

Received: 2004.11.12  
Accepted: 2004.12.20  
Published: 2004.12.27

## Autosomalna dominująca postać zwyrodnienia torbielowatego nerek (ADPKD) – stan badań oraz obraz kliniczny

Autosomal dominant polycystic kidney disease – research status and clinical manifestation

Hanna Augustyniak-Bartosik<sup>1</sup>, Waclaw Weyde<sup>2</sup>, Magdalena Krajewska<sup>2</sup>, Marian Klinger<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zespół Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Stacja Dializ w Miliczu

<sup>2</sup> Klinika i Katedra Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

### Streszczenie

W pracy przedstawiono stan wiedzy dotyczący genetycznych uwarunkowań autosomalnie dominującego zwyrodnienia torbielowatego nerek oraz obraz kliniczny choroby. Przedstawiono historię odkrycia genów *PKD1* i *PKD2* oraz ich budowę. Wskazano na główne kierunki badań, tj. badania mutacji występujących w genach *PKD1* i *PKD2* wraz z przedstawieniem metod służących do ich wykrywania i ewentualne korelacje między mutacjami a obrazem klinicznym choroby. Opisano badania produktów genów *PKD1* i *PKD2*, czyli polycystyn wraz z omówieniem ich wpływu na przebieg schorzenia, a także badania mające na celu znalezienie genów i czynników modyfikujących postęp choroby. Omówiono zjawisko nałożenia się mutacji somatycznej na istniejącą już mutację germinálną (jest to zjawisko tzw. second hit), które jest uważane za czynnik bezpośrednio ujawniający fenotyp zwyrodnienia torbielowatego. W pracy przedstawiono również najczęstsze objawy pozanerkowe występujące w schorzeniu. Szczególny nacisk położono na zmiany w zakresie układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego, przedstawiając zarazem implikacje terapeutyczne. Omówiono również potencjalne związki między zwyrodnieniem torbielowatym nerek a opisanym niedawno autosomalnym dominującym zwyrodnieniem torbielowatym wątroby.

Słowa kluczowe:

ADPKD • geny • mutacje • polycystyny • obraz kliniczny

### Summary

This paper deals with the current genetic knowledge about autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). A short history of the mapping of the *PKD1* and *PKD2* genes, the types of mutations in these genes and methods of their detection are described. The main research trends involve mutations in *PKD* genes and the relation between the type of mutation and clinical features of the disease, the role of polycystins in the pathogenesis of ADPKD, and attempts to assess the influence of environmental factors on the progression of the disease. The second-hit model and the role of modifying genes in the pathogenesis of the disease are also discussed. The clinical manifestation of ADPKD, especially the risk factors of unfavorable progression and extrarenal manifestation of the disease, are presented, with particular emphasis on changes in the circulatory and nervous systems. Therapeutic implications as well as the relations between autosomal polycystic kidney disease and the recently described autosomal dominant polycystic liver disease are also discussed.

Key words:

ADPKD • genes • mutations • polycystins • clinical manifestation

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_58/6798.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6798.pdf)

**Word count:** 3276

**Tables:** –

**Figures:** 3

**References:** 85

**Adres autorki:** lek. med. Hanna Augustyniak-Bartosik ZP ZOZ Stacja Dializ, ul. Grzybowa 1, 56-300 Milicz,  
e-mail: zpzo@poczta.szpital-milicz.com

Postęp badawczy umożliwia coraz dokładniejsze poznanie mechanizmów leżących u podstaw wielu schorzeń. Wśród nich niemałą grupę stanowią choroby wrodzone.

Autosomalna dominująca postać zwyrodnienia torbielowatego nerek (ADPKD) jest jednym z najczęstszych schorzeń genetycznych, gdyż dotyczy 1 na 400 do 1 na 1000 osób w populacji. Rozwijająca się w chorobie schyłkowa niewydolność nerek jest w 5–12% przyczyną włączenia chorych do leczenia nerkozastępczego.

Pierwszego opisu tego schorzenia dokonał już najprawdopodobniej Hipokrates w 460 r.p.n.e. [85], jednakże koncepcja wrodzonego charakteru zwyrodnienia torbielowatego sięga dopiero końca XIX w. (Steiner 1899 r.). Lata 50-60 XX w. zaowocowały powstaniem licznych monografii dokładnie opisujących różnorodność obrazu klinicznego, koncepcję rodzajów dziedziczenia, klasyfikację anatomopatologiczną. Przełomem było niewątpliwie zmapowanie w 1985 r. przez Reedersa genu *PKD1* na chromosomie 16p13.3. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań mających na celu wyjaśnienie mechanizmów powstawania tego jakże różnego w swoim obrazie klinicznym schorzenia. W roku 1993 zmapowano drugi gen – *PKD2* na chromosomie 4q13-23 [33] przyczyniający się do rozwoju choroby. Obecnie uważa się, że przynajmniej 3 geny mają swój udział w powstawaniu fenotypu zwyrodnienia torbielowatego. Jak dotąd, nie zidentyfikowano genu *PKD3*. Prawie 85% przypadków ADPKD w populacji europejskiej jest związane z występowaniem nieprawidłowego genu *PKD1*, a około 10–15% – z genem *PKD2*. Opisano również przypadki choroby niezależne od występowania mutacji w genach *PKD1* i *PKD2*; w takich sytuacjach rozważa się obecność występowania genu *PKD3* [36].

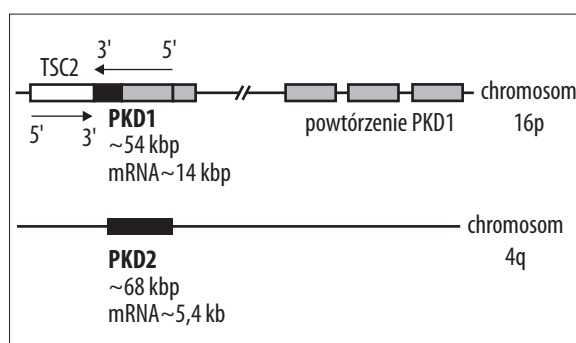
#### STAN BADAŃ NAD GENETYCZNYM UWARUNKOWANIEM TORBIELOWATOŚCI NEREK

Badania nad zwyrodnieniem torbielowatym rozwijają się w 3 kierunkach. Pierwszy to badanie mutacji w genach *PKD1* i *PKD2* i poznanie korelacji pomiędzy występowaniem tych mutacji a obrazem klinicznym. Drugi to badanie produktów genów *PKD1* i *PKD2* – polycystyn oraz określenie ich działania fizjologicznego. Trzeci nurt to próba znalezienia innych genów i czynników modyfikujących rozwój choroby.

Gen *PKD1*, jak wspomniano, został zmapowany w 1985 r. na chromosomie 16p13.3. Gen ten okazał się dużym genem, jego pełną strukturę oraz strukturę białka poznano w 1995 r. [75]. Długość genu *PKD1* wynosi 54 kbp (kilo par zasad) i zawiera 46 eksonów i 45 intronów. Wielkość bogatego w pary GC transkryptu (mRNA) wynosi około 14

kbp. Obecność licznych par GC (guanina-cytozyna) sprzyja występowaniu mutacji ze względu na możliwość pojawienia się tzw. poślizgu replikacji czyli przesunięcia względem siebie nici matrycowej i kodującej, co powoduje, że część matrycy może być powielona dwukrotnie lub opuszczona. Sama cytozyna jest zasadą często metylowaną, co zwiększa jej podatność na deaminację w następstwie czego powstaje tymina (transwersja cytozyny w tyminę).

Ponad 70% długości genu *PKD1* jest 4-krotnie powtórzone proksymalnie na tym samym chromosomie. Dotyczy to rejonu 5' końca genu – eksonów 1-33/34. Występowanie tych powtórzeń o dużym stopniu identyczności (około 97%) znacznie utrudnia wykrywanie mutacji. Powtórzenia te nazywane są *HG-loci*. *Loci* te mają 3' koniec różny od genu *PKD1*, natomiast wykazują największą homologię z końcem 5' genu *PKD1* [75]. Z *HG-loci* powstają 3 duże transkrypty: I- HGA o wielkości 21 kbp, II- HGB – 17 kbp, a III- HGC – 8,5 kbp. W obszarze chromosomu, na którym jest umiejscowiony gen *PKD1*, znajduje się również *locus* dla genu *TSC2* (gen stwardnienia guzowatego). Bliskość obu *loci* sugeruje wzajemne oddziaływania i wpływ na aktywność transkrypcyjną tych genów. Uważa się, że tuberyna, produkt genu *TSC2* ma pełnić funkcję zbliżoną do polycystyny – produktu genu *PKD1* [10]. Okazało się, że obszerne delecje występujące w obu genach są przyczyną pojawiania się ADPKD o znacznie ostrzejszym przebiegu, niż zaobserwowane w przypadku mutacji zachodzących wyłącznie w genie *PKD1* [9].



Ryc. 1. Schemat budowy genów *PKD1* i *PKD2*

Część intronów występujących w genie *PKD1* (szczególnie introny 1, 21, 22) wykazuje obecność długich ciągów (traków) polipirymidynowych, których występowanie predysponuje do pojawiania się potrójnych helis, błędnej naprawy DNA i powstawania mutacji podczas translacji [77].

10–15% przypadków zwyrodnienia torbielowatego jest związane z mutacjami genu *PKD2*. Gen ten został zma-

powany w 1993 r. przez Kimberlinga i Petersa na 4 chromosomie – 4q13-22, a jego pełną sekwencję poznał Mochizuki w roku 1996. Wielkość genu jest zbliżona do genu *PKD1* i wynosi 68 kbp (kilo par zasad) [48]. Gen zawiera jednak tylko 15 eksonów, które obejmują obszar 2904 bp z otwartymi ramkami odczytu oraz 2086 bp z rejonem 3' nieulegającym translacji (3' UTR, [76]).

W badaniach nad mutacjami wyżej wymienionych genów pomocne było znalezienie u myszy na chromosomie 17 homologu ludzkiego genu *PKD1*. Gen ten jest powiązany z pseudogenem  $\alpha$ -globiny, a w jego sąsiedztwie występuje homolog ludzkiego genu *TSC2* (gen stwardnienia guzowatego). Gen myszy, w przeciwieństwie jednak do genu ludzkiego nie zawiera powtarzających się rejonów genu, co znacznie ułatwia badania. Lu i wsp. [51] w 1999 r. wprowadzili do genu *PKD1* myszy za pośrednictwem homologicznej rekombinacji mutację naśladującą ludzką mutację wywołującą ADPKD. Przeprowadzone badania wykazały, że homozygoty umierały już w okresie prenatalnym, natomiast heterozygoty nie wykazywały różnic fenotypowych.

Większość mutacji w ludzkich genach *PKD1* i *PKD2* powoduje zmiany w produktach ekspresji tych genów, tj. w polycystynach. Wydaje się, że nawet substytucja pojedynczego nukleotydu, prowadząca do zmiany aminokwasów może inaktywować polycystynę. Mutacje w genach *PKD1* i *PKD2* dotyczą powstawania kodonu STOP, zmiany sensu ramki odczytu lub wadliwego usuwania intronu (wadliwy splicing). Zmiana sensu ramki odczytu powstaje w wyniku insercji lub delecji nukleotydów. Przykładem może być insercja tymidyny w genie *PKD2*, czego następstwem jest zanik miejsca restrykcyjnego dla enzymu Ddel, co pozwala na szybkie wykrywanie mutacji w genie *PKD2* u członków opisanej rodziny [41]. Zmiana ramki odczytu może prowadzić do przedwczesnego zatrzymania translacji białka. Mutacje tego typu nazywane są mutacjami przycięcia (truncation mutations) [69]. Większość z mutacji jest charakterystyczna dla danego osobnika. Dotychczas opisano kilkaset mutacji genów *PKD*, głównie genu *PKD1*. W latach 90 XX w. badania mutacji obejmowały rejon 3' końca genu *PKD1*. Mutacje te stanowią jedynie 10–15% wszystkich występujących w genie *PKD1*. W ostatnich latach, dzięki zastosowaniu metody Long Range PCR (L-PCR) [64] wykrywa się również wiele mutacji w rejonie 5' genu i w powtórzeniach. Mutacje w rejonie 5' wiążą się z cięższym przebiegiem klinicznym choroby [68]. Mutacje genu *PKD2* znaleziono na całym jego obszarze. W opisanych m.in. kilkudziesięciu mutacjach tego genu, 11 dotyczyło wewnątrzgenowych delecji, 15 defektów splicingu, 12 mutacji nonsensownych i 5 insercji jednego nukleotydu [41]. W genie *PKD2* mutacje 3' końca odpowiadają za łagodniejszy przebieg schorzenia [53]. Do detekcji zmian mutacyjnych genów *PKD* stosuje się różnorodne metody, zazwyczaj oparte na reakcji PCR. Należą do nich:

1. PCR-RFLP – polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych, czyli wykrywanie różnic w części zamplifikowanych fragmentów przez odpowiednio dobrane enzymy restrykcyjne.
2. SSCP – badanie polimorfizmu konformacji pojedynczej nici.
3. Analiza heterodupleksów (HD), wykorzystująca różnice w budowie allelu zdrowego i zmutowanego.
4. Bezpośrednie sekwencjonowanie.

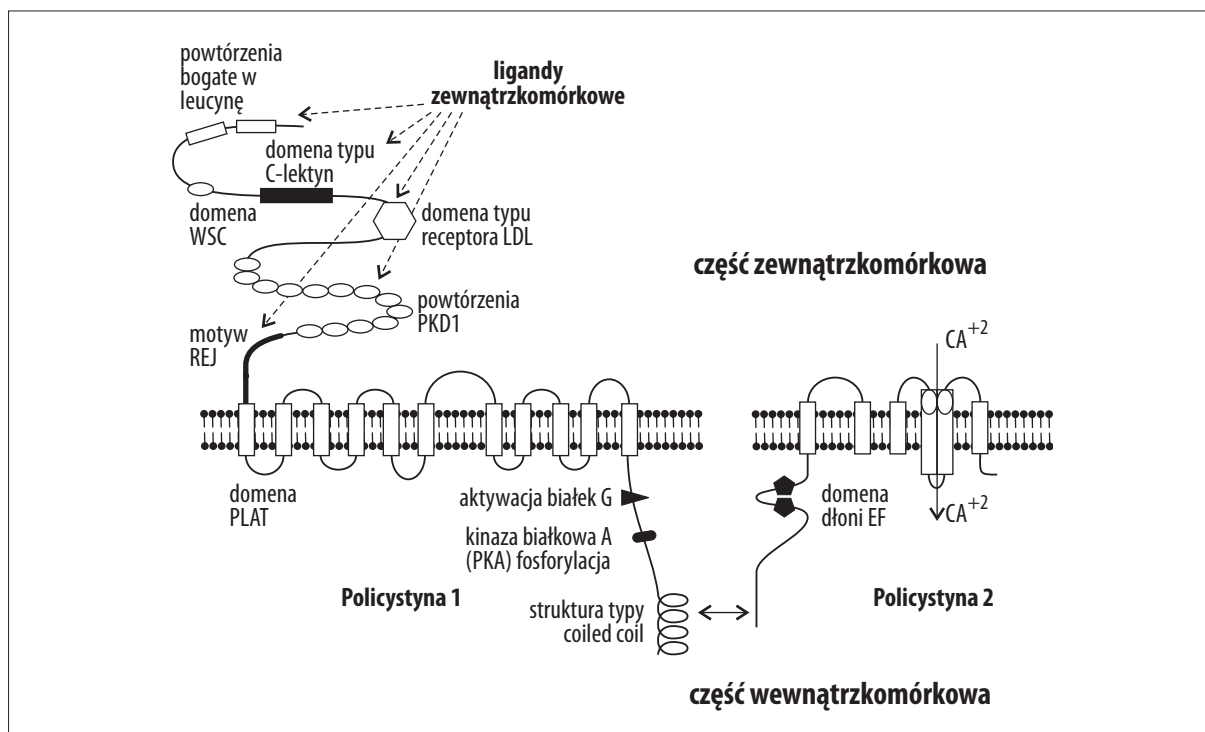
5. Hybrydyzacje DNA z oligonukleotydami swoistymi dla określonych alleli [69].

Mutacje wykrywa się również na poziomie RNA i do tego celu stosuje się metodę RT-PCR (reverse transcription PCR) [69].

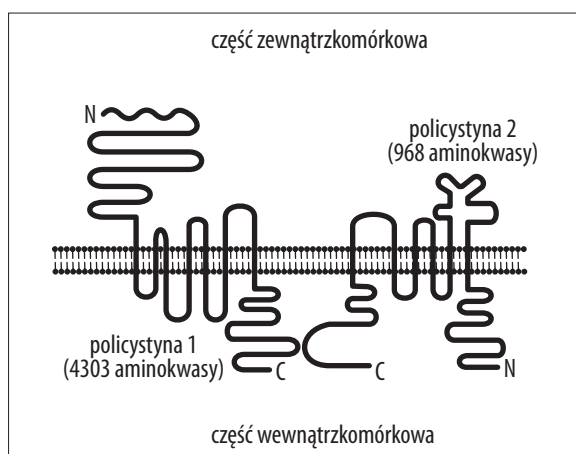
Zwyrodnienie torbielowate nerek jest spowodowane przez mutacje w genach *PKD*. Na poziomie komórek rozrodczych mutacje te mają charakter recesywny, a dopiero powstające mutacje somatyczne w komórkach epitelialnych – w ramach tzw. mechanizmu second hit (czyli nałożenia się mutacji somatycznej na istniejącą już mutację germinálną) wraz z utratą heterozygotyczności – prowadzą do ujawnienia się autosomalnego dominującego schorzenia wielotorbielowatości, tj. fenotypu ADPKD [2,4,40,81]. Powstanie licznych torbieli w nerkach (kliniczny obraz rozpoznanego schorzenia) wynika z określonych mutacji somatycznych. W komórkach nabłonkowych cewek nerkowych uzyskuje się nawet do  $2 \times 10^4$  takich mutacji, co wynika z wysokiego poziomu metabolizmu tlenowego. Komórki torbieli nerkowych utraciły heterozygotyczność (loss of heterozygosity-LOH) w wyniku powstającego zmutowanego allelu *PKD*, potwierdzono to również na modelu mysim [84]. Uważa się, iż powyższe mechanizmy ogrywają również istotną rolę w powstawaniu autosomalnego zwyrodnienia torbielowatego wątroby (ADPLD).

Następstwem utraty prawidłowej aktywności genów *PKD*, jest powstawanie nieprawidłowych białek polycystyn. Produktem prawidłowego genu *PKD1* jest polycystyna 1 (PC1), duża glikoproteina zawierająca 4303 aminokwasy, powiązana z błoną komórkową, zawierająca wiele transbłonowych domen i cytosolowy C-koniec. Zewnątrzkomórkowy N-koniec polycystyny 1 zawiera kilka rodzajów domen, motywów, np. motyw bogaty w leucynę (LRRS). Białka zawierające LRRS są związane z przewodzeniem sygnałów w komórkach. Innym motywem, domeną jest domena *PKD*, określana również jako powtórzenie podobne do Ig (immunoglobulin). Ich liczba nie jest dokładnie ustalona, sądzi się, że jest ich około 16 [75]. Powtórzenia podobne do Ig są obecne w zewnętrznych domenach wielu receptorów. W polycystynie 1 można wyróżnić także domenę lektynową, wpływającą na zewnątrzkomórkowe wiązanie reszt węglowodanowych, domenę LDL-A wiążącą lipoproteiny, domenę PLAT (nazwa pochodzi od polycystyny 1, lipoksygenazy i  $\alpha$ -toksyny, u których domena ta występuje), domeny: GPS – wiążącej się z białkiem G oraz WSC – odpowiedzialną za integrację z błoną [72,75]. Rejon polycystyny 1 wykazujący homologię z REJ (receptor for egg jelly) wskazuje na jej ważną rolę w regulacji kanału jonowego. PC1 ma liczne cechy strukturalne sugerujące jej funkcje jako receptora potrzebnego do oddziaływań komórka-komórka i komórka-macierz [49,70]. Zaobserwowano również interakcję polycystyny 1 z kompleksem E-kadheryny i katenin [80], biorących udział w tworzeniu spolaryzowanych komórek nabłonkowych.  $\beta$  kateninom przypisuje się udział w patogenezie wielotorbielowatości. Polycystyna 2 – jako produkt prawidłowego genu *PKD2* jest białkiem zawierającym 968 aminokwasów, wykazującym sekwencyjne podobieństwo do polycystyny 1 (prawie 50% homologii) i rodziny aktywowanych napięciem kanałów wapniowych i sodowych [79]. Charakterystycznym motywem strukturalnym jest domena





Ryc. 2. Schemat budowy i aktywacji polycystyny 1 i polycystyny 2



Ryc. 3. Schemat interakcji domen cytoplazmatycznych polycystyny 1 i polycystyny 2

dłoni EF, mogąca wiązać wapń. Uważa się, że pomiędzy obiema polycystynami zachodzi interakcja prowadząca do powstania nowego, przepuszczalnego dla jonów wapnia, nieselektywnego kanału [35]. Na ryc. 2 i ryc. 3 przedstawiono schematyczną budowę polycystyny 1 i 2 oraz wzajemne współdziałanie polycystyny 1 i 2.

Od czasu wykrycia polycystyny L nastąpił dalszy rozwój badań nad tą heterogenną grupą białek. Obecnie mówi się o rodzinie polycystyn, kładąc szczególny nacisk na ich rolę fizjologiczną w przekazywaniu sygnałów ze środowiska zewnątrzkomórkowego, indukowaniu całej kaskady przewodnictwa wewnątrzkomórkowego poprzez kanały jonowe i aktywację wielu białek, np. kinazy C,  $\beta$  kateiny, białka G [7,11,32,45,49]. Obecność polycystyn wykazano również

w mięśniówce naczyń [79], dlatego uważa się, że niektóre naczyniowe objawy zwyrodnienia torbielowatego (np. tętniaki) mogą mieć przyczynę w nieprawidłowo funkcjonujących polycystynach. Nieprawidłowe polycystyny, jako produkty mutacji w genach *PKD1*, *PKD2* nie spełniają właściwie opisanych funkcji biologicznych.

W niedawno przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że komórki chorych z ADPKD mają zmienioną odpowiedź na cykliczny adenozymonofosforan (cAMP). W przeciwieństwie do komórek zdrowych, są one stymulowane do wzrostu pod wpływem cAMP. Prawdopodobnie to właśnie zmutowane polycystyny zmieniają fenotyp komórek w ten sposób, że pod wpływem m.in. czynnika wzrostu naskórka i cAMP dochodzi do ich zwiększonej proliferacji i w konsekwencji do wzrostu torbieli oraz progresji choroby [11,25,73]. Uważa się, że wewnątrznerkowe wytwarzanie cyklicznego 3'5' adenozymonofosforanu może odgrywać podstawową rolę w patogenezie choroby. Do czynników, które przez stymulację cAMP mogą przyspieszać rozwój choroby, zalicza się m.in.: wazopresynę, prostaglandynę PGE2,  $\beta$ -adrenergicznych agonistów oraz inhibitory fosfodiesterazy – kofeinę i teofilinę [8,78].

Wiedzę o polycystynach rozszerzyły dane uzyskane z badań polycystyn nicienia. U *Caenorhabditis elegans* wykryto homologiczne do ludzkich polycystyny, tzw. *lov-1* i *pkd-2* [45]. Sądzi się, że polycystyny mogą być umiejscowione w rząskach komórek nabłonka cewek nerkowych, gdzie biorą udział w prawidłowym ich rozwoju i różnicowaniu [44,57]. Źle realizowana funkcja „przełącznika” informacji ze środowiska zewnątrzkomórkowego (sygnał stop dla dalszego wzrostu komórek indukowany przez przepływ moczu) doprowadza do niekontrolowanego wzrostu komórek cewek i formowania przez nich torbieli. Odkrycie tych

„rzęskowych” funkcji policystyn umożliwia poszukiwanie środków farmakologicznych poprawiających funkcję rzęsek nabłonkowych. Niedawno opisano korzystny wpływ pioglitazonu podawanego ciągłym myszom. Był to wpływ na homozygotyczne pod względem zmutowanego genu płody. U ludzi i myszy taka homozygotyczność jest letalna. Pioglitazon wpływał na zmniejszenie defektów kardiologicznych i stopień nerkowej cystogenezy. Uważa się, że ten korzystny wynik był konsekwencją wpływu pioglitazonu na zmienione szlaki metaboliczne powstałe na skutek utraty funkcji policystyny 1 [56].

Kolejną grupą badań, która może uzupełnić naszą wiedzę dotyczącą powstawania zróżnicowanego obrazu klinicznego zwyrodnienia torbielowatego są badania dotyczące wpływu na rozwój schorzenia tzw. genów modyfikujących. W tej grupie badań wiele prac poświęcono wpływowi polimorfizmu genu konwertazy angiotensynowej, czyli ACE. Podkreślano niekorzystny wpływ delekcji DD na wcześniejsze wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek u chorych z ADPKD [59]. Późniejsze prace nie potwierdziły jednoznacznie tych danych. Obserwuje się jednak nieco gorszy przebieg choroby u mężczyzn wykazujących delekcję DD [3,55,59,62].

Inne schorzenia genetyczne, których występowanie łączy się częściej z ADPKD i które mogą mieć wpływ na stopień ciężkości schorzenia, to wspomniane na wstępie stwardnienie guzowate, a także mukowiscydoza. W przypadku mukowiscydozy (cystic fibrosis – CF) – znajdujący się w komórkach nabłonka cAMP-zależny kanał chlorkowy, tzw. transbłonowy regulator mukowiscydozy (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) wpływa na wielkość torbieli z ADPKD1. W niektórych pracach wykazano, że osobnicy homozygotyczni pod względem mutacji CFTR mieli łagodniejszy przebieg kliniczny choroby ADPKD, gdyż nie występowało u nich nadciśnienie tętnicze, torbiele były nieobecne w wątrobie i mieli mniejszych rozmiarów nerki [16,58,60]. Nie wszystkie jednak późniejsze prace potwierdzają te dane. Bardzo wnikliwe badania jednej z najczęstszych mutacji stwierdzanej w mukowiscydozie, tj. ΔF508, nie wykazują wpływu na progresję zwyrodnienia torbielowatego. Nie wykluczają one co prawda potencjalnie ochronnej roli niektórych mutacji CFTR, sugerując jednocześnie zależność zarówno od rodzaju mutacji CFTR, jak i ekspresji zmutowanej CFTR w obrębie nerek [61].

Badano również wpływ mutacji śródłonkowej syntazy tlenu azotu, a zwłaszcza polimorfizmu Glu298Asp, który jest związany z nadciśnieniem tętniczym, zawałami mięśnia sercowego, miażdżycą tętnic szyjnych. Okazało się, że u mężczyzn z ADPKD ten polimorfizm jest związany z wcześniejszym, przed 50 rokiem życia, wystąpieniem schyłkowej niewydolności nerek. Niestwierdzenie wpływu powyższego polimorfizmu u kobiet wynika prawdopodobnie z regulowania syntezy tlenu azotu poprzez estrogeny [18,63].

#### **OBRAZ KLINICZNY AUTOSOMALNIE DOMINĄCEGO ZWYRODNIEŃ TORBIELOWATEGO NEREK**

Autosomalna dominująca postać zwyrodnienia torbielowatego nerek (torbielowatość nerek, zwyrodnienie wielotorbielowate, ADPKD) jest, jak wspomniano wcześniej,

schorzeniem genetycznym występującym wśród 1:400–1:1000 osób rasy kaukaskiej. Objawia się powstawaniem niezliczonej liczby torbieli zarówno w korze jak i rdzeniu nerek, prowadząc w miarę postępu choroby do utraty czynnego miąższu nerek, a tym samym rozwoju objawów ich schyłkowej niewydolności. Zwyrodnienie torbielowate jest w 4–12% przyczyną włączenia chorych do programu leczenia nerkozastępczego [30]. Nie potwierdzono wcześniejszych danych, iż osoby rasy czarnej są szczególnie predysponowane do wcześniejszego rozwoju schyłkowej niewydolności nerek na tle ADPKD w porównaniu z rasą kaukaską. Sugestia szybszej progresji choroby u rasy czarnej wynikała prawdopodobnie z obserwacji osób jednocześnie dotkniętych niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Obecnie wiadomo, że ta hemoglobinopatia jest niezależnym czynnikiem progresji niewydolności nerek nie tylko w przypadku zwyrodnienia torbielowatego [26].

Zwyrodnienie torbielowate należy uznać za chorobę ogólnoustrojową o różnym nasileniu występowania objawów pozanerkowych. Oczywiście warunkiem *sine qua non* postawienia rozpoznania w oparciu o badanie kliniczne jest potwierdzenie obecności zmian torbielowatych w nerkach. W zdecydowanej większości przypadków (80–90%) udaje się to przed 30 rokiem życia. U dzieci do 18 roku życia odsetek ten jest niższy – około 75%. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że w kilkunastu procentach (około 17%) u dzieci choroba przebiega początkowo jednostronnie, co może utrudniać postawienie prawidłowego rozpoznania, zwłaszcza w sytuacji negatywnego wywiadu rodzinnego (mutacje *de novo* stanowiąc mogą nawet kilkanaście procent) [23,27,71].

Mutacje w genie *PKD1* są odpowiedzialne za prawie 85% przypadków choroby i cechują się jej szybszym przebiegiem. Około 15% przypisuje się mutacjom genu *PKD2*. Za czynniki niekorzystnego rokowania, a tym samym wcześniejszego wystąpienia niewydolności nerek, uważa się współistnienie nadciśnienia tętniczego, nawracające zakażenia układu moczowego zwłaszcza u mężczyzn, występowanie: krwimocz, przerostu lewej komory, znaczne białkomocz oraz znacznie powiększonych nerek [82]. Płeć męska jest nieco bardziej predysponowana do szybszej progresji choroby, co tłumaczy się wyższym poziomem testosteronu, który nie ma właściwości antyoksydacyjnych [34,42]. Należy jednak dodać, że kobiety z ADPKD również nieco wcześniej rozpoczynają leczenie nerkozastępcze w porównaniu z grupą kobiet, u których występuje inne schorzenie nerek [28,38,42].

Torbiele w wątrobie towarzyszące ADPKD, stwierdza się u 40–50% chorych, według niektórych nawet u 80% [37,47]. Częściej występują one u kobiet, co wiąże się z przebytymi ciążami (szczególnie powyżej 3 ciąży), pobieraniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Sądzi się, że jest to wpływ działania estrogenów [12,27,29,74]. Obecność torbieli w wątrobie zwiastuje szybsze wystąpienie niewydolności nerek. Należy również wspomnieć o opisanym w ostatnim czasie schorzeniu genetycznym związanym z występowaniem torbieli wyłącznie w wątrobie – autosomalnym dominującym zwyrodnieniu torbielowatym wątroby. Jest ono związane z genem *ADPLD*, znajdującym się na 19 chromosomie (19p13.2-13.1); produktem tego genu jest hepatocystyna. Przypisuje się jej rolę substratu w fos-



forylacji zaawansowanych produktów glikacji, jak również funkcję  $\beta$ -podjednostki glukozydazy II. Być może nieprawidłowo glikozylowane polycystyny poprzez zmutowaną glukozydazę II to jedno ogniwo patogenetyczne łączące ADPKD i ADPLD [19,43,50,67,78].

W innych narządach, takich jak trzustka, śledziona torbiele występują u około 10% badanych. Dyskusyjna jest kwestia występowania torbiele w jajnikach – obecnie nie można potwierdzić opisywanego wcześniej ich częstszego pojawiania się u kobiet z ADPKD [37,74]. Opisano natomiast u mężczyzn kilka przypadków torbiele powórka nasiennego, sądząc, że ma to związek ze zwyrodnieniem torbielowatym [17].

Zmiany w układzie krążenia w przebiegu zwyrodnienia torbielowatego obejmują występowanie nadciśnienia tętniczego, przerost lewej komory, wady zastawkowe serca, tętniaki wewnątrzczaszkowe, tętniaki aorty [15,22]. Wspominane już nadciśnienie tętnicze, będące w większości przypadków reninozależne obserwuje się u ponad 65–70% dorosłych chorych i 20–30% dzieci, nawet przy zachowanej prawidłowej funkcji nerek. Prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, będących główną przyczyną zgonu chorych z ADPKD, ale raczej nie spowalnia progresji niewydolności nerek [6,13,20,66]. Wady zastawkowe występują u kilku do kilkudziesięciu procent badanych (do około 30%). Są to głównie: niedomykalność zastawki mitralnej, aortalnej, trójdzielnej, wypadanie płatków zastawki mitralnej. Przeważnie nie powodują objawów klinicznych i nie są czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu. Typowe powikłania wad zastawkowych, takie jak zatorowość, zapalenie wsierdzia nie są częściej obserwowane w tej grupie badanych. Zwężenie pierścienia mitralnego i aortalnego dotyczą przede wszystkim dializowanych pacjentów z ADPKD. Echokardiograficznie stwierdzany koncentryczny i ekscentryczny przerost lewej komory może wystąpić już u normotensyjnych chorych z ADPKD (u kilku %), natomiast jest zdecydowanie częściej spotykany u pacjentów ze zwyrodnieniem torbielowatym, u których występuje nadciśnienie tętnicze (~40%) jak i w grupie dializowanych chorych z ADPKD (~60%). Zaburzenie funkcji rozkurczowej, podobnie jak i zwiększenie masy lewej komory stwierdza się już u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi. Odsetek ten zwiększa się wraz z progresją choroby, osiągając największe natężenie u osób dializowanych [5,6,27,54]. Stwierdzono, że przerost i zwiększenie masy lewej komory zależy również od występującej w zwyrodnieniu torbielowatym insulinooporności [52].

Insulinooporność i hiperinsulinemia są obecne już we wczesnej fazie rozwoju niewydolności nerek, niezależnie od jej przyczyny [1]. Może to być jednym z powodów (jako zespół polimetaboliczny) stwierdzanej większej śmiertelności na tle incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych w porównaniu z populacją bez towarzyszącego schorzenia nerek [21,24,39]. Wskazuje się kilka mechanizmów działania insuliny, które mogą być odpowiedzialne za przerost lewej komory, a mianowicie: potęgowanie działania angiotensyny II, aktywacja układu sympatycznego, stymulacja receptorów czynnika wzrostu, zaburzenie degradacji białek myocardium [52].

Częstsze występowanie tętniaków wewnątrzczaszkowych w populacji osób z ADPKD ocenia się na około 8–15% (tj. około 5 razy częściej niż w całej populacji). Śmiertelność spowodowaną ostrymi incydentami neurologicznymi szacuje się na 4% w skali roku. Największym ryzykiem pęknięcia, szacowanym na 6% w skali roku w całej populacji, są obciążone tętniaki, których wymiar przekracza 25 mm. Lokalizacja związana z większym ryzykiem pęknięcia (5-letnie ryzyko w ogólnej populacji szacuje się na około 40–50%), nawet w przypadku tętniaków o średnicy mniejszej niż 7 mm u osób bez obciążonego wywiadu, to tętnica środkowa mózgu i tętnice unaczyniające tylny dół czaszki.

Osobom z ADPKD z obciążonym wywiadem rodzinnym, bądź przebyłym już krwawieniem podpajęczynówkowym, zaleca się wykonywanie badań skryningowych – przesiewowych (spiralna tomografia komputerowa, angio-NMR) co 3–5 lat [14,65,83]. Tętniaki i poszerzenia tętniakowate aorty brzusznej i naczyń wieńcowych należą również do pozanerkowych objawów schorzenia, aczkolwiek trudno oszacować częstość ich występowania [46]. Kamica nerkowa występuje u około 30% dorosłych z ADPKD, nie opisano jej u dzieci [31,71].

Inne schorzenia, które wiąże się ze zwyrodnieniem torbielowatym to uchyłki jelita grubego z następstwami ich występowania, takimi jak zapalenie i perforacje oraz rak nerki – nieco częstszy u mężczyzn [27,42].

Przedstawione dane ukazują zróżnicowanie obrazu klinicznego zwyrodnienia torbielowatego. Wiadomo, że ekspresja fenotypowa schorzenia może być różna nawet w obrębie poszczególnych rodzin. Wskazuje to na możliwy dodatkowy wpływ czynników środowiskowych i skłania do poszukiwań korelacji między zmianami genetycznymi leżącymi u podstaw choroby a jakże różnorodnym obrazem fenotypowym.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Abbott K.C., Agodoa L.Y.: Polycystic kidney disease at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin. Nephrol.*, 2002; 57: 208–214
- [2] Arnaout M.A.: Molecular genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu. Rev. Med.*, 2001; 52: 93–123
- [3] Baboolal K., Ravine D., Daniels J., Williams N., Holmans P., Coles G.A., Williams J.D.: Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in *PKD1* adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.*, 1997; 52: 607–613
- [4] Badenas C., Torra R., Perez-Oller L., Mallolas J., Talbot-Wright R., Torregrosa V., Darnell A.: Loss of heterozygosity in renal and hepatic epithelial cystic cells from ADPKD1 patients. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2000; 8: 487–492
- [5] Bardaji A., Martinez-Vea A., Gutierrez C., Ridao C., Richart C., Oliver J.A.: Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adult with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: 970–975
- [6] Bardaji A., Martinez-Vea A., Valero A., Gutierrez C., Garcia C., Ridao C., Oliver J.A., Richart C.: Cardiac involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a hypertensive heart disease. *Clin. Nephrol.*, 2001; 56: 211–220

- [7] Basora N., Nomura H., Berger U.V., Stayner C., Guo L., Shen X., Zhou J.: Tissue and cellular localization of a novel polycystic kidney disease-like gene product, polycystin-L. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 293–301
- [8] Belibi F.A., Wallace D.P., Yamaguchi T., Christensen M., Reif G., Grantham J.J.: The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 2723–2729
- [9] Brook-Carter P.T., Peral B., Ward Ch.J., Thompson P., Hughes J., Maheshwar M.M., Nellist M., Gamble V., Harris P.C., Sampson J.R.: Deletion of the *TSC2* and *PKD1* genes associated with severe infantile polycystic kidney disease—a contiguous gene syndrome. *Nat. Genet.*, 1994; 8: 328–332
- [10] Calvet J.P.: Molecular genetics of polycystic kidney disease. *J. Nephrol.*, 1998; 11: 24–34
- [11] Calvet J.P., Grantham J.J.: The genetics and physiology of polycystic kidney disease. *Semin. Nephrol.*, 2001; 21: 107–123
- [12] Chapman A.B.: Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv. Ren. Replace Ther.*, 2003; 10: 24–30
- [13] Chapman A.B., Johnson A., Gabow P.A., Schrier R.W.: The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Eng. J. Med.*, 1990; 323: 1091–1096
- [14] Chapman A.B., Rubinstein D., Hughes R., Stears J.C., Earnest M.P., Johnson A.M., Gabow P.A., Kaehny W.D.: Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 916–920
- [15] Christophe J.L., van Ypersele de Strihou C., Pirson Y.: Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in 50 haemodialysed patients. A case-control study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 1271–1276
- [16] Cotton C.U., Avner E.D.: PKD and CF: An interesting family provides insight into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: 1081–1083
- [17] Danaci M., Akpolat T., Bastemir M., Akan H., Selcuk M.: Seminal vesicle cysts in the patients with adult polycystic kidney disease. *Clin. Nephrol.*, 1998; 50: 199–200
- [18] Devuyt O., Persu A., Vo-Cong M.T.: Autosomal dominant polycystic kidney disease: modifier genes and endothelial dysfunction. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 2211–2215
- [19] Drenth J.P., te Morsche R.H., Smink R., Bonifacio J.S., Jansen J.B.: Germline mutations in *PRKCSH* are associated with autosomal ant polycystic liver disease. *Nat. Genet.*, 2003; 33: 345–347
- [20] Ecker T., Edelstein C.L., Fick-Brosnahan G.M., Johnson A.M., Duley I.T., Gabow P.A., Schrier R.W.: Progress in blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 266–271
- [21] Feneberg R., Sparber M., Veldhuis J.D., Mehls O., Ritz E., Schaefer F.: Altered temporal organization of plasma insulin oscillations in chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 1965–1973
- [22] Fick-Brosnahan G.M., Belz M.M., McFann K.K., Johnson A.M., Schrier R.W.: Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 1127–1134
- [23] Fick-Brosnahan G.M., Johnson A.M., Strain J.D., Gabow P.A.: Renal asymmetry in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 639–645
- [24] Fliser D., Pacini G., Engelleiter R., Kautzky-Willer A., Prager R., Franek E., Ritz E.: Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int.*, 1998; 53: 1343–1347
- [25] Foggensteiner L., Bevan A.P., Thomas R., Coleman N., Boulter C., Bradley J., Ibraghimov-Beskrovnaya O., Klinger K., Sandford R.: Cellular and subcellular distribution of polycystin-2, the protein product of the *PKD2* gene. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 814–827
- [26] Freedman B.I., Soucie J.M., Chapman A., Krisher J., McClellan W.M.: Racial variation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 35–39
- [27] Gabow P.A.: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 332–342
- [28] Gabow P.A., Johnson A.M., Kaehny W.D., Kimberling W.J., Lezotte D.C., Duley I.T., Jones R.H.: Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.*, 1992; 41: 1311–1319
- [29] Gabow P.A., Johnson A.M., Kaehny W.D., Manco-Johnson M.L., Duley I.T., Everson G.T.: Risk factor for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology*, 1990; 11: 1033–1038
- [30] Gibson P., Watson M.L.: Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 2455–2457
- [31] Grampas S.A., Chandhoke P.S., Fan J., Glass M.A., Townsend R., Johnson A.M., Gabow P.A.: Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 53–57
- [32] Grantham J.J.: The etiology, pathogenesis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: Recent Advances. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996; 28: 788–803
- [33] Grantham J.J.: Polycystic kidney disease: from the bedside to the gene and back. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2001; 10: 533–542
- [34] Grunfeld J.P.: Factor influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: 46–48
- [35] Hanaoka K., Qian F., Boletta A., Bhunia A.K., Piontek K., Tsiokas L., Sukhatme V.P., Guggino W.B., Germino G.G.: Co-assembly of polycystin-1 and-2 produces unique cation-permeable currents. *Nature*, 2000; 408: 990–994
- [36] Harris P.C.: Identification of a gene for autosomal dominant polycystic kidney disease: implications for understanding the pathogenesis and treatment of the disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 258–262
- [37] Heinonen P.K., Vuento M., Maunula M., Ala-Houhala I.: Ovarian manifestations in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 40: 504–507
- [38] Higashihara E., Nutahara K., Kojima M., Tamakoshi A., Yoshiyuki O., Sakai H., Kurokawa K.: Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron*, 1998; 80: 421–427
- [39] Hjelmelseth J., Hartmann A.: Insulin resistance in patients with adult polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14: 2521–2522
- [40] Igarashi P., Somlo S.: Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 2384–2398
- [41] Iglesias D.M., Telleria D., Viribay M., Herrera M., Bernath V.A., Kornbliht A.R., Martin R.S., San Millan J.L.: A novel frameshift mutation (2436insT) produces an immediate stop codon in the autosomal dominant polycystic kidney disease 2 (*PKD2*) gene. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 477–480
- [42] Ishikawa I., Maeda K., Nakai S., Kawaguchi Y.: Gender difference in the mean age at the induction of hemodialysis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 1072–1075
- [43] Jansen J.B., Morsche R.H., Drenth J.P.: From gene to disease; hepatocystin and autosomal dominant polycystic liver disease. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2003; 147: 1408–1412
- [44] Joly D., Hummel A., Ruello A., Knebelmann B.: Ciliary function of polycystins: a new model for costogenesis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 1689–1692
- [45] Kaletta T., Van der Craen M., Van Gael A., Dewulf N., Bogaert T., Branden M., King K.K., Buechner M., Barstead R., Hyink D., Li H.P., Geng L., Burrow C., Wilson P.: Towards understanding the polycystins. *Nephron Exp. Nephrol.*, 2003; 93: e9–e17
- [46] Kato A., Takita T., Furuhashi M., Maruyama Y., Hishida A.: Abdominal aortic aneurysm in hemodialysis patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*, 2001; 88: 185–186
- [47] Konoshita T., Okamoto K., Koni I., Mabuchi H.: Clinical characteristics of polycystic kidney disease with end-stage renal disease. *Clin. Nephrol.*, 1998; 50: 113–117
- [48] Koptides M., Deltas C.C.: Autosomal dominant polycystic kidney disease: molecular genetics and molecular pathogenesis. *Hum. Genet.*, 2000; 107: 115–126
- [49] Lakkis M., Zhou J.: Molecular complexes formed with polycystins. *Nephron. Exp. Nephrol.*, 2003; 93: e3–e8
- [50] Li A., Davila S., Furu L., Qian Q., Tian X., Kamath P.S., King B.F., Torres V.E., Somlo S.: Mutations in *PRKCSH* cause isolated autosomal dominant polycystic liver disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003; 72: 691–703
- [51] Lu W., Peissel B., Babakhanlou H., Pavlova A., Geng L., Fan X., Larson C., Brent G., Zhou J.: Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted *PKD1* mutation. *Nat. Genet.*, 1997; 17: 179–181



- [52] Lumiaho A., Pihlajamaki J., Hartikainen J., Ikaheimo R., Miettinen R., Niemitukia L., Lampainen E., Laakso M.: Insulin resistance is related to left ventricular hypertrophy in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 1219–1224
- [53] Magistrini R., He N., Wang K., Andrew R., Johnson A., Gabow P., Dicks E., Parfrey P., Torra R., San Millan J.L., Coto E., van Dijk M., Breuning M., Peters D., Bogdanova N., Ligabue G., Albertazzi A., Hateboer N., Demetriou K., Pierides A., Deltas C., St. George-Hyslop P., Ravine D., Pei Y.: Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 1164–1174
- [54] Martinez-Vea A., Bardaji A., Gutierrez C., Garcia C., Peralta C., Aguilera J., Sanchez P., Vidiella J., Angelet P., Compte T., Richart C., Oliver J.A.: Echocardiographic evaluation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 264–272
- [55] Mayer G.: ACE genotype and ACE inhibitor response in kidney disease: a perspective. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 40: 227–235
- [56] Muto S., Aiba A., Saito Y., Nakaoka K., Nakamura K., Tomita K., Kitamura T., Kurabayashi M., Nagai R., Higashibara E., Harris P.C., Katsuki M., Horie S.: Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted *PKD1* mutant. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11: 1731–1742
- [57] Nauli S.M., Alenghat F.J., Luo Y., Williams E., Vassilev P., Li X., Elia A.E., Lu W., Brown E.M., Quinn S.J., Inber D.E., Zhou J.: Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cillium of kidney cells. *Nat. Genet.*, 2003; 33: 129–137
- [58] O'Sullivan D.A., Torres V.E., Gabow P.A., Thibodeau S.N., King B.F., Bergstralh E.J.: Cystic fibrosis and the phenotypic expression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: 976–983
- [59] Perez-Oller L., Torra R., Badenas C., Mila M., Darnell A.: Influence of the ACE gene polymorphism in the progression renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 273–278
- [60] Persu A., Devuyt O.: Transepithelial chloride secretion and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 747–750
- [61] Persu A., Devuyt O., Lannoy N., Materne R., Brosnahan G., Gabow P.A., Pirson Y., Verellen-Dumoulin C.: CF gene and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 2285–2296
- [62] Persu A., El-Khattabi O., Messiaen T., Pirson Y., Chauveau D., Devuyt O.: Influence of ACE (*I/D*) and G460W polymorphism of a-adducin in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 2032–2038
- [63] Persu A., Stoenoiu M.S., Messiaen T., Davila S., Robino C., El-Khattabi O., Mourad M., Horie S., Feron O., Balligand J.L., Wattiez R., Pirson Y., Chauveau D., Lens X.M., Devuyt O.: Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11: 229–241
- [64] Phakdeekitcharoen B., Watnick T.J., Germino G.G.: Mutation analysis of the entire replicated portion of *PKD1* using genomic DNA samples. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 955–963
- [65] Pirson Y., Chauveau D., Torres V.: Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 269–276
- [66] Polat H., Karayaylah I., Niyazova Z., Seyrek N., Paydas S., Saglikler Y.: Hypertension, lipid abnormalities and cardiovascular changes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*, 1998; 78: 369–371
- [67] Reynolds D.M., Falk C.T., Li A., King B.F., Kamath P.S., Huston J III, Shub C., Iglesias D.M., Martin R.S., Pirson Y., Torres V.E., Somlo S.: Identification of a locus for autosomal dominant polycystic liver disease, on chromosome 19p13.2-13.1. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 67: 1598–1604
- [68] Rossetti S., Burton S., Strmecki L., Pond G.R., San Millan J.L., Zerres K., Barratt T.M., Ozen S., Torres V.E., Bergstralh E.J., Winnears C.G., Harris P.C.: The position of polycystic kidney disease 1 (*PKD1*) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 1230–1237
- [69] Rossetti S., Strmecki L., Gamble V., Burton S., Sneddon V., Peral B., Roy S., Bakkaloglu A., Komel R., Winears C.G., Harris P.C.: Mutation analysis of the entire *PKD1* gene: genetic and diagnostic implications. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 68: 46–63
- [70] Sandford R., Mulroy S., Foggenteiner L.: The polycystins: a novel class of membrane-associated proteins involved in renal cystic disease. *Cell. Mol. Life Sci.*, 1999; 56: 567–579
- [71] Sieniawska M., Wysznińska T.: Nefrologia dziecięca. Ośrodek Informacji Naukowej 'Polfa' sp z o.o. Warszawa 2003
- [72] Somlo S., Ehrlich B.: Calcium signalling in polycystic kidney disease. *Curr. Biol.*, 2001; 11: 356–360
- [73] Somlo S., Markowitz G.S.: The pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2000; 9: 385–394
- [74] Stamm E.R., Townsend R.R., Johnson A.M., Garg K., Manco-Johnson M., Gabow P.A.: Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 120–124
- [75] The International Polycystic Kidney Disease Consortium: Polycystic kidney disease: the complete structure of the *PKD1* gene and its protein. *Cell.*, 1995; 81: 289–298
- [76] Torra R., Badenas C., Perez-Oller L., San Millan J.L., Nicolau C., Oppenheimer F., Mila M., Darnell A.: Increased prevalence of polycystic kidney disease type 2 among elderly polycystic patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 728–734
- [77] Torres V.E.: New insights into polycystic kidney disease and its treatment. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998; 7: 159–169
- [78] Torres V.E.: Polycystic Kidney and Liver Diseases. Lecture San Diego., 2003; 145–154
- [79] Torres V.E., Cai Y., Chen X., Wu G.Q., Geng L., Cleghorn K.A., Johnson C.M., Somlo S.: Vascular expression of polycystin-2. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 1–9
- [80] Van Adelsberg J.: Polycystin-1 interacts with E-cadherin and the catenins-clues to the pathogenesis of cyst formation in ADPKD? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 1–2
- [81] Watnick T., He N., Wang K., Liang Y., Parfrey P., Hefferton D., St. George-Hyslop P., Germino G., Pei Y.: Mutations of *PKD1* in ADPKD2 cysts suggest a pathogenic effect of trans-heterozygous mutations. *Nat. Genet.*, 2000; 25: 143–144
- [82] Watson M.L.: Clinical developments in polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 764–766
- [83] Wijdicks E.F., Torres V.E., Schievink W.L.: Chronic subdural hematoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 40–43
- [84] Wu G.: Current advances in molecular genetics of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2001; 10: 23–31
- [85] Zerres K., Eggermann T., Rudnik-Schoneborn S.: DNA diagnosis in hereditary nephropathies. *Clin. Nephrol.*, 2001; 56: 181–192