

ERKRANKUNGSMECHANISMEN: POLYZYSTISCHE NIERENDEGENERATION

Polyzystische Nierendegenerationen stellen eine der Hauptursachen für terminales Nierenversagen und eine häufige Indikation zur Dialyse oder Nierentransplantation dar. Die jüngsten Fortschritte haben uns mehr Einblick in die Mechanismen verschafft, die der Ursache und der Prognose dieser Erkrankungen zugrunde liegen, und neue Ansätze zur Behandlung wurden vorgeschlagen.

Eine polyzystische Nierendegeneration kann sporadisch als Entwicklungsstörung entstehen oder im Erwachsenenleben erworben werden, die meisten Erkrankungsformen sind jedoch vererbt. Bei den erworbenen Formen können sich in den Nieren infolge des Alterungsprozesses einfache Zysten entwickeln; Dialyse, Medikamente und Hormone können zu einer Erkrankungsform mit zahlreichen Zysten führen, während es sich bei Nierenzysten oft um sekundäre Manifestationen von genetischen proliferativen Syndromen handelt. Die erblichen polyzystischen Nierendegenerationen, die durch Mutationen in den Keimlinien einzelner Gene verursacht wurden und als Mendel-Merkmale vererbt werden, umfassen autosomal dominante und autosomal rezessive polyzystische Nierendegenerationen, Nephronophthise und medulläre Zystenerkrankungen. Das Alter bei Krankheitsbeginn, die Schwere der Symptome und die Progressionsrate bis zum terminalen Nierenversagen oder Tod sind bei diesen Erkrankungen sehr unterschiedlich.

AUTOSOMAL DOMINANTE POLYZYSTISCHE NIERENDEGENERATION

Eine autosomal dominante polyzystische Nierendegeneration – die häufigste Form von polyzystischer Nierendegeneration – kommt bei 1 von 800 Lebendgeburten vor. Sie betrifft 500.000 Personen in den U.S.A. und 4 bis 6 Millionen Personen weltweit. Bei 7 bis 10 % der Patienten führt sie zur Hä-

modialyse. Es gibt zwei Typen: Typ I wird durch Mutationen im PKD1-Gen verursacht und ist für 85 bis 90 % der Fälle verantwortlich (3), während Typ II durch Mutationen im PKD2-Gen entsteht und für 10 bis 15 % der Fälle ursächlich ist (4). Die Proteinprodukte dieser zwei Gene, Polyzystin-1 und Polyzystin-2, befinden sich auf dem Epithel der Nierentubuli. Polyzystin-1 ist ein Membranrezeptor, der mit vielen Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten binden und interagieren und ebenso intrazelluläre Reaktionen durch Phosphorylierungswege hervorrufen kann, wohingegen man bei Polyzystin-2 von einem kalziumdurchlässigen Kanal ausgeht. Die beiden Typen von autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration weisen ähnliche pathologische und physiologische Eigenschaften auf, die Symptome der Typ-II-Erkrankung beginnen jedoch erst später und die Erkrankung entwickelt sich langsamer zum Nierenversagen; folglich haben diese Patienten eine längere Lebenserwartung (69,1 Jahre) als Patienten mit Typ-I-Erkrankung (53,0 Jahre). Einige Patienten mit typischen Merkmalen der autosomal dominanten polyzystischen Nierendegeneration weisen keine Mutationen in PKD1 oder PKD2 auf. Man geht daher davon aus, dass es eine seltene dritte Erkrankungsform gibt, auch wenn das vermutete Gen – PKD3 – nicht identifiziert werden konnte. Patienten, die Mutationen sowohl im PKD1- als auch PKD2-Gen aufweisen (Transheterozygote), zeigen einen deutlich schlechteren klinischen Verlauf als diejenigen mit Mutationen in nur einem der Gene.

Eine extreme zystenartige Vergrößerung beider Nieren ist charakteristisch für autosomal dominante polyzystische Nierendegenerationen. Bei den Patienten werden oft Hypertension, Hämaturie, Polyurie und Schmerzen in der Seite beobachtet und sie neigen zu wiederholten Harnwegsinfektionen und Nierensteinen. Neben dem Vorliegen von hunderten bis tausenden von Nierenzysten mit einem Durchmesser von 10

bis 20 cm findet man auch häufig klinisch signifikante Zysten in der Leber (besonders bei Frauen), in der Bauchspeicheldrüse und im Darm. Für diese Patienten besteht ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Herzklappenfehlern und die Nachkommen weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung teilweise ein fünffach größeres Risiko auf, infolge einer Ruptur von intrazerebralen Aneurysmen plötzlich zu versterben.

AUTOSOMAL REZESSIVE POLYZYSTISCHE NIERENDEGENERATION

Die autosomal rezessive polyzystische Nierendegeneration kommt seltener vor als die autosomal dominante Form, mit einer Häufigkeit von 1 zu 20.000 Lebendgeburten, und führt oft zum Tod des Fötus oder des Neugeborenen aufgrund der extremen bilateralen Vergrößerung der Nieren, einer beeinträchtigten Lungenentwicklung und aufgrund von pulmonaler Hypoplasie. Bei den meisten Babys, die die perinatale Phase überleben, kommt es zu Nierenversagen und Leberfibrose. Merkmale der Erkrankung sind Ausweitung und Verlängerung von Sammelrohren in zahlreiche kleine Zysten sowie Fehlbildungen der Gallengänge. Mutationen im PKDH1-Gen führen zur autosomal rezessiven polyzystischen Nierendegeneration. Nachdem auch eine milde Form dieser Erkrankung identifiziert werden konnte, geht man davon aus, dass weitere Gene involviert sind.

FAMILIÄRE NEPHRONOPHTHISE

Die familiäre Nephronophthise wird als rezessives Merkmal vererbt. Drei verschiedene Typen – juveniler, erwachsener und infantiler Typ – werden durch Mutationen im NPH1-, NPH2- bzw. NPH3-Gen verursacht. Bei der Nephronophthise sind beide Nieren eingeschrumpft und die Nierenzysten beschränken sich auf die Medulla am Übergang zum Kortex. Zu den typischen klinischen Manifestationen zählen Salzverlust, Wachstumsverzögerung, Anämie, Polyurie und progressive Niereninsuffizienz.

MEDULLÄRE ZYSTENNIERENERKRANKUNG

Die zwei verschiedenen Typen von medullärer Zystennierenerkrankung werden verur-

sacht durch Mutationen im MCKD1- oder im MCKD2-Gen. Die Merkmale dieser Erkrankungen sind ebenfalls bilateral eingeschrumpfte Nieren, Zysten im Bereich der Nierenmedulla, Salzverlust und Polyurie. Im Gegensatz zur Nephronophthise werden die medullären Zystennierenerkrankungen jedoch als autosomal dominante Merkmale vererbt, sie weisen einen klinisch schwächeren Verlauf auf und treten typischerweise erstmalig im Erwachsenenalter auf.

ZELLBIOLOGIE

Bei der autosomal dominanten polyzystischen Nierendegeneration werden die tausende von großen, sphärischen Zysten unterschiedlicher Größe in Kortex und Medulla von jedem Segment des Nephrons abgeleitet. Die Wand der Tubuli, entlang derer eine einzige Schicht von Epithelzellen anliegt, weitet sich aus und schließt sich dann rasch vom Ursprungstubulus ab. Im Gegensatz dazu entstehen bei der autosomal rezessiven polyzystischen Nierendegeneration die kleineren länglichen Zysten als ektatische Erweiterungen von Sammelgängen und behalten Kontakt mit ihrem Ursprungsnephron. Bei der Nephronophthise und medullären Zystennierenerkrankung beschränken sich die Zysten auf die kortikomedulläre Grenze und können von Sammelgängen und distalen Tubuli abgeleitet sein. Trotz dieser Unterschiede zwischen den einzelnen polyzystischen Nierendegenerationen steuern gemeinsame Merkmale die Entstehung und Vergrößerung von Nierenzysten.

Proliferation und Apoptose

Ein genau kontrolliertes Gleichgewicht zwischen Proliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) ist von wesentlicher Bedeutung für das normale Wachstum und die Differenzierung der Niere sowie das Aufrechterhalten der normalen Nierenstruktur nach der Geburt. Diese grundlegenden Prozesse sind bei polyzystischen Nieren gestört. Sowohl bei der autosomal dominanten als auch bei der autosomal rezessiven polyzystischen Nierendegeneration hält die Apoptose abnormal an und kann einen großen Teil des normalen Nierenparenchyms zerstören und damit die Proliferation von zystischem Epithel ermöglichen. Die Bedeutung der Apoptose konnte bei Knockout-Mäusen veranschaulicht werden,

bei denen die Inaktivierung der Apoptose-Hemmer (bcl-2 oder aktivierendes Protein 2 β [AP-2 β]) eine Zystenerkrankung verursacht.

Die Proliferation der Epithelzellen von Nierentubuli hört vor der Geburt auf, zystisches Epithel proliferiert jedoch abnormal bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration ein Leben lang. Darüber hinaus besitzen Epithelzellkulturen aus diesen Patienten eine erhöhte intrinsische Proliferations- und Überlebensfähigkeit. Verschiedene genetische Manipulationen, die die Proliferation von Tubulus-Epithelzellen bei Mäusen verursachen, führen ebenfalls zu einer Zystenerkrankung in der Niere.

Dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) kommt bei der Ausdehnung von Nierenzysten eine wichtige Bedeutung zu. Epithelzellen von Zysten aus Patienten mit der autosomal dominanten Form sowie von denen mit der autosomal rezessiven Form sind außergewöhnlich empfänglich für den proliferativen Stimulus des EGF. Darüber hinaus enthalten Zystenflüssigkeiten aus der ersten Patientengruppe mitogene Konzentrationen von EGF, und dieser EGF wird in die Lumen von Zysten in Mengen abgesondert, die eine zelluläre Proliferation auslösen können. Die übermäßige Expression und der abnormale Ort von EGF-Rezeptoren auf der apikalen (luminalen) Oberfläche von zystenhaltigem Epithel bewirken einen andauernden Kreislauf von autokriner-parakriner Proliferationsstimulation in den Zysten.

Genversuche bei Mäusen haben ebenfalls die Bedeutung der Überexpression von EGF-Rezeptoren bei der Entstehung von Nierenzysten gezeigt, und diese Arbeit hat zur Entwicklung von speziellen Inhibitoren der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase geführt, wodurch die Anzahl von Zysten verringert und die Lebensspanne von Mäusen mit polyzystischer Nierendegeneration verlängert werden könnte. Diese Klasse von kleinemolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren wird derzeit in klinischen Studien (Phase 1 und 2) bei Erwachsenen mit polyzystischer Nierendegeneration erforscht, um herauszufinden, ob diese Inhibitoren die Ausbreitung von Zysten und die Abnahme der Nierenfunktion verlangsamen können.

EGF-Rezeptoren werden auch in den apikalen Membranen von Epithel der Sammelrohre in normalen Nieren beim Fötus exprimiert. Während basale EGF-Rezeptoren im normalen Epithel des Erwachsenen aus Homodimeren bestehen, sind die apikalen EGF-Rezeptoren aus Heterodimeren des EGF-

Rezeptors und Erb-b2 gebildet. Die Rolle dieser EGF-Rezeptorvariante, erb-b2, wird dadurch veranschaulicht, dass sich Nierenzysten bei transgenen Mäusen bilden, die erb-b2 überexprimieren, und dass erb-b2-Inhibitoren *in vitro* einen protektiven Effekt auf Zellen von Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration ausüben. Diese Beobachtungen legen nahe, dass erb-b2-Inhibitoren von therapeutischem Wert sein könnten.

Weitere Wachstumsfaktoren, Zytokine und Lipidfaktoren sowie Adenosin-Triphosphat (ATP) und zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) in Zystenflüssigkeiten zeigen proliferative Wirkung auf Epithelzellen *in vitro*. Diese Faktoren können das EGF-abhängige Wachstum von Zysten anregen.

Sekretion

Die Netto-Reabsorption von Flüssigkeit in der normalen Niere erfolgt über Natriumionen-Gradienten durch die Natriumpumpe (Na⁺/K⁺-ATPase) in der basolateralen Tubuluszellmembran und durch zahlreiche Ionen- und Flüssigkeitstransporter und Kanäle an apikalen und basolateralen Orten. In den Nieren von Patienten mit polyzystischer Nierendegeneration ist die Na⁺/K⁺-ATPase fälschlicherweise in den apikalen (luminalen) Zellmembranen von Tubulusepithel lokalisiert und der Na⁺,K⁺,2Cl⁻-Symporter befindet sich fälschlicherweise auf der basalen Oberfläche des Epithels.

Molekularstudien zu den α - und β -Untereinheiten des Na⁺/K⁺-ATPase-Komplexes haben ergeben, dass die normalen Nieren beim Erwachsenen $\alpha 1\beta 1$ -Komplexe enthalten, die sich in der basolateralen Region des Tubulus befinden, wohingegen die Nieren von Patienten mit polyzystischer Nierendegeneration $\alpha 1\beta 1$ -Komplexe in der apikalen Membran enthalten. Beim normalen Fötus setzt sich die Na⁺/K⁺-ATPase auch aus $\alpha 1\beta 1$ -Komplexen zusammen und findet auf den apikalen Membranen der Nierentubuli statt. Es sieht so aus, als würde bei der autosomal dominanten polyzystischen Nierendegeneration das fehlende Herabregulieren der Transkription der $\beta 2$ -Isoform nach der Geburt die fälschliche Platzierung der Na⁺/K⁺-ATPase in der apikalen Membran erleichtern.

Zu weiteren transportbezogenen Merkmalen von Zysten gehören das Vorhandensein von Aquaporin-1- oder Aquaporin-2-Wasserkanälen im Zystenepithel von Patienten mit

autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration sowie das alleinige Vorhandensein von Aquaporin 2 in Zysten von Patienten mit der autosomal rezessiven Form. Die hohen ATP-Spiegel, die von den apikalen Membranen bei Patienten mit autosomal dominanter Form freigesetzt werden, könnten die Sekretion noch weiter verstärken. Intrazelluläre cAMP-Spiegel sind ebenfalls wichtige Regulatoren der Sekretion in Zysten, und sie regulieren die transmembranösen Leitfähigkeitsregulatoren-Chloridkanäle bei Zystenfibrose in den apikalen Membranen des Zystenepithels bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration.

Zell-Matrix-Wechselwirkungen

Fehlbildungen in der Struktur der Basement-Membran, in der Zusammensetzung der interstitiellen Matrix, in den Spiegeln von Matrix-Metalloproteasen und ihrer Inhibitoren sowie in der Expression von Integrin-Rezeptoren werden bei Patienten mit polyzystischer Nierendegeneration beobachtet. Verdickte Basement-Membranen, Veränderungen in der Matrix-Zusammensetzung und eine abnormale Zahl von Integrin-Rezeptoren kommen sowohl bei der autosomal dominanten als auch bei der autosomal rezessiven polyzystischen Nierendegeneration und bei der juvenilen Nephronophthase häufig vor. Diese Veränderungen verursachen deutliche Funktionsstörungen. Epithel von Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration liegt beispielsweise stärker an Matrix an, die aus Kollagen Typ I oder IV besteht, als normales Epithel und weist geringere Migrationsfähigkeiten gegen Wachstumsfaktor-Gradienten auf. Solche Defekte können die für die Morphogenese der Niere erforderlichen Zellbewegungen behindern.

Genversuche an Mäusen haben gezeigt, dass die Inaktivierung einiger Matrix-Adhäsionsrezeptoren und fokaler Adhäsionskomplex-assoziiierter Proteine die Entstehung von Zysten verursacht. In ähnlicher Weise bilden sich Zysten durch eine Überexpression von Polyzystin-1 oder β -Katenin (Wnt). Der Migrationsdefekt von Epithelzellen von Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration kann durch Inhibitoren der Wnt-Wege rückgängig gemacht werden. Diese Moleküle könnten sich möglicherweise für therapeutische Strategien einsetzen lassen.

Polarität

Der normale erwachsene Nephron ist eine segmentierte Struktur, entlang derer mindestens 15 verschiedene Typen von hoch polarisiertem Epithel anliegen. Die polarisierte Verteilung von Enzymen, Ionentransportern, Kanälen, Poren, Wachstumsfaktor und Matrixrezeptoren ermöglicht eine normale Vektorfunktion (direktionaler Transport) sowie die Kontrolle von Zellteilung, -differenzierung und -reifung. Bei der autosomal dominanten und autosomal rezessiven polyzystischen Nierendegeneration befinden sich im Rahmen der Veränderungen in der Polarität von Membranproteinen Na⁺/K⁺-ATPase, EGF-Rezeptoren, Cathepsin B, Matrix-Metalloproteinase 2 und E-Cadherin fälschlicherweise eher in der apikalen Zellmembran als in der basolateralen Membran. Die Polarisierung von Proteinen erfolgt während der Reifung von Nephronen im Uterus und schreitet durch den regulierten Wechsel der Genexpression fort. Die anhaltende Expression von fetalen Formen der Na⁺/K⁺-ATPase und EGF-Rezeptoren legt nahe, dass hier im Reifungsprogramm eine Blockade besteht. Das von PKD1 kodierte Protein, Polyzystin-1, weist bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration Defekte in der Polarität und in seiner Wirkweise auf. Beim normalen Nierenepithel beschränkt sich Polyzystin-1 auf laterale Zellmembranen an Orten der Zell-Zell-Adhäsion (Adhäsionsverbindungen) und Zell-Matrix-Kontakten (fokale Adhäsionen), wohingegen beim Zystenepithel der überwiegende Teil dieses Proteins intrazellulär vorliegt.

Signalumwandlung

In der Entstehung der polyzystischen Nierendegeneration sind viele intrazelluläre Signalumwandlungswege involviert. Die PKD1-, PKD2- und NPH1-Genprodukte können von sich aus intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren, die die Proliferation, Migration und Differenzierung von Zellen regeln. Die Integration dieser Wege ist wesentlich für die Zellbewegungen, die der Morphogenese sowie der Entstehung und Aufrechterhaltung von Nierentubuli mit korrekten Lumendurchmessern zugrunde liegen. Polyzystine initiieren diese Wege durch Wechselwirkungen mit verschiedenen Proteinen an den Zell-Zell-Adhäsionsverbindungen und fokalen Zell-Matrix-Adhäsions-

komplexen. Durch den Funktionsverlust der fokalen Adhäsion bei mutiertem Polyzystin-1 können Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration die fokale Adhäsionskinase nicht rekrutieren, und eine Mutation von Nephrozystin bei Nephronophthise zieht die Bildung von Zysten nach sich. Eine weitere Regulierung der Funktion von Polyzystin geschieht durch G-Proteine, die Phosphorylierung durch Serinkinasen oder Tyrosinkinasen, die Dephosphorylierung durch Rezeptor-Protein-Tyrosinphosphatasen und die intrazellulären sekundären Botenstoffe (second messenger) Kalzium und cAMP.

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft geht man davon aus, dass komplexe Signalmuster von Polyzystinen, intrazellulären ‚second messengers‘ und Wachstumsfaktoren die Regulierung der Proliferation, Differenzierung und Morphogenese von Nierentubuluszellen durch Wechselwirkungen mit an Aktin-Zytoskeletton gebundenen Proteinkomplexen, intrazellulären Signalkaskaden und die Regulation von Gentranskription koordinieren. Störungen in diesen regulierenden Mechanismen durch Mutationen in PKD1, PKD2 oder NPH1 unterbrechen diese Prozesse.

Zilien

Die wichtigsten Zellen der Sammelrohres in der Niere besitzen eine solitäre zentrale Zilie, deren Funktion noch unklar ist. Eine verblüffende Beobachtung ist, dass zwei mutierte Mäusestämme mit autosomal rezessiver polyzystischer Nierendegeneration (Tg737 und cpk) eine abnormale Zilienstruktur bzw. -funktion aufweisen und ihre kodierten Proteine (Polaris und Zystin) sich gemeinsam mit Polyzystinen in Sammelrohr-Zilien befinden. Es ist jedoch nicht bekannt, ob diese Fehlbildungen auch auf die autosomal rezessive polyzystische Nierendegeneration beim Menschen zutreffen, was ein mutiertes PKHD1-Gen bedeuten würde. Genversuche bei einem Wurm (*Caenorhabditis elegans*) und funktionelle Studien in Zellkulturen und bei einer Pkd-1-Mausmutante legen eine sensorische Rolle für die Zilie bei der autosomal dominanten polyzystischen Nierendegeneration nahe.

MOLEKULARBIOLOGIE

PKD-Gene und Mutationen

Eine große Reihe an Mutationen in PKD1 oder PKD2 können eine autosomal dominante polyzystische Nierendegeneration verursachen. Diese Mutationen sind über die gesamte Sequenz dieser Gene verbreitet und umfassen Deletionen, Insertionen sowie Rahmenwechsel und Splicing, Nonsense-, Missense- und Punktmutationen. Bei den Nachkommen kodieren die meisten Mutationen ein beschnittenes Protein und sind für diese einzelne Familie einzigartig. PKD1, ein großes Gen mit 46 Exons, kodiert ein 14,5-kb-Transkript. Die Existenz von weiteren PKD1-ähnlichen homologen Genen oberhalb der 5'-Region von PKD1 gestaltet die Mutationsanalyse erheblich schwieriger. Mehr als 100 Mutationen von PKD1 wurden identifiziert. Im Gegensatz dazu kodiert PKD2, ein einfacheres 15-Exon-Gen, ein kleineres 5,6-kb-Transkript. Über 75 Mutationen von PKD2 konnten identifiziert werden, auch hier hauptsächlich vom inaktivierenden Typ.

Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration sind heterozygot und haben ein mutantes und ein normales (*wild-type*) Allel von PKD1 geerbt. Ein Sowohl-als-auch-Mechanismus (zwei Auslöser) wurde vorgeschlagen, um zu erklären, wie Zysten entstehen. Dieser Mechanismus erfordert nicht nur eine Keimlinien-Mutation von PKD1 oder PKD2, sondern ebenfalls eine zusätzliche somatische Mutation im *wild-type* Gen, um die Entstehung von Zysten auszulösen. Auch wenn solche zweiten Auslöser (Punktmutationen) innerhalb einzelner Zysten tatsächlich auftreten, sind die Häufigkeiten gering (17 Prozent bei PKD1 und bis zu 43 Prozent bei PKD2) und Polyzystin-Protein wird in den meisten Epithelzellen von Zysten in Nieren von Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration vorgefunden. Die Evidenz legt nahe, dass die somatischen (Punkt-) Mutationen entweder die Transkription des mutierten *wild-type* Allels erlauben oder die Produktion von Polyzystin-1 oder Polyzystin-2 blockieren.

Auch wenn ein vollständiger Verlust von PKD1 oder PKD2 eindeutig zu einer massiven Nierenzystenbildung führt, gibt es auch einen Gen-Dosis-Effekt, da entweder die ungenügende Menge an PKD1 (komplettes Fehlen oder Haploinsuffizienz) oder das übermäßige Vorhandensein von PKD1

(transgene Überexpression) die Zystenbildung verursacht.

Das Gen für autosomal rezessive polyzystische Nierendegeneration, PKHD1, besitzt 67 Exons und kodiert ein großes 16.2-kb-Transkript. Es gibt viele Spleiß-Varianten und es wurden einige unterschiedliche Mutationen über die gesamte Kodierregion hinweg entdeckt. Die meisten Mutationen sagen die Translation eines beschnittenen Proteins voraus.

Das Gen für die juvenile Nephronophthise, NPH1, besitzt 20 Exons und kodiert ein kleines 4.5-kb-Transkript. 70 bis 80 Prozent der betroffenen Patienten weisen homozygote Deletionen auf, während die restlichen heterozygot sind. Eine Vielzahl von inaktivierenden, Nonsense-, Splice-site- und Punktmutationen konnte identifiziert werden.

Proteine der polyzystischen Nierendegeneration

Polyzystin-1

Polyzystin-1 ist ein großes (>460 kD) Membranprotein mit einem langen extrazellulären N-Terminal, 11 transmembranösen Domänen und einem kurzen intrazellulären C-Terminal. Sein extrazellulärer Anteil enthält strukturelle Motive für die Bindung von Matrix und Zellmembran-Proteinen in der Umgebung des Nierentubulus-Epithels. Der intrazelluläre Teil des Proteins besitzt viele Orte für Phosphorylierung und Reaktionen auf Regulatoren der Signalumwandlung. Polyzystin-1 interagiert und bildet Komplexe mit vielen anderen Proteinen auf Zellmembranebene und auf der intrazellulären Außenseite der Membran, die die extrazelluläre Umgebung mit dem intrazellulären Aktin-Zellgerüst verbindet.

Polyzystin-2

Das PKD2-kodierte Protein Polyzystin-2 ist ein 110-kD-Membranprotein mit sechs transmembranösen Domänen und intrazellulären N- und C-Terminal-Domänen mit strukturellen Ähnlichkeiten zu spannungsaktivierten L-Typ-Kalzium- und -Natriumkanälen. Strukturelle und funktionelle Analysen zählen Polyzystin-2 zur Familie von Kanalproteinen zusammen mit den vor kurzem identifizierten Polyzystin-ähnlichen Kalziumkanälen PKDL und PKD2L2. Auch wenn Polyzystin-2 als nichtselektiver Kationenkanal wirken kann, der für Kalzium durchlässig ist, besteht immer noch Unklarheit darüber, ob es allein funktioniert oder nur wenn es einen

Komplex mit Polyzystin-1 an der Zellmembran oder im endoplasmatischen Retikulum bildet.

Fibrozystin

Auch wenn nur wenig über Fibrozystin (auch bekannt als Polyductin), das große (447-kD) Protein bei der autosomal rezessiven polyzystischen Nierendegeneration, bekannt ist, legt seine Struktur nahe, dass es ein integraler Membranrezeptor mit extrazellulären Protein-Wechselwirkungsorten und intrazellulären Phosphorylierungsorten ist. Krankheitsverursachende Mutationen von PKHD1 beschneiden den C-Terminal von Fibrozystin und entfernen oder inaktivieren damit die mutmaßlichen Signalorte. Fibrozystin kommt in den Sammelrohren der fötalen Niere reichlich vor, fehlt aber in den Nieren einiger Patienten mit autosomal rezessiver polyzystischer Nierendegeneration. Zusammengenommen legen diese Eigenschaften nahe, dass Fibrozystin ähnlich wie Polyzystin-1 als Membranrezeptor wirken könnte und mit extrazellulären Proteinliganden interagiert sowie intrazelluläre Signale zum Nukleus umwandelt.

Nephrozystin

Im Gegensatz zu Polyzystinen und Fibrozystin ist Nephrozystin ein rein intrazelluläres kleines (83-kD) Protein. Es bindet an fokale Adhäsionsproteine, einschließlich p130cas und Tensin. Polyzystine und Nephrozystin interagieren wahrscheinlich mit Proteinen des fokalen Adhäsionskomplexes, bei denen die Phosphorylierung die intrazellulären Signalwege aktiviert. Die bisherigen Erfahrungen sprechen für eine zentrale Rolle bei der Kontrolle von Polyzystin-Nephrozystin-Adhäsionskomplexen an fokalen Adhäsionspunkten in der Zellmatrix für die Regulierung der Nierentubulus-Geometrie.

Funktionen von Polyzystinen

Eine Reihe von Analysen haben zu der Schlussfolgerung geführt, dass Polyzystin-1 als Membranrezeptor funktioniert und fähig ist, mit vielen Proteinen, Kohlenhydraten und Lipiden zu binden und zu interagieren und intrazelluläre Reaktionen durch Phosphorylierungswege hervorzurufen, und dass Polyzystin-2 als kalziumdurchlässiger Kanal wirkt. Polyzystin-1 findet sich an drei wesentlichen Orten der Nierentubuluszelle: am fokalen Zell-Matrix-Adhäsionskomplex, an den Zell-Zell-Verbindungen und im Zilium,

wobei jeder einzelne dieser Orte die extrazelluläre Umgebung der Zellmembran mit dem intrazellulären Actin-Tubulin-Zellgerüst verbindet. Durch zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Proteinen und Modifikationen durch Phosphorylierung regen Polyzystinkomplexe die intrazellulären Signalkaskaden an, die die Gentranskription beeinflussen. Die bisherigen Befunde und Erfahrungen legen nahe, dass der Polyzystinkomplex als Mechanosensor wirkt, indem er Signale von der extrazellulären Matrix (über fokale Adhäsionen), angrenzenden Zellen (über Zellverbindungen) und vom Tubuluslumen (über Zilien) erhält und sie in Zellreaktionen umwandelt, welche die Proliferation, Adhäsion, Migration, Differenzierung und Reifung regulieren, die zur Kontrolle des Durchmessers von Nierentubuli und der Morphogenese der Niere unabdingbar sind.

REGULIERUNG UND PROGRAMMIERUNG DER ENTWICKLUNG

Die autosomal dominante polyzystische Nierendegeneration ist eine Entwicklungsstörung. In der Gebärmutter entstehen zahlreiche Nierenzysten, Mäuse mit gezielten homozygoten Unterbrechungen des *pkd1*- oder *pkd2*-Gens versterben in der Gebärmutter oder perinatal und es zeigen sich bei den betroffenen Patienten viele fötale Gene, Proteine und Funktionen. Polyzystin-1 wird entwicklungsbedingt reguliert. In fötalen Ureterknospen-Zellen und Sammelrohr-Zellen liegen hohe Spiegel des Proteins vor, während die Spiegel bei erwachsenen Nieren niedrig sind. Bei Nieren von 8 bis 16 Wochen alten Föten wird Polyzystin-1 vorwiegend in fokalen Basalmembran-Adhäsionen von wanderndem Epithel gefunden, das von der Ureterknospe abgeleitet ist. Im späteren Verlauf der Schwangerschaft und bei der erwachsenen Niere wird die Expression von Polyzystin-1 herabreguliert und bleibt auf die medullären Sammelrohre in lateralen Zell-Zell-Adhäsionsverbindungen beschränkt. Polyzystin-1 ist wichtig in der Regulation von Adhäsion, Migration und Astverlängerung der Ureterknospe im Verlauf der Nierenentwicklung. Mutationen in *PKD1*, *PKD2* oder *NPH1* unterbrechen diesen fein abgestimmten Prozess und führen zur Entstehung von Zysten.

AUSBLICK: PROGNOSE UND THERAPIE

Es konnten einige genetische Faktoren, welche die Geschwindigkeit der Progression der autosomal dominanten polyzystischen Nierendegeneration zum terminalen Nierenversagen beeinflussen, identifiziert werden, darunter auch die Art der vererbten Mutation. Bei Patienten mit Mutationen in *PKD2* (Typ II) wird ein langsames Fortschreiten der Erkrankung beobachtet als bei Patienten mit Mutationen in *PKD1* (Typ I), während Mutationen im 5'-Bereich von *PKD1* zum frühen Beginn einer rasch progressiven Erkrankung führen und das gleichzeitige Vorhandensein von *PKD1*- und *PKD2*-Mutationen für einen schweren Krankheitsverlauf spricht. Begleiterscheinungen wie Hypertension tragen ebenfalls zur Schwere der Erkrankung bei – möglicherweise durch Effekte von modifizierenden Genen, wie man aufgrund des frühen Beginns des terminalen Nierenversagens bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierendegeneration und Deletions-Polymorphismen des Angiotensin-converting-Enzyms annehmen könnte. Ein weiterer Beschleunigungsfaktor für die Progression ist die interstitielle Fibrose, unabhängig davon, ob sie durch die Proliferation von Fibroblasten, inflammatorische Zytokine, toxischen oder traumatischen Insult oder Diätzusätze verursacht wurde. Die Entwicklung von genetischen, pharmakologischen oder diätetischen Interventionen könnte vorangetrieben werden, nachdem jetzt Nagetiermodelle zur Verfügung stehen mit gezielten Mutationen in *pkd1* und *pkd2* oder mit spontanen Mutationen mit Syntänie zu Mutationen in *NPH3* (Pcy-Maus) und *PKHD1* (Pck-Ratte) und gut charakterisierten primären und konditionell immortalisierten Nierenepithel-Zellkulturen von normalen menschlichen Nephronensegmenten beim Fötus und beim Erwachsenen sowie an Zysten angrenzendes Epithel von Patienten mit autosomal dominanter und rezessiver polyzystischer Nierendegeneration.

Da die autosomal dominante polyzystische Nierendegeneration eine langsam progrediente Erkrankung ist, gibt es ein therapeutisches Fenster für die Behandlung der Krankheit durch Verzögerung der Zystenverbreitung. Neue Methoden zur Beurteilung der Nierenfunktionsabnahme, wie das Monitoring der Verringerung von Zahl und Größe der Zysten, müssen jedoch erst noch entwickelt und von den entsprechenden Stellen genehmigt werden. Das vielversprechendste

Beispiel für eine mögliche Therapie sind die EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Die Behandlung der am schnellsten fortschreitenden Formen von polyzystischer Nierendegeneration könnte eine größere Herausforderung darstellen, da die Therapie noch in der Entwicklungsphase der Zysten erfolgen müsste. In diesen Fällen könnten sich andere Tyrosin- und Serinkinase-Ziele sowie Gentherapie als optimal erweisen.

PATRICIA D. WILSON, M.D., PH.D.
 Department of Medicine
 Division of Nephrology
 Mount Sinai School of Medicine
 1425 Madison Ave., East Bldg.
 New York, NY 10029
 USA
 E-mail: pat.wilson@mssm.edu

NEPHROLOGEN SEHEN NIERENKRANKE OFT VIEL ZU SPÄT

Nach wie vor unterschätzen viele Ärzte die alarmierende Bedeutung erhöhter Serum-Kreatininwerte", sagt Professor Roland Schmieder aus Erlangen. Nierenkranke werden zu spät zum Nephrologen überwiesen, wie eine Studie belegt.

In der Studie "BENEFIT Niere" wurde untersucht, wie neu dialysepflichtige Patienten ärztlich vorbetreut worden waren. Das Akronym der multizentrischen Studie steht für "Bedeutung eines Nephrologie Screenings für Interventionsbeginn und Therapieerfolg". Es wurden prospektiv die Daten von 551 Patienten erfaßt, die zwischen Juli 2002 und März 2003 in fünf deutschen Ballungsräumen mit einer Nierenersatztherapie begonnen haben. Weniger als 40 Prozent dieser Patienten war zuvor regelmäßig von einem Nephrologen betreut worden. Das hatte für die Patienten Nachteile: So wurde bei jedem zweiten der überwiegend hausärztlich betreuten Patienten erst bei einer Urämie und damit zu spät mit der Dialyse begonnen. 84 Prozent wurden dafür im Mittel 18 Tage stationär aufgenommen, davon die Hälfte als Notfall.

Anders bei den Patienten aus den nephrologischen Praxen: Bei ihnen war der Zeitpunkt der erstmaligen Dialyse zu 81 Prozent festgelegt, die Erstbehandlung erfolgte nur bei etwa jedem zweiten Patienten stationär und nur bei 15 Prozent als Notfall. "Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes war zudem mit etwa elf Tagen deutlich kürzer", sagte Schmieder.

"Die späte Zuweisungspraxis führt zu unnötig vielen Krankenhausaufnahmen und einem erhöhten Sterberisiko wegen verspätetem Dialysebeginn", kritisierte er. Nach seinen Angaben waren in einer vorausge-

gangenen Studie 34 Prozent der Patienten, die bereits binnen 17 Wochen nach Überweisung zum Nephrologen dialysiert werden mußten, im ersten Jahr nach Beginn der Dialyse gestorben. Bei Patienten mit einem späteren Dialysebeginn nach der Facharztüberweisung seien dies nur etwa sechs Prozent gewesen. Die Daten belegten zudem, daß bei Folgekrankheiten der chronischen Niereninsuffizienz von Fachärzten intensiver behandelt werde, besonders in Bezug auf die Eisensubstitution und die Therapie mit Vitamin D.

Schmieder forderte strukturierte Behandlungspfade sowie Anreize, um die Situation zu verbessern. "Nach wie vor unterschätzen offensichtlich viele Ärzte die alarmierende Bedeutung erhöhter Serum-Kreatininwerte", sagt er. Die effiziente Therapie von Nierenkranken sei auch ein gesellschaftliches Anliegen. So würden bereits heute zwei Prozent des Budgets der gesetzlichen Krankenkassen für die Dialyse aufgewendet.

In sozialen Unterschichten früherer Tod

"Angehörige der niedrigsten sozialen Schicht unterliegen einem Sterberisiko, das gegenüber der höchsten Sozialschicht um mehr als das Doppelte erhöht ist", ergab eine aktuelle Studie des Instituts für Gesundheitswissenschaften, TU Berlin. Ein Teil des Effektes läßt sich auf das überhäufig ungünstige Gesundheitsverhalten in sozialen Unterschichten zurückführen; ein weiterer Teil ist bislang wissenschaftlich ungeklärt.