Poster, M.D., Andreas D. Kistler, M.D.,
Fabienne Krauer, B.S., Shagun Raina, M.S., James Young, Ph.D.,
Katharina M. Rentsch, Ph.D., Katharina S. Spanaus, M.D.,
Oliver Senn, M.D., M.P.H., Paulus Kristanto, Ph.D., Hans Scheffel, M.D.,
Dominik Weishaupt, M.D., and Rudolf P. Wüthrich, M.D.

N ENGL J MED 363;9 NEJM.ORG AUGUST 26, 2010

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

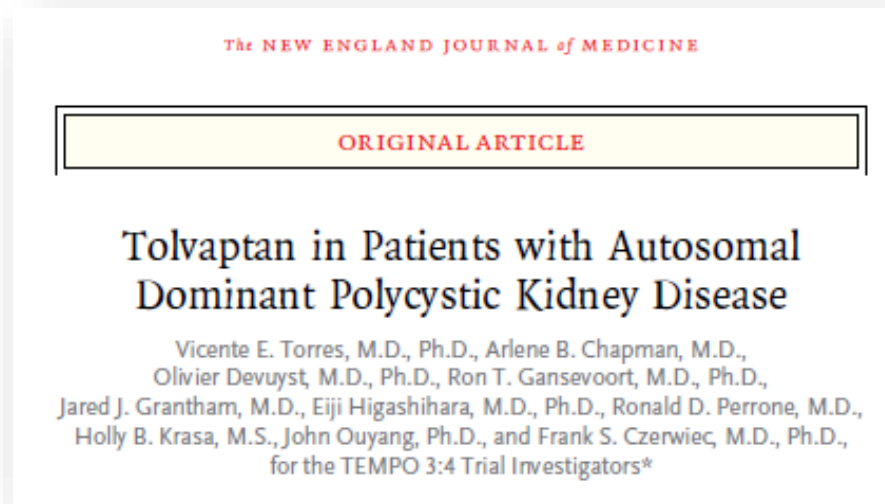
ORIGINAL ARTICLE

Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Gerd Walz, M.D., Klemens Budde, M.D., Marwan Manna, M.D.,
Jens Nürnberger, M.D., Christoph Wanner, M.D., Claudia Sommerer, M.D.,
Ulrich Kunzendorf, M.D., Bernhard Banas, M.D., Walter H. Hörl, M.D., Ph.D.,
Nicholas Obermüller, M.D., Wolfgang Arns, M.D., Hermann Pavenstädt, M.D.,
Jens Gaedeke, M.D., Martin Büchert, Ph.D., Christoph May, Ph.D.,
Harald Gschaidmeier, Ph.D., Stefan Kramer, Ph.D., and Kai-Uwe Eckardt, M.D.

N ENGL J MED 363;9 NEJM.ORG AUGUST 26, 2010

Ανταγωνιστές των V2 υποδοχέων της βασοπρεσίνης: η πρώτη ειδική θεραπεία για την ADPKD που αποδίδει



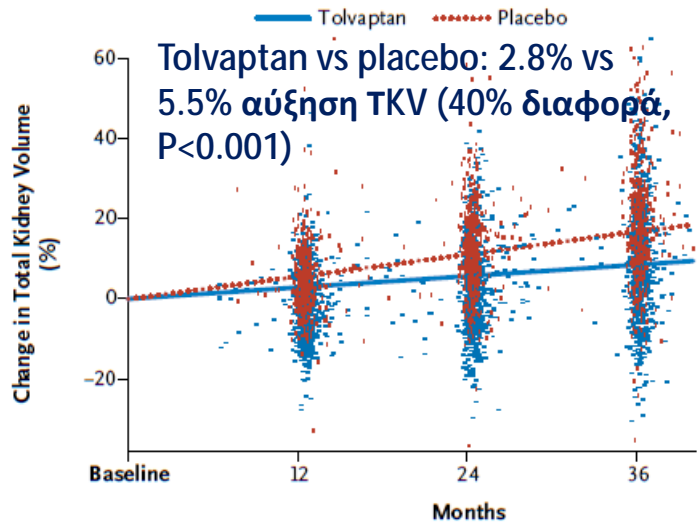
N ENGL J MED 367:25 NEJM.ORG DECEMBER 20, 2012

1445 ασθενείς, 18-50 ετών με TKV > 750 ml και > 60 ml/min έλαβαν Tolvaptan (στην υψηλότερη δόση που ο ασθενής ανέχονταν, 2 φορές την ημέρα) ή placebo σε αναλογία 2:1 για 3 χρόνια

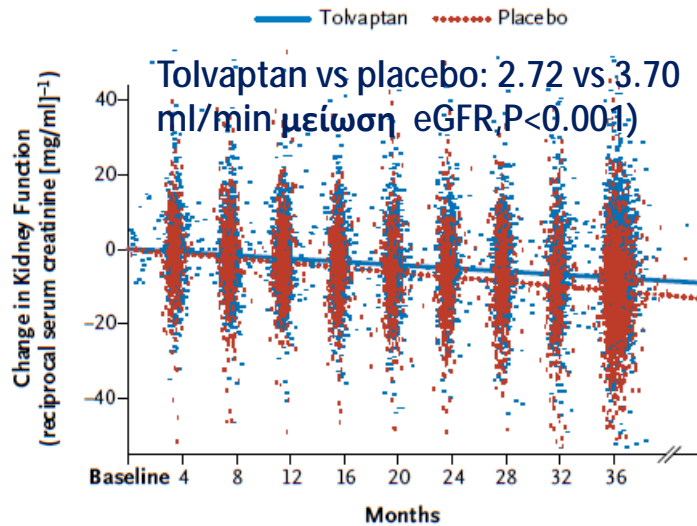
Το κύριο **καταληκτικό σημείο: ο ετήσιος ρυθμός αλλαγής του TKV**

Ο ρυθμός ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας: μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων.

A Total Kidney Volume



C Kidney Function

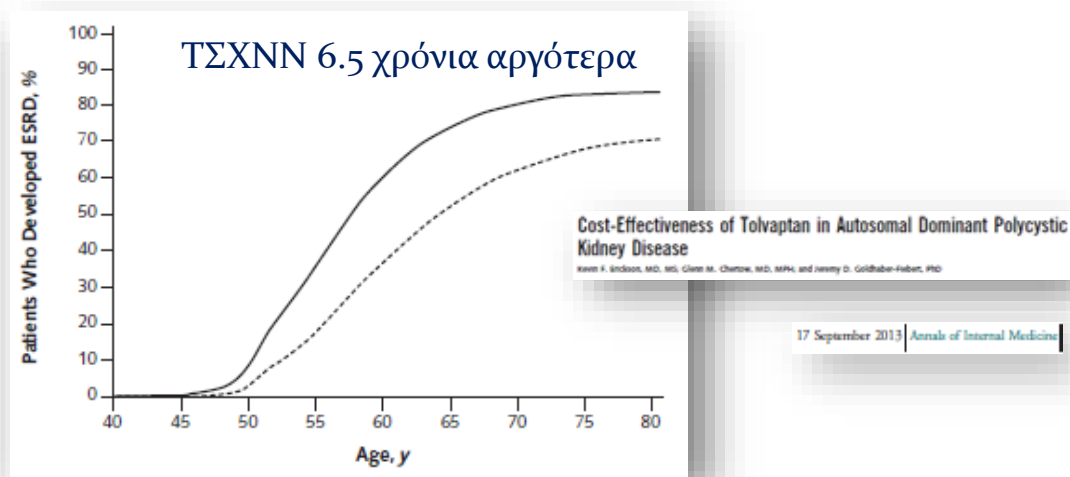
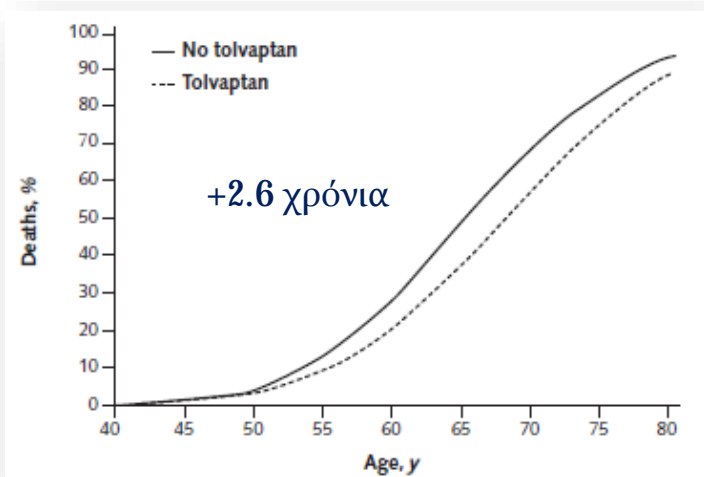


Event	Tolvaptan (N=961)	Placebo (N=483)
no. of patients with event (%)		
Adverse events more common in tolvaptan group		
Thirst	531 (55.3)†	99 (20.5)
Polyuria	368 (38.3)†	83 (17.2)
Nocturia	280 (29.1)†	63 (13.0)
Headache	240 (25.0)	120 (24.8)
Pollakiuria	223 (23.2)†	26 (5.4)
Dry mouth	154 (16.0)	59 (12.2)
Diarrhea	128 (13.3)	53 (11.0)
Fatigue	131 (13.6)	47 (9.7)
Dizziness	109 (11.3)	42 (8.7)
Polydipsia	100 (10.4)†	17 (3.5)
Adverse events more common in placebo group		
Hypertension	309 (32.2)	174 (36.0)
Renal pain	259 (27.0)§	169 (35.0)
Nasopharyngitis	210 (21.9)	111 (23.0)
Back pain	132 (13.7)	88 (18.2)
Increased creatinine level	135 (14.0)	71 (14.7)
Hematuria	75 (7.8)†	68 (14.1)
Urinary tract infection	80 (8.3)§	61 (12.6)
Nausea	98 (10.2)	57 (11.8)
Alanine aminotransferase elevation	9 (0.9)	2 (0.4)
Aspartate aminotransferase elevation	9 (0.9)	2 (0.4)

8% διακοπή της αγωγής

Tolvaptan: εγκρίθηκε ως θεραπεία αλλά όχι στις ΗΠΑ...

Post hoc αναλύσεις της βασικής κλινικής μελέτης έδειξαν οφέλη και για τους ασθενείς σε **στάδια 1-3**, σ αυτούς με τη πιο σημαντική μείωση της ωσμοτικότητας των ούρων, **μείωσε τη λευκωματουρία** και τα επεισόδια νεφρικού άλγους ενώ **σε μια επέκταση της χορήγησης του φαρμάκου για 2 χρόνια** (Tempo 4:4 study, NDT 2017) φάνηκε να διατηρείται το όφελος.



ΗΠΑ: Κρίθηκε ότι το κόστος ήταν πολύ υψηλό, οι ηπατικές παρενέργειες σημαντικές, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αδύναμο

Αντίθετα...εγκρίθηκε και κυκλοφορεί σε **Ιαπωνία, Ευρώπη, Καναδά, Κορέα, Ελβετία, Αυστραλία.**

Οδηγίες χορήγησης Tolvaptan (Ευρωπαϊκές, Καναδικές, Ιαπωνικές)

Σε ασθενείς σταδίων 1-3 (λαμβάνοντας υπ όψη την ηλικία) που έχουν ταχέως εξελισσόμενη νόσο: για να είναι το φάρμακο cost-effective και γιατί υπάρχουν παρενέργειες (σχετιζόμενες με την αφυδάτωση)

Επιβεβαιωμένη ετήσια επιδείνωση του **eGFR** >5ml/min μέσα σε ένα χρόνο και/ή >2.5 ml/min/έτος για 5 χρόνια

TKV > 5% /έτος αύξηση σε επανειλημμένες μετρήσεις (3 ή 4 ανά εξάμηνο με MRI)

Προτρέπουν στη χρήση της ταξινόμησης της **Mayo Clinic** σε κατηγορίες σύμφωνα με MRI: **1C-1E** (ταχέως εξελισσόμενη νόσος)

Ηλικία < 45 ετών, επιμήκης άξονας νεφρού >16.5 cm σε **Echo**: ταχέως εξελισσόμενη νόσος

Δοσολογία 45/15 mg πρωί/απόγευμα μέχρι 90/30 mg

Καλή ενυδάτωση των ασθενών

Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice

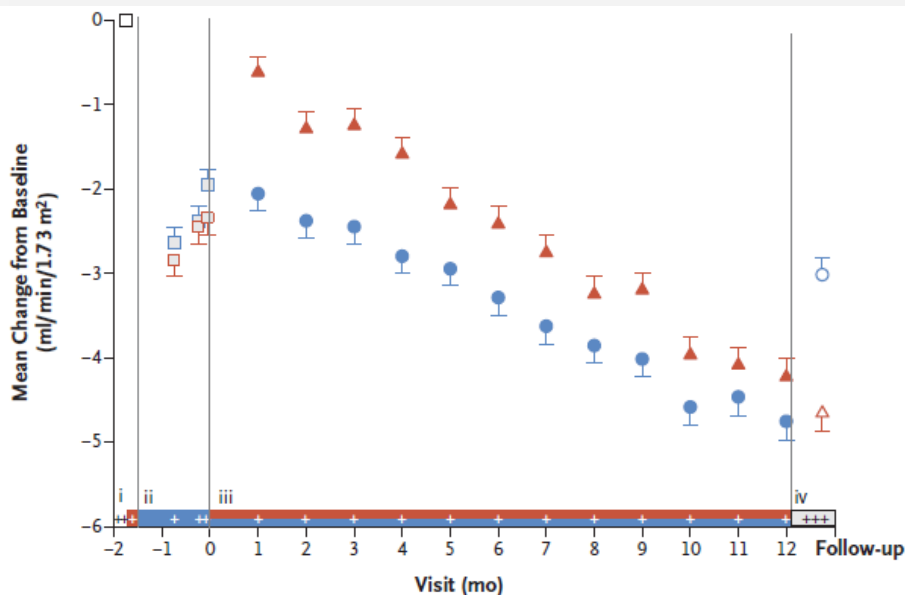
Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D.,
Olivier Devuyst, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D.,
Ronald D. Perrone, M.D., Gary Koch, Ph.D., John Ouyang, Ph.D.,
Robert D. McQuade, Ph.D., Jaime D. Blais, Ph.D., Frank S. Czerwiec, M.D., Ph.D.,
and Olga Sergejeva, M.D., M.P.H., for the REPRISÉ Trial Investigators*

This article was published on November 4, 2017, at NEJM.org.

1370 ασθενείς, **18-50 ετών με eGFR 25-65 ml/min** ή **56-65 ετών με eGFR 25-44 ml/min** **1:1** έλαβαν Tolvaptan ή placebo για **1 έτος**.

Κύριο καταληκτικό σημείο: η αλλαγή στο eGFR.



-2.34 ml/min υπό **Tolvaptan**
-3.61 ml/min υπό **placebo**
(**P<0.001**)

Παρόμοιες παρενέργειες με προηγούμενη μελέτη
5.6% vs 1.2% αύξηση τρανσαμινασών
9.2% των ασθενών σταμάτησαν Tolvaptan λόγω aquaresis

Υπέρταση στην ADPKD

Στο 60% των ασθενών, πριν αρχίσει η πτώση του **GFR**, σε μέση ηλικία 31 ετών (KI, 64, 1035-1045, 2003).

Για κάθε **100 ml** αύξησης του **TKV**, σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της υπέρτασης αυξάνεται κατά **1.4 φορές**.

Αύξηση του μεγέθους των κύστεων → ενδο-νεφρική ισχαιμία → ενεργοποίηση του άξονα ρενίνη-**AGII-Aldo** → αγγειοσύσπαση + κατακράτηση νατρίου (Adv Chron Kidney Dis 17, 153-163, 2010)

Ισχύουσες κλινικές οδηγίες (KDIGO 2012 για ΧΝΝ, 2015 για ADPKD):
Έλεγχος στα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό από ηλικία 5 ετών και κάθε 3 χρόνια.

Απώλεια βάρους, άσκηση, περιορισμός αλατιού.

Φάρμακα εκλογής: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) και Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). Δεύτερη επιλογή: αποκλειστές Ca(?), B-Blockers (?).

Διουρητικά με προσοχή (ιδιαίτερα με Tolvaptan!).

<140/90 mmHg, <130/90 mmHg σε λευκωματουρία > 30 mg/day

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 11, 2014

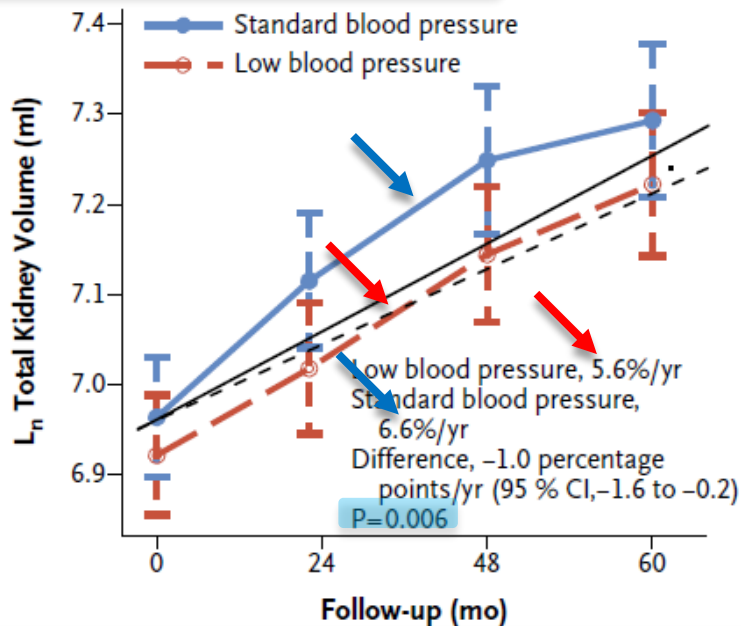
VOL. 371 NO. 24

Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic
Kidney Disease

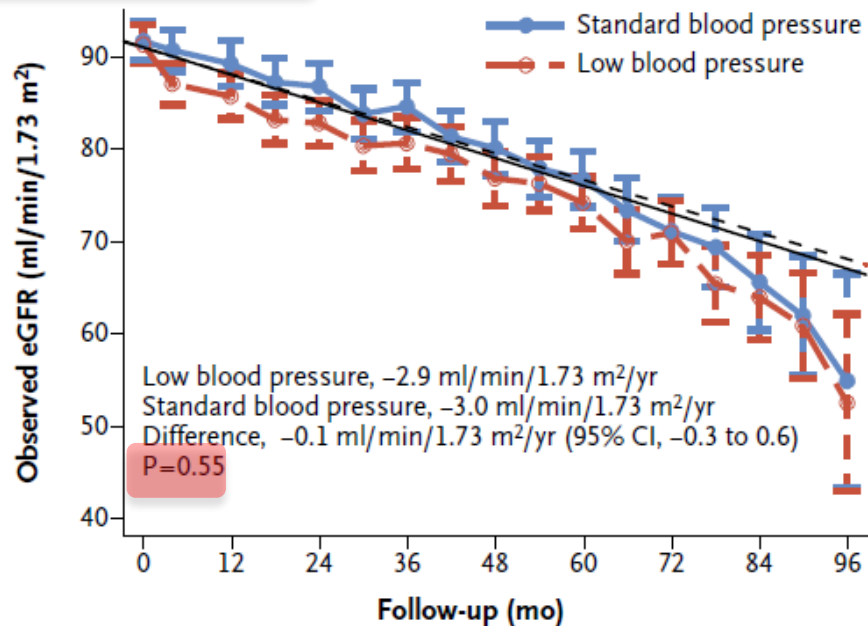
Robert W. Schrier, M.D., Kaleab Z. Abebe, Ph.D., Ronald D. Perrone, M.D., Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., William E. Braun, M.D., Theodore I. Steinman, M.D., Franz T. Winklhofer, M.D., Godela Brosnahan, M.D., Peter G. Czarnecki, M.D., Marie C. Hogan, M.D., Ph.D., Dana C. Miskulin, M.D., Frederic F. Rahbari-Oskoui, M.D., Jared J. Grantham, M.D., Peter C. Harris, Ph.D., Michael F. Flessner, M.D., Ph.D., Kyongtae T. Bae, M.D., Charity G. Moore, Ph.D., M.S.P.H., and Arlene B. Chapman, M.D., for the HALT-PKD Trial Investigators*

558 υπερτασικοί με ADPKD, 15-49 ετών και eGFR > 60 ml/min, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ένα **συμβατικό σχήμα** ρύθμισης της πίεσης (**120/70-130/80 mmHg**) ή σε **σχήμα με πιο χαμηλό στόχο** (**95/60 – 110/75 mmHg**) και είτε σε αγωγή με **ένα ACEI (Lisinopril)+ARB (Telmisartan)** ή **Lisinopril + placebo**, για 5 χρόνια.
Κύριο καταληκτικό σημείο: οι αλλαγές στο **TKV**.

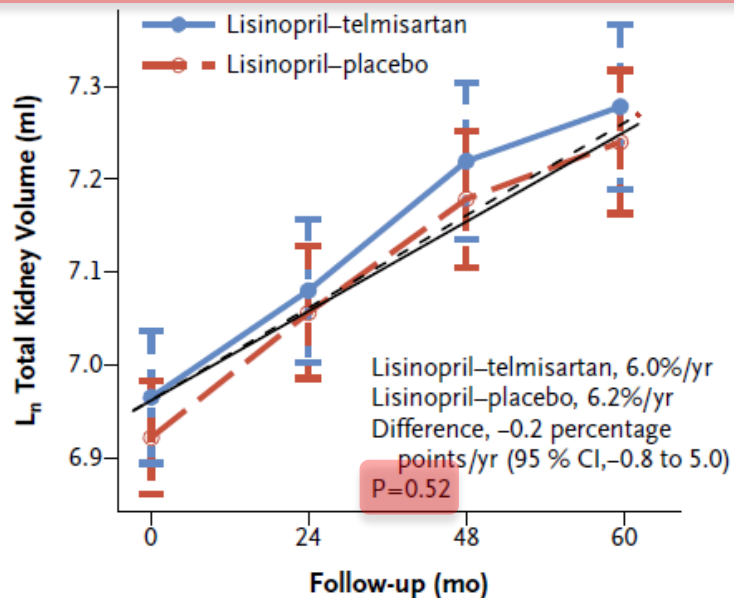
A Changes in Total Kidney Volume over Time



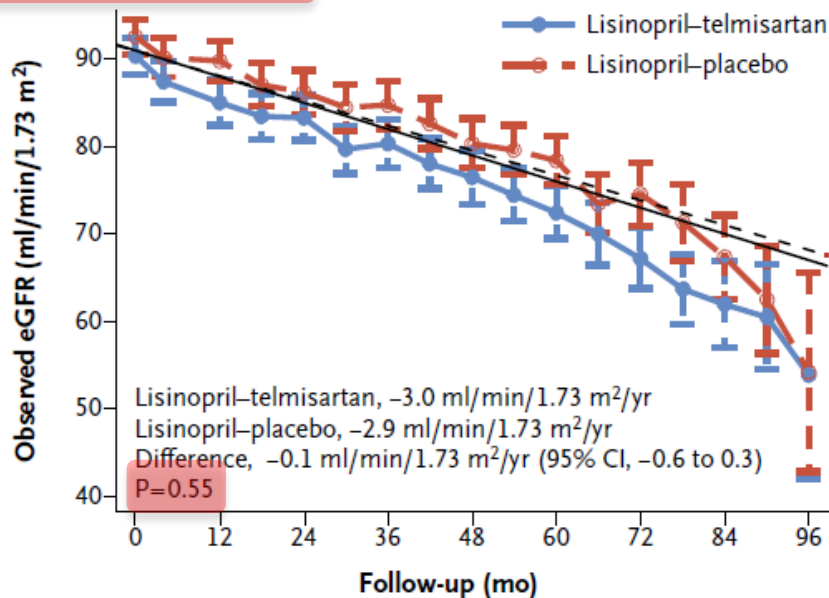
B Changes in eGFR over Time



A Changes in Total Kidney Volume over Time



B Changes in eGFR over Time



ORIGINAL ARTICLE

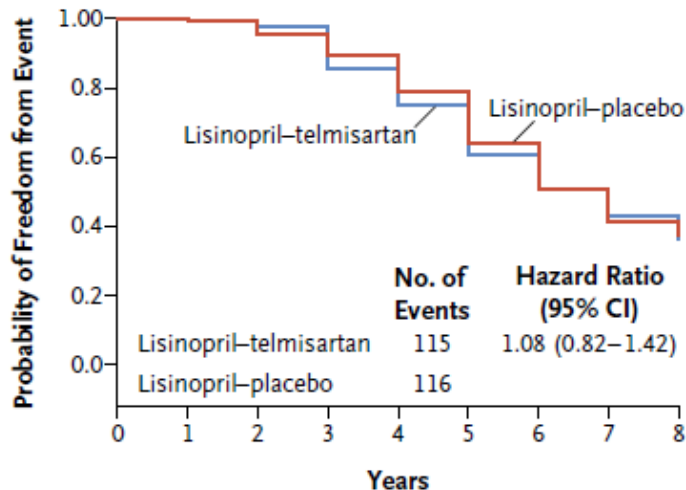
Angiotensin Blockade in Late Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Kaleab Z. Abebe, Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D., Robert W. Schrier, M.D., William E. Braun, M.D., Theodore I. Steinman, M.D., Franz T. Winklhofer, M.D., Godela Brosnahan, M.D., Peter G. Czarnecki, M.D., Marie C. Hogan, M.D., Ph.D., Dana C. Miskulin, M.D., Frederic F. Rahbari-Oskoui, M.D., Jared J. Grantham, M.D., Peter C. Harris, Ph.D., Michael F. Flessner, M.D., Ph.D., Charity G. Moore, Ph.D., M.S.P.H., and Ronald D. Perrone, M.D., for the HALT-PKD Trial Investigators*

486 ασθενείς με ADPKD, 18-64 ετών με **eGFR 25-60 ml/min** έλαβαν είτε **Lisinopril + Placebo** ή **Lisinopril + Telmisartan** με στόχο πίεση **110-130/70-80 mmHg** και παρακολούθηθηκαν για 5-8 χρόνια.

Κύριο (σύνθετο) καταληκτικό σημείο: χρόνος κατάληξης, ΤΣΧΝΝ, 50% μείωση του αρχικού eGFR.

A Composite Outcome



Συμπεράσματα συγγραφέων της μελέτης: η μονοθεραπεία με ACEI ρύθμισε την ΑΠ στους περισσότερους από τους ασθενείς με ADPKD και στάδιο 3 ΧΝΝ. Η προσθήκη ενός ARB δεν μετέβαλλε την αναμενόμενη πτώση του eGFR.

Διατροφή και ADPKD

Νερό

Μείωση επιπέδων ορού ADH – cAMP : **3-4 λίτρα /ημέρα σε eGFR >30 ml/min.** $U_{osm} < 300$ mOsm/kg H₂O. Κακή συμμόρφωση, κίνδυνος υπονατριαιμίας.

The medicinal use of water in renal disease

Connie J. Wang¹, Jared J. Grantham¹ and James B. Wetmore¹

Kidney International (2013) **84**, 45–53;

Αλάτι < 5 gr NaCl / ημ.

Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease

Kidney International (2016) ■, ■-■; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.018>

Πρωτεΐνες : 0.8 g/Kg ΣΒ

Θεραπευτικές εξελίξεις σε άλλες εκδηλώσεις της νόσου (KDIGO 2015)

Διαφορική διάγνωση λοίμωξης κύστεων-ουρολοιμώξεων: 18-F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (PET)
ΑΒ εκλογής: Fluoroquinolones, Trimethoprim-sulfamethoxazole

Ενδοκρανιακά ανευρύσματα: Δεν ενδείκνυται γενικευμένος έλεγχος (μικρά, μη-εγχειρήσιμα ανευρύσματα).

Ατομικό, οικογενειακό ιστορικό ρήξης, συμπτωματολογία.

Μέθοδος απεικόνισης: MRI χωρίς γαδολίνιο.

ADPKD: δεν αποτελεί αντένδειξη για Περιτοναϊκή Κάθαρση (κοίλες, εκκολπώματα).

Κλινικές - προ-κλινικές θεραπευτικές μελέτες σε εξέλιξη

Drug	Signalling pathway or mediator	Development status	Placebo controlled	Age at inclusion (years)	CKD stage, eGFR or TKV at inclusion	Clinical outcomes or animal models	References or ClinicalTrials.gov identifier
Curcumin	mTOR, STAT3	Phase 4	Yes	6–25	CKD 1–2 (≥ 80 mL/min/ 1.73 m ²)	FMD, PWV, CRP, IL-6, urine 8-iso-PGF2 α , 8-OHdG, TKV	NCT02494141
Lanreotide	cAMP	Phase 3	No	18–60	CKD 3 (30–60 mL/min/ 1.73 m ²)	TKV, eGFR	NCT01616927
Octreotide-LAR	cAMP	Phase 3	Yes	>18	CKD 3–4 (15–40 mL/min/ 1.73 m ² MDRD)	TKV, mGFR	NCT01377246
Triptolide	PC2, NF- κ B	Phase 3	Yes	40–75	CKD 1–2 (≥ 60 mL/min/ 1.73 m ² ; Δ TKV >6%)	TKV, eGFR	NCT02115659
Bosutinib	Src tyrosine kinase	Phase 2	Yes	18–50	CKD 1–2 (≥ 60 mL/min/ 1.73 m ² ; TKV ≥ 750 ml)	TKV, eGFR	NCT01233869
Niacinamide	SIRT1	Phase 2	Yes	18–60	CKD 1–3 (> 50 mL/min/ 1.73 m ²)	TKV, eGFR, pain score, urine MCP-1	NCT02558595
Metformin	AMPK	Phase 2	Yes	18–60	CKD 1–3 (> 50 mL/min/ 1.73 m ²)	QoL, TKV, TLV, eGFR	NCT02656017
Pioglitazone	PPAR- γ	Phase 2	Yes	18–55	CKD 1–3 (> 50 mL/min/ 1.73 m ²)	TKV, bone marrow fat	NCT02697617
Tesevatinib (KD019)	Receptor tyrosine kinases	Phase 1/2	No	22–62	CKD 3 (≥ 35 mL/min/ 1.73 m ² ; Δ TKV ≥ 1000 mL/m)	TKV, eGFR	NCT01559363
Etanercept	TNF- α	Preclinical				<i>Pkd2</i> mice	[27]
Isoxezolines	MIF	Preclinical				<i>Pkd1</i> mice	[28]
Resveratrol	NF- κ B	Preclinical				Han:SPRD (Cy/+) rats	[29]
Valproic acid	HDAC	Preclinical				<i>Pkd1</i> mice	[30]
JQ1	Brd4	Preclinical				<i>Pkd1</i> mice	[31]

Targeting new cellular disease pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease

Εξελίξεις στην ADPKD

Η πρώτη ειδική θεραπευτική αγωγή που επιβραδύνει τη πορεία της νόσου καθιερώνεται.

Η γενετική και φαινοτυπική της ετερογένεια εξηγείται όλο και καλύτερα.

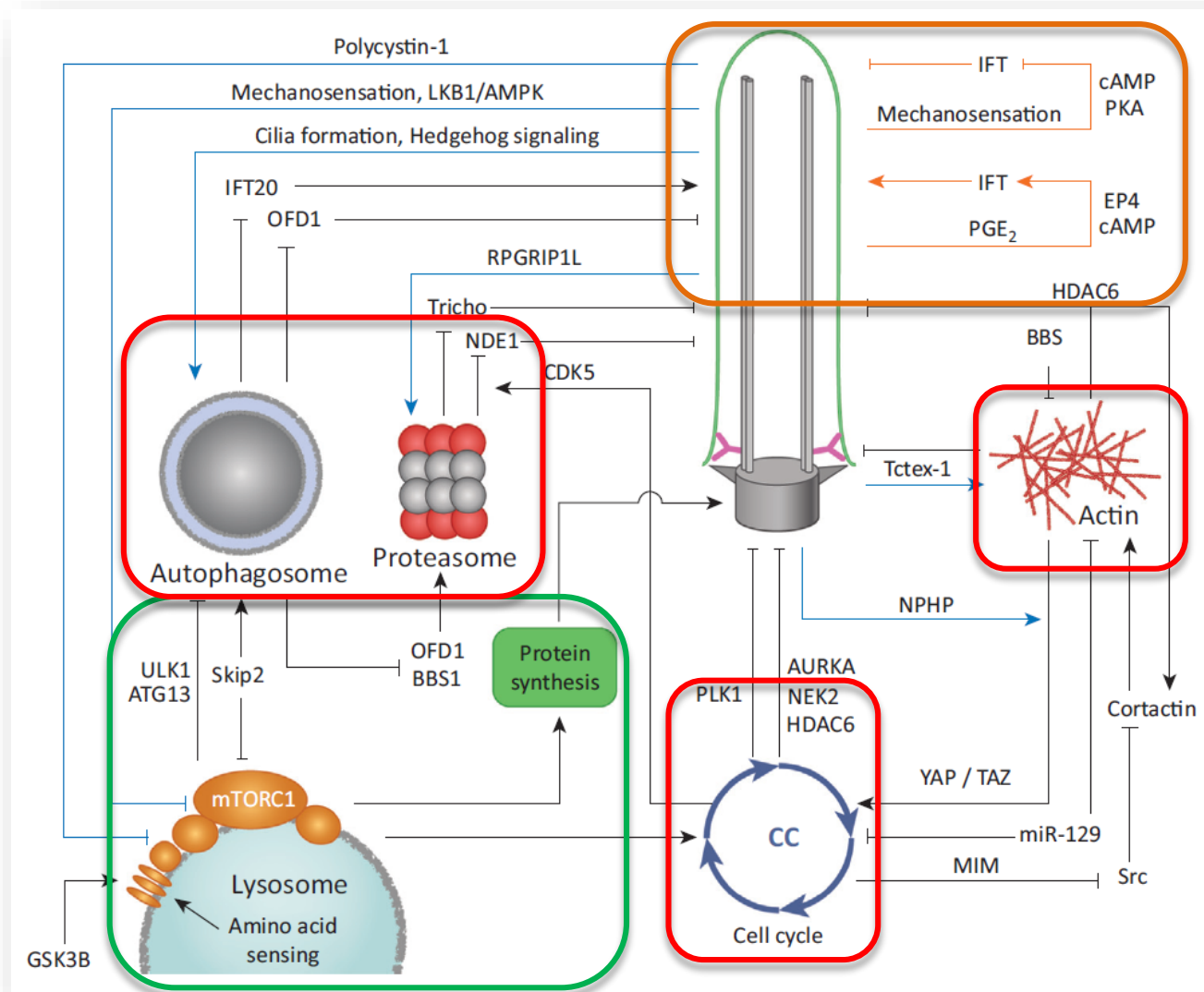
Η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολύπλοκη και εμπλέκει, εκτός από τους κροσσούς και το c AMP πλήθος σημαντικών ενδοκυττάρων μηχανισμών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό ή όχι ενώ, είναι επίσης σημαντικός ο διαχωρισμός των πρωτεϊνών από τους δευτερογενείς μηχανισμούς πρόκλησης της.

Γνωρίζουμε και αντιμετωπίζουμε καλύτερα την Υπέρταση που τη συνοδεύει ενώ,

σε εξέλιξη βρίσκονται, νέες ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.



Αλλά...οι κροσσοί εμπλέκονται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες...



The Cilium: Cellular Antenna and Central Processing Unit

cAMP σταθερά αυξημένο στα σωληναριακά νεφρικά κύτταρα σε ADPKD: κεντρικός παθογενετικός παράγοντας (?)

