



**SEÑALIZACIÓN CELULAR DE ENFERMEDADES
CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES:
Revisión de la poliquistosis renal**

Nombre de los estudiantes

BAUTE AVILA DIANA CAROLINA
BUELVAS ARDILA LIANA LUZ
CASTELLAR AREVALO ADRIANA

Trabajo de Investigación o Tesis Doctoral como requisito para optar el título de

MEDICO

Tutor

HENRY GONZÁLEZ TORRES

RESUMEN

Antecedentes: La poliquistosis renal es una enfermedad genética que afecta a más de 13 millones de personas a nivel mundial, siguiendo el patrón de herencia mendeliano al transmitirse de forma autosómica dominante o autosómica recesiva, por mutaciones en los genes PKD1, PKD2, PKHD1, donde los dos primeros genes mencionados codifican para las proteínas policistinas 1 y 2 y el tercer gen mencionado codifica para la proteína fibrocistina. Esta patología se caracteriza por la presencia de quistes renales unilaterales o bilaterales que van remplazando el parénquima renal, además de evolucionar hasta el punto de ocasionar una insuficiencia renal con requerimiento de terapia de remplazo renal, inclusive se estima que un 8% a un 10% de los pacientes que reciben diálisis es causa de la poliquistosis renal que avanza hasta ocasionar una insuficiencia renal terminal, generando una gran carga al sistema de salud, así como un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes

Objetivo: Por lo que esta revisión tiene como objeto de estudio Describir la influencia de las vías de señalización celular en la poliquistosis renal. Objetivos específicos: Identificar las mutaciones genéticas y su participación en la fisiopatología de la enfermedad poliquística renal, determinar los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad poliquística renal y describir las vías de señalización celular en las alteraciones en los cilios primarios que desencadenan la enfermedad.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la señalización celular de la poliquistosis renal, así como de otros apartados importantes para su mayor comprensión, en especial su base genética, dentro de la revisión de la literatura se utilizaron estudios publicados desde el 2010 al 2020, de los cuales fueron tomados en las bases de datos del sciencedirect, Clinical key, PUBMED, revistas virtuales y Scielo, con los siguientes términos enfermedad poliquística renal, poliquistosis renal autosómica dominante, poliquistosis renal autosómica recesiva.

Resultados: De los artículos seleccionados, se escogieron los siguientes datos para su análisis: año de la publicación, características genéticas de las presentaciones de la enfermedad renal poliquística, fisiopatología y genes implicados, manifestaciones y diagnóstico. De este modo se examinaron 50 artículos de los cuales se tomaron 30 para esta revisión.

Conclusiones: Al ser una enfermedad genética, donde se afectan genes como el PKD1, PKD2 y PKHD1, que en condiciones normales codifican las proteínas policistinas y fibrocistina, que están presentes en los cilios primarios, se va a desencadenar alteraciones en las vías moleculares y metabólicas que promueven a la poliquistosis renal, que de forma general lo que hacen es aumentar la liberación de calcio intracelular y los niveles de AMPc, habiendo un aumento de calcio intracelular que estimula la señalización por MAPK/ERK (Ras-Raf- MEK-ERK) para la proliferación celular en el epitelio renal, donde se evidencian los cambios.

PALABRAS CLAVES: Riñón poliquístico autosómica dominante, riñón poliquístico autosómico recesivo.

ABSTRACT

Background: Polycystic kidney disease is a genetic disease that affects more than 13 million people worldwide, following the Mendelian inheritance pattern by being transmitted in an autosomal dominant or autosomal recessive manner, due to mutations in the PKD1, PKD2, PKHD1 genes, where both the first mentioned genes code for the polycystin proteins 1 and 2 and the third mentioned gene codes for the fibrocystin protein. This pathology is characterized by the presence of unilateral or bilateral renal cysts that are replacing the renal parenchyma, in addition to evolving to the point of causing renal failure requiring renal replacement therapy, including an estimated 8% to 10% of patients receiving dialysis is the cause of polycystic kidney Disease that progressed to end-stage renal failure, generating a great burden on the health system, as well as a great impact on the quality of life of these patients.

Objective: Therefore, the purpose of this review is to describe the influence of cell signaling pathways in polycystic kidney disease. Specific objectives: Identify genetic mutations and their participation in the pathophysiology of polycystic kidney disease, determine the molecular mechanisms involved in the development of polycystic kidney disease and describe the cellular signaling pathways in the alterations in the primary cilia that trigger the disease.

Methods: A bibliographic search was carried out on the cellular signaling of polycystic kidney disease, as well as other important sections for its greater understanding, especially its genetic basis, within the literature review studies published from 2010 to 2020 were used, of the which were taken from the databases of sciencedirect, Clinical key, PUBMED, virtual magazines and Scielo, with the following terms polycystic kidney disease, autosomal polycystic kidney disease dominate, autosomal recessive polycystic kidney disease.

Results: From the selected articles, the following data were chosen for analysis: year of publication, genetic characteristics of the presentations of polycystic kidney disease, pathophysiology and genes involved, manifestations and diagnosis. In this way, 50 articles were examined, of which 30 were taken for this review.

Conclusions: Being a genetic disease, where genes such as PKD1, PKD2 and PKHD1 are affected, which in normal conditions encode the polycystin and fibrocystin proteins, which are present in the primary cilia, it will trigger alterations in the molecular and metabolic pathways that promote to polycystic kidney disease, which generally increases intracellular calcium release and cAMP levels, with an increase in intracellular calcium that stimulates MAPK / ERK (Ras-Raf-MEK-ERK) signaling for the cell proliferation in the renal epithelium, where the changes are evident.

KEYWORDS: Autosomal dominant polycystic kidney, autosomal recessive polycystic kidney.

REFERENCIAS

1. Babiano M, Rodríguez A. Un paciente con poliquistosis renal. Rev Clínica Med Fam [Internet]. 2016;9(3):224–7. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n3/paciente1.pdf>
2. Rodriguez J, Torra R. Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante. Nefrol al día [Internet]. 2020;3(4):1–15. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-poliquistosis-renal-autosomica-dominante-321>
3. Alves EF ernand., Tsuneto LT ami., Pelloso SM aris., Torres PR obert. A, Otto GL ui. G, Silva AA, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in hemodialysis patients in southern Brazil. J Bras Nefrol [Internet]. 2014;36(1):18–25. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002014000100018
4. Gómez PF, García-Cosmes P, Becerra LC, Romo JMT. Análisis clínico de una población con poliquistosis renal autosómica dominante. Nefrología [Internet]. 2010;30(1):87–94. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000100011
5. Paul BM, Consugar MB, Ryan Lee M, Sundsbak JL, Heyer CM, Rossetti S, et al. Evidence of a third ADPKD locus is not supported by re-analysis of designated PKD3 families. Kidney Int [Internet]. 2014;85(2):383–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.227>
6. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int [Internet]. 2015 Jul;88(1):17–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.59>
7. Harris PC, Hopp K. The Mutation, a Key Determinant of Phenotype in ADPKD. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2013 Jun;24(6):868–70. Available

from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2013040417>

8. Martínez V, Comas J, Arcos E, Díaz JM, Muray S, Cabezuelo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013 Dec 5;14(1):186. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-14-186>
9. Montaña A, Patiño N, Larrate C, Zambrano FA, Martínez J, Lozano H, et al. Actualización en enfermedad renal poliquística. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2018 Jan 1;66(1):107–16. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/60760>
10. Menezes LF, Zhou F, Patterson AD, Piontek KB, Krausz KW, Gonzalez FJ, et al. Network Analysis of a Pkd1-Mouse Model of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Identifies HNF4 α as a Disease Modifier. Beier DR, editor. *PLoS Genet* [Internet]. 2012 Nov 29;8(11):e1003053. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1003053>
11. Herrera P, Bazán J, Pacheco J, Valenzuela G. Diagnóstico tardío de la poliquistosis renal autosómica dominante en una población peruana. 2017;34(1):72–3. Available from: <http://www.amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/297/201>
12. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2014 Sep 1;29(suppl 4):iv15–25. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu017>
13. Robayna SM, Cascón LH, Díaz NV, Pérez JCR. Nefropatías hereditarias y congénitas. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2015 May;11(80):4793–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.05.020>
14. Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Chen J-M, Hourmant M, Morin M-P, Perrichot R, et al. Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in

- ADPKD. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2013 Jun;24(6):1006–13. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2012070650>
15. Sevillano AM, Gutiérrez E. Protocolo diagnóstico de la microhematuria. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2015 Jun;11(82):4924–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.06.014>
 16. Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. Lancet [Internet]. 2015 May;385(9981):1993–2002. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60907-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60907-2)
 17. Orskov B, Rømming Sørensen V, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved Prognosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Denmark. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2010 Nov;5(11):2034–9. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.01460210>
 18. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med [Internet]. 2014 Dec 11;371(24):2255–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 19. Ecder T. Statins in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2016 Aug;31(8):1194–6. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfv449>
 20. Elisabet A, Bernis C, Fraga G, Martins J, Ortiz A, Sans L, et al. GUÍAS CLÍNICAS ESPAÑOLAS: Poliquistosis renal autosómica dominante. Red Española Investig Ren [Internet]. 2017;3–15. Available from: <http://www.aig-e.org/LinkClick.aspx?fileticket=LdIPsYMJ18Q=&tabid=39>
 21. Lanktree MB, Chapman AB. New treatment paradigms for ADPKD: moving towards precision medicine. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2017 Dec 9;13(12):750–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.127>

22. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin Blockade in Late Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Dec 11;371(24):2267–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402686>
23. Torres-Sánchez MJ, Ávila-Barranco E, Esteban de la Rosa RJ, Fernández-Castillo R, Esteban MA, Carrero JJ, et al. Relationship between renal function and renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease: Cross-sectional study. *Rev Clínica Española (English Ed)* [Internet]. 2016 Mar;216(2):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2015.11.002>
24. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Mar;26(3):746–53. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2014030297>
25. Audrézet M-P, Cornec-Le Gall E, Chen J-M, Redon S, Quéré I, Creff J, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* [Internet]. 2012 Aug;33(8):1239–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22103>
26. Guatibonza YP, Rodríguez RE, Córdoba JP, Zarante I. Actualidad de la enfermedad renal poliquística. *Univ Médica* [Internet]. 2012 May 22;54(1):53–68. Available from: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16179>
27. Gaitán Tocora DG, del Valle KMP, Hernández Sevillano B, Zapata Balcázar AP, de la Fuente G de A. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2019 Jun;12(83):4906–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.06.027>
28. Morales García AI, Martínez Atienza M, García Valverde M, Fontes Jimenez J, Martínez Morcillo A, Esteban de la Rosa MA, et al. Panorámica de la poliquistosis renal autosómica dominante en una región del sur de España.

Nefrología [Internet]. 2018 Mar;38(2):190–6. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699517301790>

29. Torra Balcells R, Ars Criach E. Diagnóstico molecular de la poliquistosis renal autosómica dominante. Nefrologia [Internet]. 2011;31(1):35–43. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-diagnostico-molecular-poliquistosis-renal-autosomica-dominante-articulo-X021169951105127X>
30. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen S-C, Collins AJ, Foley RN. ESRD From Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in the United States, 2001-2010. Am J Kidney Dis [Internet]. 2014 Oct;64(4):592–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.020>