

BUBREŽNE CISTE I CISTOGENEZA

MARIJAN SARAGA¹, KATARINA VUKOJEVIĆ², MERICA GLAVINA DURDOV³, MIRNA SARAGA BABIĆ²

Ciste na bubrezima relativno su česta pojava. One predstavljaju klinički, ali i genetski heterogena stanja. Pojavljuju se kao sporadični, ali i nasljedni fenomeni, samostalno ili pak kao sastavnice nekih sindroma. Tijekom povijesti ciste su objašnjavane na razne načine, posebice njihova patogeneza, etiologija te način njihovog nasljeđivanja. Posljednjih petnaestak godina cistogeneza se u bubregu povezuje s poremećajem strukture, položaja, broja ili funkcije primarnih cilija. Cilije su citoplazmatski izdanci na površini stanice izgrađeni od mikrotubula, a mogu imati različite funkcije te su stoga neophodne za razvojne i fiziološke procese u stanici. Primarna cilija može prenositi kemijske, osmotske ili svjetlosne podražaje. Ovaj oblik cilija odgovoran je za staničnu proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu i staničnu polarnost (staničnu orijentaciju), određujući time i njenu funkciju. Ako stanica promijeni svoje primarne odrednice i njezina funkcija se promijeni, što u konačnici može završiti i cističnim promjenama tkiva. Danas je poznato više nasljednih sindroma kao i primarnih bubrežnih cističnih bolesti čiji uzročni geni imaju ekspresiju u primarnoj ciliji, ali i bolesti koje nemaju gensku ekspresiju u primarnoj ciliji, a koje ipak završavaju cistama u bubregu. To nas navodi na zaključak da ciste u bubrezima nastaju uslijed promijenjenog broja, strukture i funkcije primarne cilije bez obzira na uzrok koji je izazvao te promjene. Zbog toga se ciliopatije mogu podijeliti na primarne, koje su prouzročene poremećenom genskom ekspresijom u primarnoj ciliji i sekundarne, koje su prouzročene sekundarnim oštećenjima primarne cilije.

Deskriptori: CISTE BUBREGA, CISTOGENEZA, PRIMARNA CILIJA, NASLJEDNE CISTE, STEČENE CISTE

UVOD

Ciste na bubrezima relativno su česta pojava u dječjoj nefrologiji. One predstavljaju klinički, ali i genetski heterogena stanja. Pojavljuju se kao sporadični ili nasljedni fenomeni, samostalno ili pak kao sastavnice nekih sindroma. Prema Osathanondh i Potter-ovoj podjeli, temeljenoj na mikro disekcijskim tehnikama, ciste se mogu podijeliti na četiri glavne skupine, bez obzira na uzrok. Vrlo često se vrsta cista po toj podjeli poklapa s etiologijom, kliničkim tijekom i prognozom bolesti. Po

toj povijesnoj podjeli tip I predstavlja autosomno recesivnu policističnu bolest bubrega, tip II cističnu displaziju bubrega, tip III autosomno dominantnu policističnu bolest bubrega, a tip IV cističnu displaziju bubrega prouzročenu dugotrajnom nestalnom opstrukcijom. Tip II i IV su često sastavnice raznih sindroma, ali mogu nastati samostalno i sporadično (1, 2). Kako je s vremenom znanje o cistama i cističnim bolestima bubrega raslo, kao i broj bolesti i sindroma s bubrežnim cistama, ova podjela postala je vrlo uska i nedostatna. U praksi se dokazalo da se jedan gen može manifestirati različitim kliničkim slikama i da može imati ekspresiju u raznim organskim sustavima istovremeno, ali i da različiti geni mogu biti prikazani vrlo sličnom kliničkom slikom (3-5). Pojava bubrežnih cista često je povezana s abnormalnostima ili disfunkcijama drugih organa i organskih sustava, primjerice središnjeg živčanog sustava, koštanog sustava, jetara, pankreasa, očne pozadine, derivata škržnih lukova, ali i drugih

organa. Istovremeno zahvaćanje više organa ponekad daje sliku posebnih sindroma pa se pretpostavlja da ti sindromi imaju zajedničku etiologiju, najvjerojatnije zajednički uzročni gen, što se često i potvrdi genskim ispitivanjem (6). Tijekom povijesti, ciste su objašnjavane na razne načine, posebice njihova patogeneza, etiologija te način njihovog nasljeđivanja. Temeljitim proučavanjem vrsta bubrežnih cista i njihovog mogućeg nasljeđivanja Loftus H i Ong ACM su 2012. g. sastavili tablicu bolesti povezanu s cističnim fenotipom, koja je sastavljena od 4 skupine bolesti (7).

U prvu skupinu spadaju genske bolesti kao što su: autosomno recesivna policistična bolest bubrega, autosomno dominantna policistična bolest bubrega, nefronoftiza, medularno cistična bolest bubrega, bolesti povezane s HNF1 β , Von Hippel-Lindau bolest, tuberozna skleroza i bubrežne ciste u sklopu malformacijskih sindroma (Meckel-Gruber, Bardet Biedl, Ehlers-Danlos, trisomija 13, 18 i 21 i Zellweger sindrom). U ovoj skupini

uzroci su vrlo dobro ispitani. Poznato je dosta genskih mutacija koje rezultiraju navedenim entitetima. Također su poznata mjesta njihove ekspresije, njihovi produkti te proučene funkcije navedenih genskih produkata.

U drugu skupinu spadaju ne nasljedni razvojni poremećaji poput medularnog spužvastog bubrega i multicistične bubrežne displazije.

U treću skupinu spadaju ne nasljedni stečeni poremećaji poput stečene cistične bolesti bubrega, jednostavne bubrežne ciste, multilokularnih bubrežnih cista i hipokalemičnih bubrežnih cista.

U posebnu, četvrtu skupinu izdvaja se glomerulocistični bubreg (GCK), koji može imati svoju genetičku (nasljedni i sindromični oblik bolesti) i stečenu formu (opstruktivni i sporadični oblik bolesti) (7).

TEORIJA CISTOGENEZE

Posljednjih petnaestak godina cistogeneza se u bubregu povezuje s poremećajem strukture, položaja, broja ili funkcije primarnih cilija. Cilije su citoplazmatski izdanci na površini stanice izgrađeni od mikrotubula, a mogu imati različite funkcije te su stoga neophodne za razvojne i fiziološke procese u stanici. Cilije sadrže mikrotubularni skelet, čije se aksoneme razvijaju iz posebnog centriola, zvanog bazalno tjelešće, u kojem su usidrene. Cilijarne aksoneme su sastavljene od 9 parova mikrotubula, koji nastaju u bazalnom tjelešću i protežu se uzduž cijele dužine cilije (6, 8).

Cilije mogu biti pokretne i nepokretne. Pokretna cilija dodatno sadrži središnji par mikrotubula ("9+2"), koji je s ostalima vezan radijarnim vezama (protejinima). Ona se ritmično i aktivno pokreće, za što troši energiju (ATP). Poremećaj pomicanja ove vrste cilija dovodi do tzv. cilijarne diskinezije, koja se povezuje s heterogenom skupinom bolesti obilježenih bronhiektazijama, lijevo-desnom asimetrijom tijela ili neplodnošću.

Nepokretne cilije ili primarne cilije sastoje se od 9 perifernih pari mikrotubula i ne posjeduju središnji par mikrotubula ("9+0"). Primarna cilija može

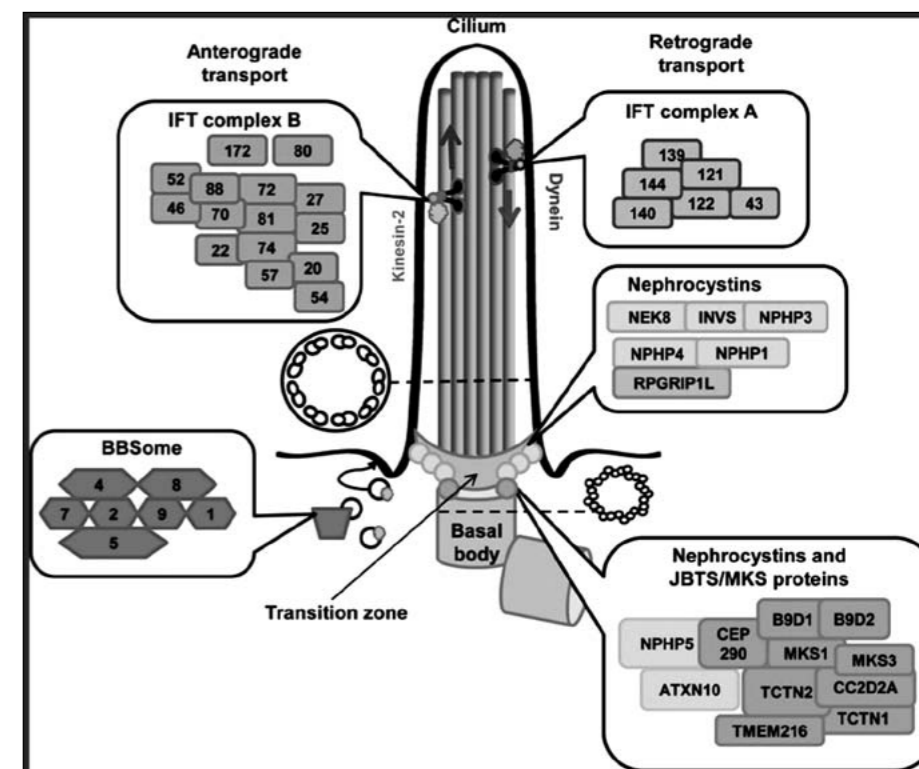
prenositi kemijske, osmotske ili svjetlosne podražaje (signale). Uzduž cilijarnih mikrotubula vrši se intraflagelarni transport (IFT) u dva smjera (anterogradno i retrogradno) te iz vanstaničnog prostora u i unutarstanične prostore i obrnuto. Ta pojava prvi put je zamijećena u jednostanične zelene alge *Chlamydomonas reinhardtii* (9, 10). IFT omogućuje prijenos kroz ciliju, a time i prijenos signala važnih za razvoj i tkivnu homeostazu (Slika 1) (3, 5, 11). Ovaj oblik cilija odgovoran je za staničnu proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu, staničnu polarnost (staničnu orijentaciju), čime određuje i njenu funkciju. Ako stanica promijeni svoje primarne odrednice i njezina funkcija se promijeni, što u konačnici može završiti i cističnim promjenama tkiva. Primarne cilije nalaze se samo na površini stanica koje se ne dijele, dok se u fazi stanične diobe cilija gubi, a njezino bazalno tjelešće sudjeluje u nastanku diobenog vretena (6, 8). Primarna cilija pojavljuje se već tijekom razvoja bubrega te utječe na staničnu proliferaciju, apoptozu i stanič-

nu funkciju. Post-natalno ostaje na površini bubrežnih tubulskih stanica, kontrolirajući normalnu staničnu funkciju tj. prijenosa signala iz okoliša u stanicu i natrag (12). Ukoliko se oblik, položaj, dužina ili funkcija primarne cilije promijeni, dolazi do različitih poremećaja staničnih procesa (stanica izgubi oblik, izgled i funkciju) u dijelovima nefrona poput proksimalnih bubrežnih kanalića, što za posljedicu ima pojavu cista (13).

CILIOPATIJE

Danas je poznato više sindroma koji uključuju tzv. primarne ciliopatije, koje će u daljnjem tekstu biti ukratko opisane.

Joubert sindrom (JBTS), obilježen je hipotonijom, cerebelarnom ataksijom, psihomotornim zastojem razvoja, nepravilnim ritmom disanja te hipoplazijom ili agenezom vermisa. Bubrežni simptomi obilježeni su nefronoftizom. Genski je heterogen te je povezan s mutacijama u bar 9 gena (AH11, NPHP1, CEP290,



Slika 1.

Primarna cilija i kompleksi cilijarnih proteina. Cilija se sastoji od 9 parova mikrotubula koji imaju ishodište u bazalnom tjelešću (Basal body). Na slici je vidljiv smještaj raznih genskih produkata koji sudjeluju u radu primarne cilije (IFT kompleks A, IFT kompleks B, Nephrocystini i JBTS/MKS proteini, BBSomi) te je shematski prikazan anterogradni i retrogradni intraflagelarni transport (IFT) kao Kinesin-2 i Dynein-2 pokretači (Preuzeto iz: Arts HA, Knoers NVAM. Current insight into renal ciliopathies: what can genetics teach us? Pediatr Nephrol 2013; 28: 863-74.)

¹Klinika za dječje bolesti

Klinički bolnički centar Split

²Zavod za anatomiju, histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu³Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar Split

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marijan Saraga

Klinika za dječje bolesti

Klinički bolnički centar Split

21000 Split, Spinčićeva 1

E-mail: msaraga@kbsplit.hr

JBTS6/TMEM67, RPGRIP1L, ARL13B, CC2D2A, INPP5E, JBTS2/TMEM216), od kojih se neki nađu i u drugim sličnim sindromima kao što su juvenilna nefroftiza, Senior-Loken sindrom i Meckel-Gruber sindrom. Geni imaju ekspresiju u primarnoj ciliji, bazalnom tjelešču, centrosomu i međustaničnim vezama te imaju utjecaj na ciliogenezu i prijenos signala (hedgehog signalizacija) (13, 14).

Caroli sindrom, obilježen je intrahepatičkim proširenjem žučnih putova, kongenitalnom fibrozom jetara, bilateralnom difuznom renalnom cističnom displazijom, situs viscerus inversus, polidaktilijom i preaurikularnim fistulama. Prouzročen je mutacijama gena NPHP3, koji kodira nephrocystin-3, koje je ekspresiran u primarnoj ciliji te sudjeluje u signalizaciji i međusobnom povezivanju, ali i dijeljenju stanica (15).

Meckel-Gruber sindrom (MKS), je klinički i genetički heterogeni sindrom. Očituje se okcipitalnom meningoencefalocelom, fibrozom jetara, polidaktilijom te cističnim bubrežima. Fenotipski se dijelom preklapa s Joberovim sindromom. Do sada je opisano bar 7 gena, čije mutacije mogu izazvati MKS (MKS1, MKS3/TMEM67, NPHP3, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A, MKS2/TMEM216). Navedeni geni ekspresiraju se u centrosomima, ciliji i staničnoj membrani te sudjeluju u ciliogenezi, lokalizaciji bazalnog tjelešca i signalizaciji (hedgehog signalizacija) (13).

Senior-Loken sindrom (SLS) je rijetka bolest koja dijeli fenotip te se genotipski preklapa s juvenilnom nefroftizom i Joubert sindromom. Glavna klinička obilježja su retinitis pigmentosa i nefroftiza, iako se u sklopu sindroma mogu naći i cistična displazija bubrega te policistični bubrezi. Do sada je opisano bar 5 gena (CEP290, NPHP1, NPHP3, NPHP4 i NPHP5) čije mutacije mogu izazvati SLS, a koji su ekspresirani u primarnoj ciliji, bazalnom tjelešču i centrosomima te imaju utjecaj na staničnu adheziju, aktinski citoskelet, staničnu diobu i signalizaciju (Wnt i hedgehog signalizacija) (13).

Orofaciodigitalni sindrom tip 1 (OFDI) je X-kromosom vezani, dominantni prenosivi sindrom kod kojeg muš-

ka djeca umiru već intrauterino. Klinički je obilježen anomalijama usne šupljine, lica i prstiju (polidaktilija) te središnjeg živčanog sustava. Bubrežni simptomi očituju se cističnom bolešću bubrega. U podlozi sindroma je mutacija OFDI gena, koji se iskazuje u primarnoj ciliji, bazalnim tjeleščima, centrosomima i staničnoj jezgri te vjerojatno regulira intraflagelarni transport i duljinu primarne cilije (13, 16, 17).

Leberova kongenitalna amauroza (LCA), je jaka retinalna distrofija praćena slabim vidom, nistagmusom, slabom reakcijom zjenice, fotofobijom i keratokonusom u prvoj godini života. Za ovaj sindrom je također pronađeno bar 13 odgovornih gena (GUCY2D, RPE65, SPATA7, AIPL1, LCA5, RPGRIP1L, CRX, CRB1, IMPD1, RD3, CEP290, NPHP5, RDH12) čije mutacije izazivaju LCA. Već iz zahvaćenih gena se vidi da LCA dijeli svoj fenotip s drugim ciliopatijama (13).

Bardet-Biedl sindrom (BBS) označen je pretilošću, hipogonadizmom, retinalnom degeneracijom, polidaktilijom, mentalnom retardacijom, ponekad gubitkom sluha i dijabetes melitusom. Zahvaćenost bubrega u ovom sindromu je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta. Zahvaćanje bubrega u BBS može biti različito, od nefroftize s bolešću tubulointercistija do cističnih bolesti sličnih autosomno dominantnoj i autosomno recesivnoj policističnoj bolesti bubrega. Do danas je poznato 18 BBS gena. Genski produkti imaju ulogu u samom nastanku primarne cilije ili u prijenosu signala (Wnt signalizacija) (5, 18).

Alström sindrom (ALS) je AR bolest, obilježena distrofijom očnih čunjića i štapića, debljinom, progresivnim senzoričkim oštećenjem sluha, dilatativnom kardiomiopatijom, rezistencijom na inzulin i usporenim razvojem. Muška djeca imaju hipogonadotropni hipogonadizam. Bubrežni simptomi očituju se poremećajem koncentracije urina, poliurijom i polidipsijom te progresivnim propadanjem bubrežne funkcije. Sindrom je prouzročen mutacijom ALMS1 gena, koji ima ekspresiju u centriolu i bazalnom tjelešču (13).

Jeune asfiksijaska torakalna distrofija (JATD) je AR hondrodisplazija obilježena kratkim rebrima, rizomelički skraćanim udovima i uskim toraksom, zbog čega djeca često umiru u dojenačkoj dobi zbog respiratorne insuficijencije. Boleznici također mogu imati polidaktiliju, brahidaktiliju i hidrocefalus. Od bubrežnih promjena nalazi se glomeruloskleroza, cistična bubrežna bolest i nefroftiza. JATD je genski heterogena bolest. Otkrivene su mutacije u IFT80 genu, koji je smješten u bazalnom tjelešču cilije, a može izazvati cilijarne disfunkcije zbog promijenjene signalizacije (hedgehog signalizacija) (13).

Ellis van Creveldov sindrom (EvC) je hondrodisplazija obilježena kratkim udovima i rebrima, polidaktilijom i displastičnim noktima i zubima. U 60% slučajeva javi se i prirođena srčana greška, najčešće atrijski septalni defekt, za razliku od JATD. EvC je također heterogena bolest. Za sada se zna za mutacije na EVC1 i EVC2 genima koji imaju ekspresiju u bazi primarne cilije. Čini se da mutacije navedenih gena remete prijenos signala kroz ciliju (hedgehog signalizacija) (13).

Von Hippel-Lindau sindrom (VHL) je AD nasljedni sindrom koji se rijetko klinički iskazuje u djetinjstvu. Obilježen je hemangioblastomima središnjeg živčanog sustava i mrežnice, feokromocitomom te cistama gušterače. Bubrežne promjene nastupaju rijetko u dječjoj dobi (bubrežne ciste i karcinom bubrežnih stanica). VHL je sindrom uzrokovan je mutacijama VHL gena koji je ekspresiran u primarnoj ciliji te ima ulogu u kontroli rasta cilije (7, 13).

Sensenbrenner sindrom je AR bolest, slična EvC-u s bubrežnim cistama i dolichocefalijom, nastalom zbog sraštavanja sagitalnih sutura kostiju glave. Djeca također imaju rijetku, tanku kosu, epicantus, male i slabe zube, brahidaktiliju i uski toraks. Prouzročen je mutacijama dvaju gena (IFT122 i WDR35), koji kodiraju cilijarne proteine. Mutacije tih gena mogu utjecati na intraflagelarni transport i time izazvati disfunkciju cilije (19, 20).

Kompleks tuberozne skleroze (TSC) je AD stanje obilježeno pojavom angiofibroma lica, srčanih rabdomioma, limfangioleiomiomatoze i retinalnih hamartoma dok su bubrežni simptomi u djetinjstvu rijetki. Obično se nađu bubrežni angiomiolipomi, bubrežne ciste, što može postupno progredirati u krajnji stupanj bubrežnog zatajenja. Prouzročen je brojnim mutacijama TSC1 i TSC2 gena koji se ekspresiraju u primarnoj ciliji te reguliraju duljinu cilije (7).

Svi opisani sindromi imaju ekspresiju gena u primarnoj ciliji. Jedna od sastavnica navedenih sindroma je i poremećaj razvoja bubrega, često praćen pojavom cista (7, 13).

Osim u navedenim sindromima, neke poznate primarno bubrežne bolesti koje se očituju s pojavom cista u parenhimu, kao glavni uzrok bolesti imaju dokazanu ciliopatiju. U tu skupinu spada: Autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPKD), Autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD), Nefroftiza, Medularno cistična bolest i HNF1 β /TCF2 sindrom.

Autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPKD) je AD bolest prouzročena mutacijom PKD1 i PKD2 gena s genskim produktima polycystinom 1 i polycystinom 2. Polycystin 1 služi kao mehanosenzitivni ili ligandima aktivirani receptor. Funkcionalno se nadopunjuje s polycystinom 2. Smješten je u bazolateralnoj staničnoj membrani, primarnoj ciliji i centrosomu. Polycystin 2 služi kao neselektivni Ca⁺⁺ kanal. Smješten je se u endoplazmatskom retikulumu, bazolateralnoj staničnoj membrani, primarnoj ciliji i centrosomu. Pojavljuje se u 1 na 400-1000 rođenih. U ovoj bolesti ciste se mogu pojaviti na jetri, gušterači te se mogu pojaviti aneurizme arterija, najčešće moždanog sliva. Klinički se očituje u dobi od 20-40 godina života u obliku arterijske hipertenzije ili subarahnoidnog krvarenja. Klinički znakovi bolesti u djece su rijetki (4-7, 13).

Autosomno recesivna policistična bolest bubrega (ARPKD) je AR bolest, prouzročena mutacijom PKHD1 gena s genskim produktom fibrocystinom. Prava funkcija fibrocystinaje nepoznata.

Izražen je na površini stanične membrane, primarnoj ciliji i centrosomu. Zajednički djeluje s polycystinom 2. Javlja se jednom na 20000 rođenih. Osim bubrežnim cistama i jako povećanim bubrežima, očituje se i fibrozom jetre te hipoplazijom pluća. Klinički se uočava već pri porodu bubrežnim masama, poliurijom, polidipsijom, infekcijama mokraćnog sustava te zatajenjem bubrežne funkcije. Već u trudnoći primijeti se oligohidramnios. Nakon poroda može se pojaviti cholangiitis (4-7, 13).

Nefroftiza (NPHP) je AR nasljedna bolest i predstavlja najčešću nasljednu kroničnu bubrežnu bolest u prvih nekoliko desetljeća života. Uzrok je u 5% slučajeva krajnjeg stupnja bubrežnog zatajenja u djece. Točna genska podloga utvrđena je u 30% slučajeva dok za 70% genski uzrok još nije otkriven. U slučajevima NPHP s poznatim uzrokom utvrđene su mutacije na NPHP1-NPHP13 genima s genskim produktima (nephrocystin 1, 3, 4, 5, 6, 8 i 9, inversin, CCCAP, Meckelin, IFT139, IFT144 i GLIS2). Ovi geni uključeni su u funkcioniranje primarne cilije i stanični ciklus. Neki genski produkti su smješteni u području međustaničnih veza. NPHP se javlja u jednom na 50000 rođenih, a obilježena je bubrežnom fibrozom, cistama i tubularnom atrofijom te distrofijom mrežnice. Javlja se u raznim dobima, ovisno o vrsti bolesti (dojenačkom periodu, djetinjstvu ili u adolescenciji). Očituje se poliurijom, polidipsijom, noćnom enurezom, anemijom i kroničnim bubrežnim zatajenjem, ali i zastojem rasta te gubitkom vida, fibrozom jetara, cerebelarnom ataksijom, ako je udružena s drugim sindromima (3, 7, 13).

Medularno cistična bolest je AD bolest prouzročena mutacijama MCKD1 i MCKD2 gena s produktom uromodulinom. Vrlo je rijetka. Klinički se očituje u ranoj odrasloj dobi kroničnim bubrežnim zatajenjem i hiperuricemijom. Obilježena je bubrežnim cistama i fibrozom s arterijskom hipertenzijom. Uloga MCKD1 gena nije još poznata dok MCKD2 ima moguću ulogu u čuvanju integriteta debelog uzlaznog kraka Henleove petlje. Izražen je u primarnoj ciliji i centrosomima (3, 7, 13).

HNF1 β /TCF2 sindrom prouzročen je mutacijama HNF1 β gena s genskim produktom HNF1 β proteinom ili transkripcijskim čimbenikom 2 (TCF2). Reguliraju transkripciju nekolicine gena ključnih za cistogenezu. Učestalost ove bolesti je nepoznata. Klinička slika ove mutacije je jako varijabilna te je povezana s hiperehogenim bubrežima, multicističnim bubrežima, renalnom agenezom i hipoplazijom, tubulointercistijskom nefropatijom i anomalijama mokraćnog sustava. Od vanbubrežnih znakova uočava se atrofija pankreasa, anomalije jetara i spolnog sustava te pojava dijabetesa (7, 21, 22).

Renalna displazija najčešće je sporadičan fenomen, ali je ponekad i obiteljska pojava (PAX2 gen) te sastavnica raznih sindroma koje izazivaju mutacije raznih gena (7).

I za sve navedene bolesti karakteristična je ekspresija mutiranog gena u sustavu primarne cilije (7, 15, 18).

Drugi oblici ciliopatija

Iako na pravilan rad primarne cilije ključan utjecaj ima ekspresija gena u ciliji, danas se opravdano pretpostavlja da bi i čimbenici okoline mogli ponekad negativno utjecati na funkciju primarne cilije, dovodeći do stvaranja cističnih promjena (23).

Stoga se u novije vrijeme budi interes i za bolesti u kojima su ciste stečene i nenasljedne, kao i za ciste bolesnika koji imaju nasljedne bolesti bubrega čiji genski izražaj nije dokazan u primarnoj ciliji nego drugdje u bubregu, kao što je to u slučaju kongenitalnog nefrotskog sindroma finskog tipa (CNF) i fokalne segmentalne gomoeruloskleroze (FSGS). Dobro je poznato da geni za navedene dvije bolesti kodiraju nefrin i podocin te da se njihov izražaj nalazi na slit membrani podocita u bubregu (24, 25).

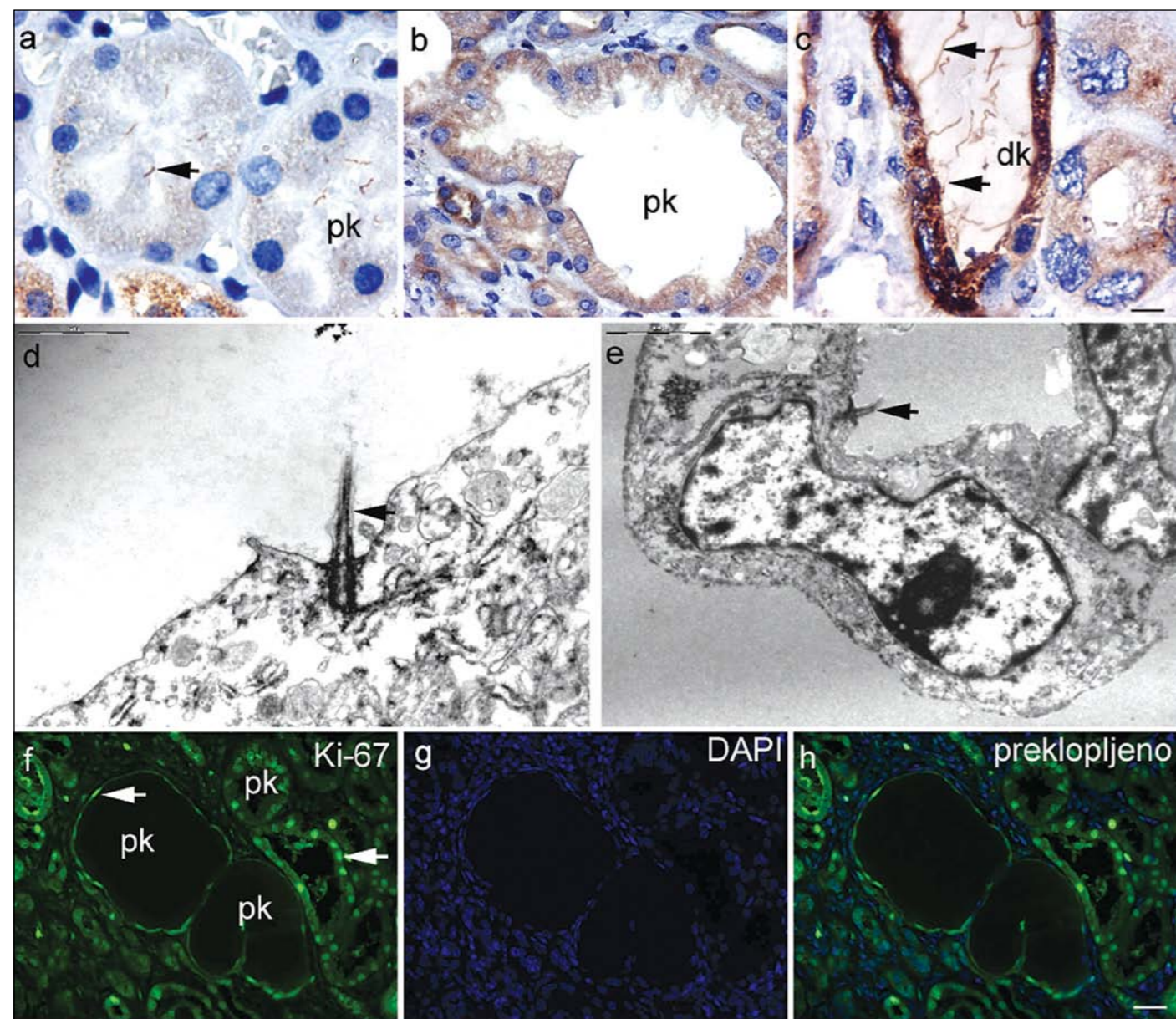
Zbog toga se postavlja pitanje kako nastaju bubrežne ciste u navedenim slučajevima? Primjeri takvih sekundarnih ciliopatija navode se u radu u kojem se opisuje nastanak cista proksimalnih zavijenih bubrežnih kanalića u bolesnika s kongenitalnim nefrotskim sindromom

finskog tipa i fokalnom segmentalnom glomeruloskleroza (23).

Primjenom imunohistokemijskih metoda i elektronske mikroskopije te

mjerjenjem indeksa stanične proliferacije u zdravim i nefrotski promijenjenim bubrežima uočena je razlika u izgledu primarnih cilija. Dok se u zdravim bubrežima na površini svake tubulske sta-

nice u proksimalnim kanalićima nalazi po jedna primarna cilija, koja ima točno određenu dužinu i orijentaciju u odnosu na lumen kanalića, u tubulskim cistama proksimalnih kanalića bubrega s CNF



Slika 2.
 a) Histološki presjek kroz zdrave bubrege: stanice proksimalnih kanalića (pk) imaju na slobodnoj površini po jednu primarnu ciliju (strelica). Imunohistokemijsko bojanje alfa-tubulinom
 b) Histološki presjek kroz bubrege zahvaćene CNF-om: cistično prošireni proksimalni kanalići (pk) nemaju primarne cilije na površini epitelnih stanica. Imunohistokemijsko bojanje alfa-tubulinom
 c) Histološki presjek kroz bubrege zahvaćene CNF-om: distalni zavijeni kanalići (dk) imaju dugačke i nepravilne primarne cilije (strelice) na površini tubulskih stanica
 d) Elektronskomikroskopska slika površine normalne tubulske stanice s primarnom cilijom (strelica)
 e) Elektronskomikroskopska slika tubulske stanice s asimetrično smještenom primarnom cilijom (strelica) u bubregu zahvaćenom CNF-om
 f) Histološki presjek bubrege zahvaćenih CNF-om: intenzivna proliferacija (strelice) u cistično promijenjenim proksimalnim kanalićima (pk). Imunofluorescentno bojanje proliferacijskim biljekom Ki-67
 g) Histološki presjek bubrege zahvaćenih CNF-om: obojene su sve jezgre cistično promijenjenih proksimalnih kanalića. Imunofluorescentno bojanje DAB-om (diaminobenzidinom)
 h) Histološki presjek bubrege zahvaćenih CNF-om (preklopljene slike f i g): u cistično promijenjenim proksimalnim kanalićima vidi se dominacija stanica u proliferaciji (Ki-67) u odnosu na stanice u mirovanju (DAB). Dvostruko imunofluorescentno bojanje Ki-67 i DAB-om.

ili FSGS primane cilije ili potpuno nedostaju ili su promijenjene veličine i orijentacije. S druge strane se u distalnim kanalićima nefrona bolesnih bubrega nalaze izrazito dugačke primarne cilije u odnosu na one u zdravim bubrežima. Uz to je u bubrežnim kanalićima s CNF-om uočen visoki indeks stanične proliferacije koji je bio obrnuto proporcionalan povećanju promjera cista tj. tubulske stanice imale su visoki indeks proliferacije na samom početku procesa cistogeneze (Slika 2).

Tijekom cistogeneze uočen je i povećani broj apoptotskih stanica kao i smanjenje visine epitela u području cista. Temeljem navedenog, zaključeno je da bi potpuni nedostatak cilija ili promjene u njihovoj dužini i položaju u tubulskim cistama bolesnih bubrega mogao biti sekundarna, a ne primarna pojava. Naime, tijekom cistogeneze povećana proliferacija uzrokuje smanjenu prisutnost cilija na tubulskim stanicama, koje se pojavljuju na staničnoj površini samo između staničnih dioba.

S druge strane, zbog povećanog nakupljanja proteinskog sadržaja (albumina) u cistično proširenim proksimalnim kanalićima bubrega, promijenjeni okoliš (milieu) također bi mogao dodatno utjecati na promjenu u funkciji primarne cilije. Povećana duljina i promijenjen oblik primarnih cilija u distalnim dijelovima nefrona i kanalnog sustava mogle bi predstavljati kompenzatorni proces uzrokovan gubitkom cilija u cistama proksimalnih kanalića, dovodeći do oštećenja prijenosa signala uzduž cilije. Stoga u oštećenom nefronu dolazi do kompenzatorne hipertrofije kojom se nastoji nadomjestiti smanjen broj i slaba funkcija primarnih cilija u proksimalnim cistično promijenjenim dijelovima bubrežnih kanalića te tako povećati sveukupnu signalizaciju u oštećenim nefronima (23).

Zaključak

Proučavanjem cističnih bolesti bubrege došlo se do spoznaje da bi svaka strukturalna, brojčana pa čak i položajna promjena primarne cilije, bez obzira na uzrok, mogla dovesti do njezine slabe funkcije s posljedičnom cistogenezom.

Stoga bismo i ciliopatije mogli podijeliti na dvije glavne skupine. Prva skupina ciliopatija bi se odnosila na genski promijenjene primarne cilije ili primarne ciliopatije dok bi se druga skupina ciliopatija odnosila na stečene promjene primarnih cilije ili sekundarne ciliopatije.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Osathanondh V, Potter EL. Pathogenesis of polycystic kidneys. Type 1 due to hyperplasia of interstitial portions of collective tubules. Type 3 due to multiple abnormalities of development. Arch pathol 1964; 47: 466-73.
- Saraga M. Ciste i cistične bolesti bubrega u djece. Paediatr Croat 2002; 46: 23-32.
- Arts HH, Knoera NVAM. Current insight into renal ciliopathies: what can genetics teach us? Pediatr Nephrol 2013; 28: 864-74.
- Buscher R, Buscher AK, Weber S et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney related and non-kidney-related phenotypes. Pediatr Nephrol 2014; 29: 1915-25.
- Bergman C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. Pediatr Nephrol 2015; 30: 15-30.
- Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: ciliary dysfunction and cystogenic mechanisms. Pediatr Nephrol 2011; 26 (8): 1181-95.
- Loftus H, Ong ACM. Cystic kidney diseases: many ways to form a cyst. Pediatr Nephrol 2013; 28: 33-49.
- Farnum CE, Wilsman NJ. Axonemal positioning and orientation in three-dimensional space for primary cilia: what is known, what is assumed, and what needs clarification. Dev Dynamics 2011; 240: 2405-31.
- Ishikawa H, Marshall WF. Ciliogenesis: building the cell's antenna. Nat Rev Mol Cell Biol 2011; 12: 222-34.
- Piperno G, Siuda E, Henderson S, Segil M, Vaananen H, Sassaroli M. Distinct mutants of retrograde intraflagellar transport (IFT) share similar morphological and molecular defects. J Cell Biol 1998; 143: 1591-601.
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011; 364: 1533-43.
- Saraga-Babić M, Vukojević K, Bočina I i sur. Ciliogenesis in normal human kidney development and post-natal life. Pediatr Nephrol 2012; 27: 55-63.
- Waters AM, Beales PL. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. Pediatr Nephrol 2011; 26: 1039-56.
- D'Angelo A, Franco B. Primary cilium in different tissues-lessons from patients and animal models. Pediatr Nephrol 2011; 26: 655-62.
- Calinsecu-Tuleasca AM, Bottani A, Rougemont AL et al. Caroli disease, bilateral diffuse cystic renal dysplasia, situs inversus, postaxial polydactyly, and preauricular fistulas: a ciliopathy caused by a homozygous NPHP3 mutation. Pediatr Nephrol 2013; 172: 877-81.
- Feather SA, Winyard PJ, Dodd S, Woolf AS. Orofacio-digital syndrome type I is another dominant polycystic kidney disease: clinical, radiological and histopathological features of a new kindred. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (7): 1354-61.
- Singla V, Romaguera-Ros M, Garcia-Verdugo JM, Reiter JF. Odf1, a human disease gene, regulates the length and distal structure of centrioles. Dev Cell 2010; 18 (3): 410-24.
- Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J i sur. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. Pediatr Nephrol 2012; 27: 7-15.
- Waczak-Sztulpa J, Eggenschwiler J, Osborn D et al. Cranioectodermal dysplasia, Sensenbrenner syndrome, is a ciliopathy caused by mutations in the IFT122 gene. Am J Hum Genet 2010; 86 (6): 949-56.
- Gilissen C, Arts HH, Hoischen A et al. Exome sequencing identifies WDR35 variants involved in Sensenbrenner syndrome. Am J Hum Genet 2010; 87 (3): 418-23.
- Moreno-De-Luca D, SGENE Consortium, Mülle JG et al. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schisophrenia. Am J Hum Genet 2010; 87 (5): 618-30.
- Nagamani SC, Erez A, Shen J et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangement in chromosome 17q12. Eur J Hum Genet 2010; 18 (3): 278-84.
- Saraga M, Vukojević K, Krželj V i sur. Mechanisms of cystogenesis in nephrotic kidneys: a histopathological study. BMC Nephrol. 2014 Jan 8;15(1):3. doi: 10.1186/1471-2369-15-3.
- Done SC, Takemoto M, He L i sur. Nephrin is involved in podocyte maturation but not survival during glomerular development. Kidney Int 2008; 73 (6): 697-04.
- Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19 (12): 1313-18.

Summary

KIDNEY CYSTS AND CYSTOGENESIS

M. Saraga, K. Vukojević, M. Glavina Durđov, M. Saraga Babić

Renal cysts are relatively frequent phenomenon. They represent clinically and genetically heterogeneous conditions. Cysts may appear as sporadic or genetic phenomenon, independently or as a part of some syndrome. During history, appearance of cysts have been explained very differently, particularly their pathogenesis, etiology or pathways of their inheritance. During the last fifteen years, cystogenesis in kidneys has been connected to disturbances of structure, position, number or function of primary cilia. Cilia are cytoplasmic extensions on the cell surface consisting of microtubules, which may have different functions and are therefore necessary for developmental and physiological processes in the cell. Primary cilia can transmit chemical, osmotic and light stimuli. This type of cilia is responsible for cell proliferation, differentiation, apoptosis and cell polarity (cell orientation) thus determining cell function as well. If the cell changes its primary parameters it affects its function, what can finally lead to cystic changes in the tissue. Nowadays, several congenital syndromes and primary cystic kidney diseases are known to have gene expression in primary cilia, but also those which do not have this kind of gene expression, but end as kidney cysts anyway. This leads to conclusions that kidney cysts appear due to changes in number, structure or function of primary cilia, regardless the cause that generated those changes. Therefore, ciliopathies can be divided into primary, caused by the disturbed gene expression in primary cilia and secondary, caused by secondary damage of primary cilia.

Descriptors: RENAL CYSTS, CYSTOGENESIS, PRIMARY CILIA, HEREDITARY CYSTS, ACQUIRED CYSTS

Primljeno/Received: 17. 3. 2015.

Prihvaćeno/Accepted: 28. 3. 2015.