



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΟΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΣΑΚΥΤ) ΩΣ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΠΑΤΣΙΑΣ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΣΙΩΜΟΥ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΟΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΣΑΚΥΤ) ΩΣ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΠΑΤΣΙΑΣ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΣΙΩΜΟΥ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

«Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Τμήματος Ιατρικής)»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΟΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΣΑΚΥΤ) ΩΣ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ:
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ, ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΠΑΤΣΙΑΣ

Η ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΣΙΩΜΟΥ

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΑΓΓΕΛΙΔΗΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΥΚΛΗΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

22-03-2022

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος (CAKUT) συνιστούν τη πιο συχνή περίπτωση δυσμορφίας κατά τη γέννηση. Οι CAKUT αποτελούν την αιτία στην οποία οφείλεται το 40-50% της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στον παιδικό πληθυσμό και το 7% στον ενήλικο πληθυσμό παγκοσμίως.

Η παθογένειά τους οφείλεται κυρίως στη μη φυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ της ουρητηρικής καταβολής και του μετανεφρικού μεσεγχύματος, η οποία είναι κρίσιμης σημασίας για την ορθή ανάπτυξη του ουροποιητικού συστήματος. Τα αίτια που προκαλούν αυτή τη μη φυσιολογική αλληλεπίδραση δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως, αλλά τα αποτελέσματα συστηματικής έρευνας, η οποία διεξάγεται σε αυτό το πεδίο, οδηγούν στο συμπέρασμα πως μάλλον πρόκειται για μία σειρά παραγόντων, γενετικών, όπως είναι οι μεταλλάξεις γονιδίων, αλλά και πιο σύνθετων όπως είναι οι περιβαλλοντικοί και οι επιγενετικοί παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί είτε μεμονωμένα, είτε συνδυαστικά, οδηγούν στην εμφάνιση CAKUT, καθιστώντας, στην ουσία, αυτές ως κατεξοχήν πολυπαραγοντικά νοσήματα.

Συχνά οι CAKUT αποτελούν την πρώτη κλινική εκδήλωση πολύπλοκων συνδρόμων, σε ορισμένες περιπτώσεις οικογενών. Έτσι μία έγκαιρη μοριακή διάγνωση μπορεί να βοηθήσει τον ιατρό να αναγνωρίσει λανθάνοντα κλινικά συμπτώματα, επηρεάζοντας δραστικά την πρόγνωση και τη διαχείριση των ασθενειών. Σε σοβαρές περιπτώσεις CAKUT (για παράδειγμα όταν δεν σχηματίζονται οι νεφροί), το έμβρυο συνήθως δεν επιβιώνει. Σε πιο ήπιες περιπτώσεις, οι οποίες αποτελούν και την πλειοψηφία αυτών των ανωμαλιών, το βρέφος είναι σε θέση να επιβιώσει, αν και εμφανίζει μία ή περισσότερες CAKUT. Μάλιστα, σε κάποιες περιπτώσεις, οι CAKUT μπορεί να εκδηλωθούν αργότερα κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής του ατόμου.

Ιστορικά, η έρευνα, στο πεδίο των CAKUT, εστίασε αρχικά στις μεταλλάξεις γονιδίων και σε άλλους κλασικούς γενετικούς παράγοντες, ως αιτίες πρόκλησης CAKUT. Οι παράγοντες αυτοί, όμως, δεν μπορούσαν να εξηγήσουν, παρά μόνο, ένα μικρό μέρος των περιπτώσεων εμφάνισης CAKUT. Αυτό οδήγησε, στη συνέχεια, στην αναθεώρηση της αρχικής προσέγγισης και στην αναζήτηση απαντήσεων και σε άλλα πεδία της γενετικής και της βιολογίας, όπως στη γενωμική αστάθεια, στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου και στους επιγενετικούς παράγοντες. Η έρευνα αυτών των παραμέτρων οδήγησε στην εξήγηση ενός ακόμα μέρους των περιπτώσεων CAKUT.

Σε κάθε περίπτωση, όμως, η διαδικασία αναγνώρισης των παραγόντων πρόκλησης CAKUT είναι υπό εξέλιξη, με πολλές περιπτώσεις να παραμένουν υπό ασάφεια και χωρίς πειστική επιστημονική εξήγηση.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	7
1. ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ	10
1.1 Εισαγωγή	10
1.2 Ανατομία ουροποιητικού συστήματος	10
1.3 Νεφρογένεση	13
1.3.1 Στάδια νεφρικής ανάπτυξης	15
1.3.2 Κυτταρική απόπτωση κατά τη νεφρική ανάπτυξη	19
1.3.3 Πιθανοί τρόποι πρόκλησης ανωμαλιών κατά τη νεφρική ανάπτυξη	20
1.4 Μοριακή βάση της νεφρογένεσης	21
2. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (CAKUT)	27
2.1 Εισαγωγή	27
2.2 Παρουσίαση των συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος	28
2.2.1 Νεφρική αγενεσία (renal agenesis)	28
2.2.2 Νεφρική υποπλασία (renal hypoplasia)	29
2.2.3 Νεφρική δυσπλασία (renal dysplasia)	31
2.2.4 Πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (multicystic dysplastic kidney)	32

2.2.5	Πεταλοειδής νεφρός (horseshoe kidney)	33
2.2.6	Διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα με διπλασιασμό ουρητήρα (duplex system)	34
2.2.7	Έκτοπος ουρητήρας (ectopic ureter)	37
2.2.8	Ουρητηροκήλη (ureteroceles)	38
2.2.9	Απόφραξη ουροποιητικού συστήματος	40
2.2.10	Μεγαουρητήρας (megaureter)	43
2.2.11	Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (vesicoureteral reflux)	44
2.2.12	Βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας (posterior urethral valves)	48
3.	ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	50
3.1	Εισαγωγή	50
3.2	Οι μονογονιδιακές μεταλλάξεις (single gene mutations) ως αιτίες CAKUT	50
3.2.1	Μονογονιδιακές μεταλλάξεις ανά στάδιο νεφρικής ανάπτυξης	56
3.3	Γενωμική αστάθεια ως αιτία CAKUT	60
3.4	Περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες ως αιτίες CAKUT	61
3.4.1	Περιβαλλοντικοί παράγοντες ως αιτία CAKUT	61
3.4.2	Επιγενετικοί παράγοντες ως αιτία CAKUT	63
4.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	67

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	68
6. SUMMARY	70
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	72

1. ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

1.1 Εισαγωγή

Το ουροποιητικό σύστημα του ανθρώπου σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης. Η διαδικασία σχηματισμού του είναι μία πολύπλοκη διαδικασία, η οποία ρυθμίζεται από ένα πλήθος παραγόντων. Σφάλματα που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της νεφρικής ανάπτυξης δίνουν γένεση στις συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: CAKUT), οι οποίες αποτελούν πολυπαραγοντικές ασθένειες με φαινοτυπικό εύρος που ελέγχεται από πολλούς και πολύπλοκους μοριακούς μηχανισμούς^[1]. Τα πολυπαραγοντικά νοσήματα οφείλονται σε ένα συνδυασμό γενετικών λαθών, τα οποία ενώ μεμονωμένα φαίνεται να έχουν μικρή επίδραση, μπορούν να προδιαθέσουν στην ανάπτυξη νόσου, συνήθως σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα πολυπαραγοντικά νοσήματα είναι συνήθως οικογενή (μη μενδελική κληρονομικότητα) και φυλογενετικά (εμφάνιση με μεγαλύτερη συχνότητα σε ένα φύλο)^[1]. Η εμφάνισή τους είναι σποραδική και παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά κινδύνου επανεμφάνισης σε σύγκριση με τα αυτοσωμικά νοσήματα^[1]. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος επανεμφάνισης δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ασήμαντος.

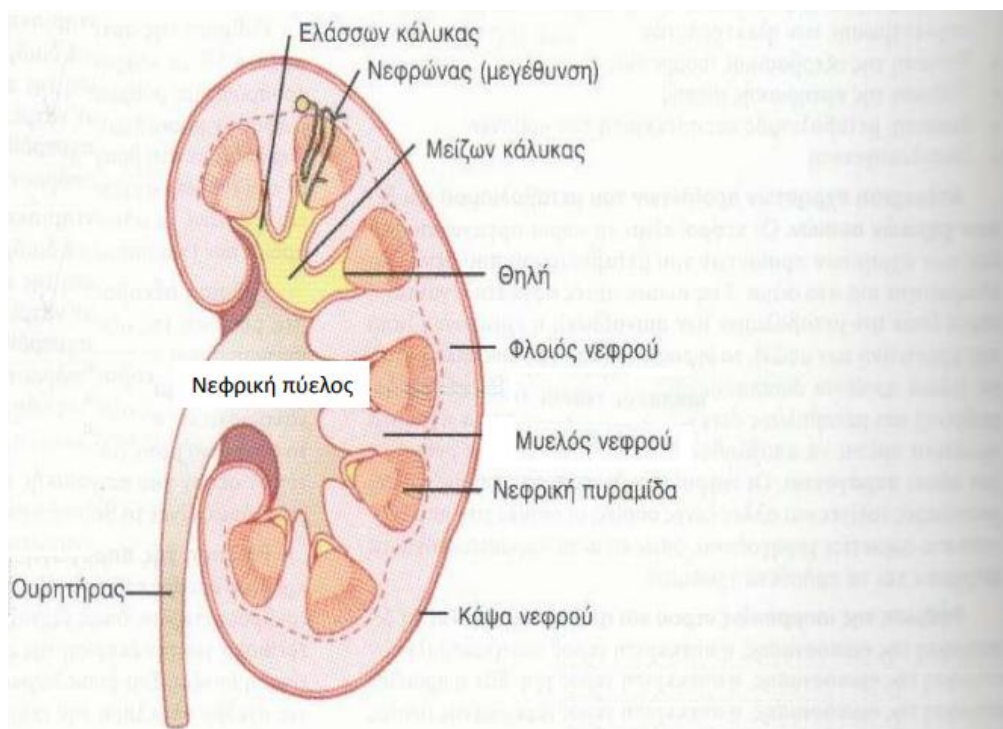
1.2 Ανατομία ουροποιητικού συστήματος

Το ουροποιητικό σύστημα διακρίνεται με βάση την ανατομία του σε ανώτερο και κατώτερο ουροποιητικό σύστημα. Το πρώτο αποτελείται από τους νεφρούς, ενώ το δεύτερο από τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Επίσης, μπορεί να διακριθεί με βάση τη λειτουργία του σε εκκρινική μοίρα, η οποία αποτελείται από τους νεφρούς, και σε αποχετευτική μοίρα, η οποία αποτελείται από τους νεφρικούς κάλυκες, τη νεφρική πύελο, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Όλα τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο.

Νεφροί

Το ζεύγος των νεφρών βρίσκεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης, η κορυφή των οποίων βρίσκεται απέναντι από το 12^ο θωρακικό σπόνδυλο, ενώ το κάτω μέρος απέναντι από το 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Ο νεφρός περιβάλλεται από λιπώδη ιστό, ο οποίος λειτουργεί προστατευτικά για το νεφρικό παρέγχυμα. Διακρίνεται σε δύο μοίρες: τη φλοιώδη (περιφερικά) και τη μυελώδη (κεντρικά). Η μυελώδης μοίρα αποτελείται από 8-18 κωνοειδείς σχηματισμούς, τις νεφρικές πυραμίδες, οι κορυφές των οποίων αποτελούν τις νεφρικές θηλές, όπου εκβάλλουν τα αθροιστικά σωληνάκια και εισέρχονται στους

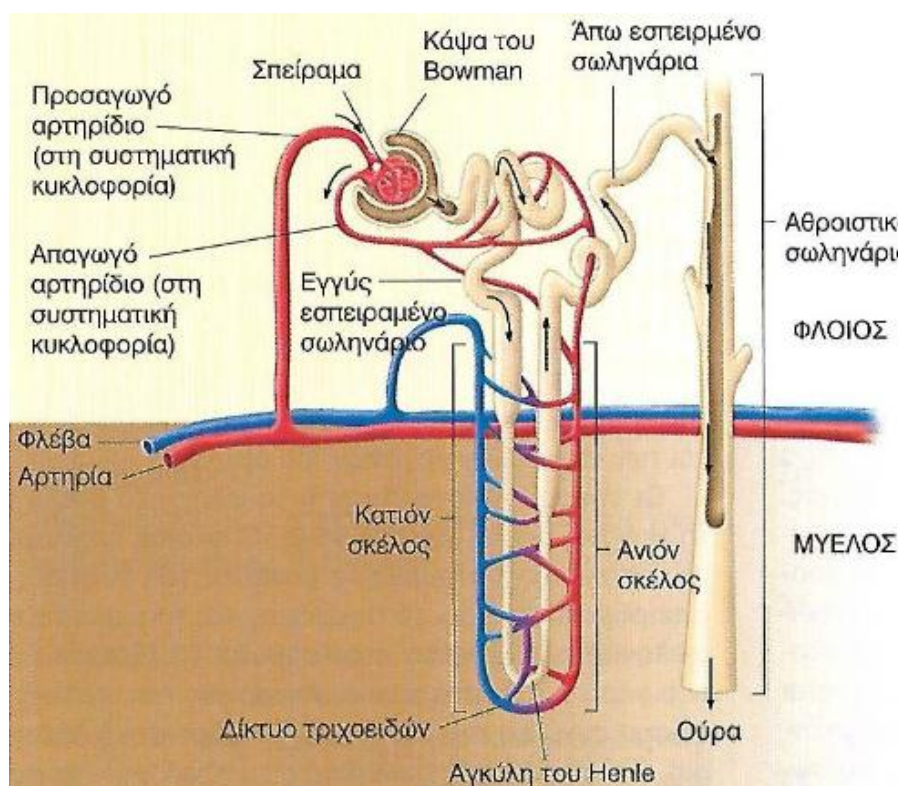
ελάσσονες κάλυκες. Οι ελάσσονες κάλυκες καταλήγουν σε 2-3 μείζονες κάλυκες, οι οποίοι ενώνονται και σχηματίζουν τη νεφρική πύελο. Η φλοιώδης μοίρα περιέχει τους νεφρώνες, περιβάλλει τη μυελώδη μοίρα και προεκβάλλει μεταξύ των νεφρικών πυραμίδων (στήλες Bertini)^{[1], [2]}.



Εικόνα 1: Ανατομία του νεφρού (Image: physiology.med.uoa.gr)

Ο νεφρώνας αποτελεί τη λειτουργική και ανατομική μονάδα των νεφρών. Κάθε νεφρός περιέχει περίπου 6×10^5 έως και 10^6 όμοιους νεφρώνες. Κάθε νεφρώνας αποτελείται από ένα νεφρικό σωματίο και τα νεφρικά σωληνάρια. Το νεφρικό σωματίο σχηματίζεται από ένα δίκτυο αλληλοσυνδεδεμένων τριχοειδών βρόγχων, το οποίο ονομάζεται σπείραμα, και από την κάψα του Bowman, η οποία περιβάλλει το σπείραμα. Το κάθε σπείραμα τροφοδοτείται με αίμα από ένα προσαγωγό αρτηριόλιο. Καθώς το αίμα ρέει μέσα στο σπείραμα, ένα μέρος του πλάσματος διηθείται μέσα στην κάψα του Bowman. Στη συνέχεια το υπόλοιπο αίμα εξέρχεται από το νεφρικό σωματίο μέσω ενός απαγωγού αρτηριολίου. Τα νεφρικά σωληνάρια ξεκινούν από την κάψα του Bowman και τα τμήματά του κατά σειρά είναι: το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, η αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και το αθροιστικό σωληνάριο. Τα άπω εσπειραμένα σωληνάρια καταλήγουν στα αθροιστικά σωληνάρια, πολλά από τα οποία συνενώνονται σε μεγαλύτερα και καταλήγουν στις θηλές των πυραμίδων, από όπου τα ούρα στη συνέχεια συλλέγονται στους ελάσσονες κάλυκες, μείζονες κάλυκες και νεφρική πύελο

(μυελώδης μοίρα). Εν συνεχεία, τα ούρα περνούν διαμέσου του ουρητήρα και μεταφέρονται στην ουροδόχο κύστη.



Εικόνα 2: Ανατομία του νεφρώνα (Image: Pappas, med UoP, 2019)

Κύρια αποστολή των νεφρώνων είναι η απομάκρυνση άχρηστων και/ή τοξικών και/ή ξένων προς τον οργανισμό ουσιών από το πλάσμα του αίματος, μέσω της διήθησης αυτού. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η παραγωγή ούρων. Όμως, κατά τη διήθηση του πλάσματος του αίματος απομακρύνονται από αυτό και ουσίες χρήσιμες για τον οργανισμό, όπως είναι το νερό, τα σάκχαρα, τα αμινοξέα, οι βιταμίνες και τα μέταλλα (νάτριο). Μία ακόμα λειτουργία των νεφρώνων, λοιπόν, είναι η επαναπορρόφηση αυτών των ουσιών και η απόδοσή τους πίσω στο πλάσμα του αίματος. Τέλος, οι νεφρώνες επιτηρούν και ρυθμίζουν την πίεση του αίματος και την οξεοβασική ισορροπία. Κάθε μία από τις παραπάνω λειτουργίες αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του κάθε νεφρώνα, η δημιουργία του οποίου βρίσκεται υπό αυστηρό έλεγχο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Εν τέλει, η λειτουργία των νεφρών διατηρεί την ομοιόσταση υγρών και ηλεκτρολυτών του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου.

Ουρητήρες

Οι ουρητήρες είναι δύο, ένας από κάθε νεφρό. Είναι ινομύδεις σωλήνες, μήκους 25-30cm στον ενήλικα, συνεχόμενοι με τη νεφρική πύελο, οι οποίοι μεταφέρουν τα

ούρα που εκκρίνονται από τους νεφρούς στην ουροδόχο κύστη. Ο ουρητήρας εισέρχεται στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης λοξά (κυστεοουρητηρική συμβολή), πορεύεται ενδοτοιχωματικά και υποβλεννογόνια, και η πορεία του αυτή μέσα στο τοίχωμά της σχηματίζει ένα ειδικό βαλβιδικό μηχανισμό που δεν επιτρέπει στα ούρα που έχουν περάσει μέσα στην ουροδόχο κύστη να επιστρέψουν στον ουρητήρα. Το τοίχωμα του ουρητήρα αποτελείται από έναν εξωτερικό ινώδη χιτώνα, ένα μυϊκό χιτώνα, αποτελούμενο από λείες μυϊκές ίνες, αμέσως κάτω από τον ινώδη και προς το εσωτερικό του από το βλεννογόνο χιτώνα που έχει μεταβατικό επιθήλιο.

Ουροδόχος κύστη

Η ουροδόχος κύστη είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο, μεταβλητών διαστάσεων, που βρίσκεται στην ελάσσονα πύελο. Το τοίχωμά της αποτελείται από έναν εξωτερικό λεπτό ινώδη ορογόνο χιτώνα, ένα μυϊκό χιτώνα από λείες μυϊκές ίνες και προς το εσωτερικό του από το βλεννογόνο χιτώνα που έχει μεταβατικό επιθήλιο. Οι λείες μυϊκές ίνες του μέσου μυϊκού χιτώνα διατάσσονται σε δύο στοιβάδες: την έσω επιμήκη και την έξω κυκλοτερή. Στην ουροδόχο κύστη υπάρχουν αισθητικά νεύρα μέσω των οποίων γίνεται αντιληπτή η αίσθηση της πλήρωσης της κύστης με ούρα.

Ουρήθρα

Η ουρήθρα διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα. Γενικά, όμως, έχει δύο άκρα, εκ των οποίων το ένα συνδέεται με τον αυχένα της ουροδόχου κύστης και το άλλο με το εξωτερικό περιβάλλον. Η ουρήθρα, όπως και η ουροδόχος κύστη, περιβάλλεται από δύο στοιβάδες: την έσω επιμήκη και την έξω κυκλοτερή. Φέρει δύο σφιγκτήρες, τον έσω (αποτελούμενο από λείες μυϊκές ίνες) και τον έξω σφιγκτήρα (αποτελούμενο από γραμμωτές μυϊκές ίνες), ο οποίος ρυθμίζει την αποβολή ούρων κατά βούληση.

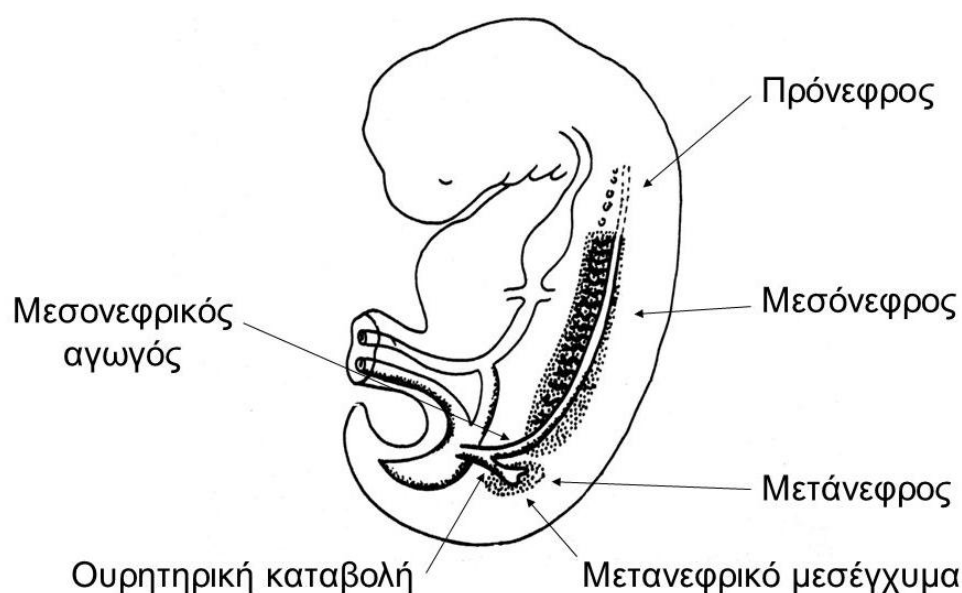
1.3 Νεφρογένεση

Νεφρογένεση ονομάζεται η διαδικασία της νεφρικής ανάπτυξης κατά την εμβρυική ζωή (ο όρος αρχικά αναφερόταν αποκλειστικά στη διαφοροποίηση των σωληναρίων των νεφρώνων για το σχηματισμό των επιμέρους τμημάτων τους, αλλά πλέον έχει καταλήξει να χρησιμοποιείται συνολικά για τη νεφρική ανάπτυξη). Η νεφρογένεση, όπως γενικότερα η οργανογένεση, περιλαμβάνει πολλές κυτταρικές διεργασίες, όπως είναι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η κυτταρική προσκόλληση, οι αλλαγές του σχήματος των κυττάρων, η κυτταρική διαφοροποίηση, η κυτταρική απόπτωση και η κυτταρική μετανάστευση^[1].

Κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης του ανθρώπου, σχηματίζονται τρεις διακριτές δομές νεφρών: ο πρόνεφρος, ο μεσόνεφρος και ο μετάνεφρος. Οι δομές αυτές αναπτύσσονται διαδοχικά από το ενδιάμεσο μεσόδερμα και χαρακτηρίζονται από

μετάβαση των μεσεγχυματικών κυττάρων, τα οποία προέρχονται από το ενδιάμεσο μεσόδερμα, σε επιθηλιακά κύτταρα.

Ο πρόνεφρος είναι η προγενέστερη δομή από όλες τις δομές του νεφρού και αποτελείται από απλά προνεφρικά σωληνάκια που καταλήγουν στον πρώιμο νεφρικό αγωγό. Καθώς εξελίσσεται η νεφρογένεση, αναπτύσσονται τα μεσονεφρικά σωληνάκια και ο πρώιμος νεφρικός αγωγός μετονομάζεται σε μεσονεφρικό αγωγό ή αγωγό Wolffian. Τα προνεφρικά τμήματα του αγωγού υποστρέφονται πλήρως. Γενικά, ο πρόνεφρος αποτελεί μία υποτυπώδη, παροδική, μη λειτουργική δομή.



Εικόνα 3: Δομές νεφρού (πρόνεφρος, μεσόνεφρος, μετάνεφρος) (Image: Perantoni, Semin. Cell & Develop. Biology, 2003)

Η επόμενη δομή του νεφρού είναι ο μεσόνεφρος. Αποτελείται από μεσονεφρικά σωληνάκια, πιο πολύπλοκα στη δομή από τα προνεφρικά σωληνάκια, τα οποία καταλήγουν στο μεσονεφρικό αγωγό ή αγωγό Wolffian. Στα θηλαστικά, η δομή του μεσόνεφρου είναι λειτουργική μόνο κατά την εμβρυογένεση και παράγει μικρές ποσότητες ούρων μεταξύ της 6^{ης} και της 10^{ης} εβδομάδας της κύησης. Αν και ο μεσόνεφρος δεν συμμετέχει στο τελικό ουροποιητικό σύστημα και υποστρέφει και εξαφανίζεται μέχρι τον τρίτο μήνα της κύησης, εν τούτοις, κατάλοιπά του δίνουν γένεση στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, συμπεριλαμβανομένων της επιδιδυμίδας, των σπερματικών πόρων, των όρχεων και του προστάτη^{[1], [2], [3]}.

Ο μετάνεφρος αποτελεί τον τρίτο κατά σειρά ουροποιητικό σχηματισμό και θεωρείται πρόδρομος του ενήλικου νεφρού. Η δημιουργία του ξεκινά από την 5^η εβδομάδα της κύησης. Αποτελείται από δύο τμήματα: την ουρητηρική καταβολή, η οποία προέρχεται από το μεσονεφρικό αγωγό (αγωγό Wolffian), και το μετανεφρικό

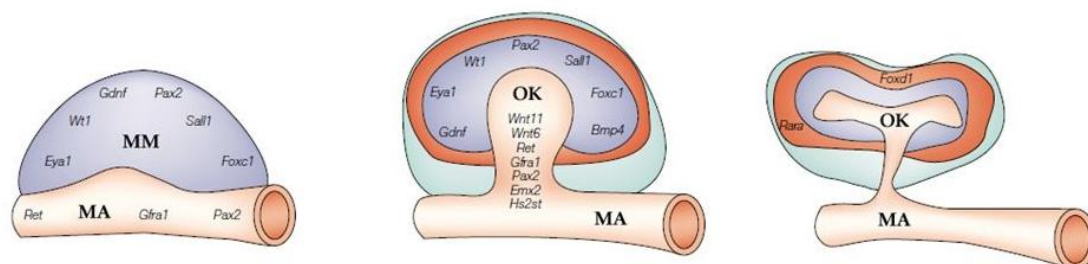
μεσέγγυμα. Η ουρητηρική καταβολή αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα και είναι αυτή που θα σχηματίσει όργανα της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος: τα αθροιστικά σωληνάκια, τους νεφρικούς κάλυκες, τη νεφρική πύελο και τον ουρητήρα. Το μετανεφρικό μεσέγγυμα αποτελείται από μεσεγγυματικά κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε επιθηλιακά, από τα οποία θα σχηματιστεί η εκκριτική μοίρα του ουροποιητικού συστήματος (νεφρώνας). Η ανάπτυξη του μετάνεφρου διακρίνεται σε διαφορετικές διεργασίες όπως: ανάπτυξη της ουρητηρικής καταβολής, μετατροπή του μετανεφρικού μεσεγγύματος σε επιθήλιο, διακλαδιζόμενη μορφογένεση και σπειραματογένεση. Ο διαχωρισμός δεν είναι απόλυτος, διότι αυτές οι διεργασίες δεν είναι αυτόνομες, αλλά εξαρτώνται η μία από την άλλη και επιπλέον επικαλύπτονται χρονικά^{[1], [2], [3]}.

1.3.1 Στάδια νεφρικής ανάπτυξης

Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη παράγραφο, η νεφρική ανάπτυξη διακρίνεται σε διαφορετικά στάδια, τα οποία ούτε εντελώς ανεξάρτητα είναι το ένα από το άλλο, ούτε απόλυτα διαδοχικά όσον αφορά τη χρονική υλοποίησή τους. Τα στάδια της νεφρικής ανάπτυξης είναι τα εξής:

Ανάπτυξη της ουρητηρικής καταβολής

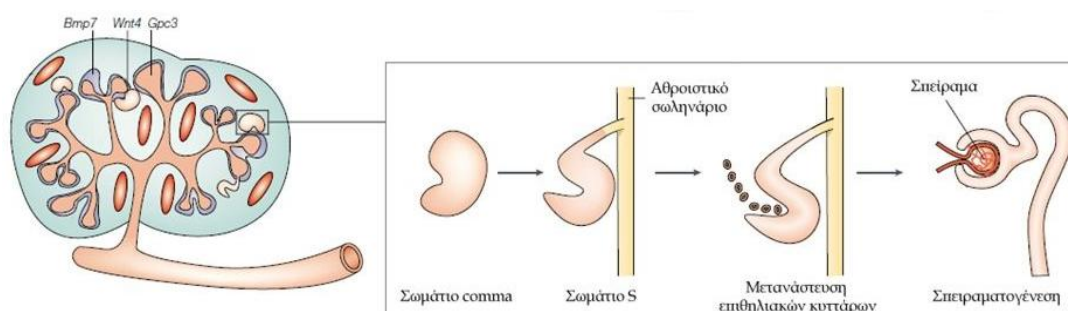
Ο σχηματισμός της δομής του μετάνεφρου ξεκινά με την ανάπτυξη της ουρητηρικής καταβολής (OK). Η OK αποτελεί αρχικά μία επιθηλιακή προεξοχή από το ουραίο τμήμα του μεσονεφρικού αγωγού (αγωγού Wolffian). Η διαδικασία επιμήκυνσής της εκκινεί ως απάντηση σε σήματα που προέρχονται από το μετανεφρικό μεσέγγυμα (MM). Η σηματοδότηση από το μεσέγγυμα απαιτείται για την ακριβή τοποθέτηση του μετάνεφρου κατά μήκος του προσιοπίσθιου άξονα του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Ο σχηματισμός της OK ξεκινά τη 5^η εβδομάδα της κύησης. Για την ανάπτυξή της απαιτείται τόσο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, όσο και μετανάστευση προγονικών κυττάρων κατά μήκος της αναπτυσσόμενης δομής. Στη συνέχεια, το άκρο της ουρητηρικής καταβολής εισδύει στο MM.



Εικόνα 4: Σχηματισμός της Ουρητηρικής Καταβολής (Image: Vainio S. et al. Nat. Rev. Genet. 2002)

Μετατροπή του μετανεφρικού μεσεγγύματος σε επιθήλιο

Αφού η ΟΚ εισχωρήσει στο ΜΜ, απελευθερώνει σήματα προς αυτό. Ως αποτέλεσμα των σημάτων που δέχεται, το ΜΜ συγκεντρώνεται γύρω από το αναπτυσσόμενο άκρο της ΟΚ. Τα μεσεγγυματικά κύτταρα πολώνονται και σχηματίζουν το νεφρικό επιθήλιο. Η επιθηλιακή μετατροπή περιλαμβάνει το σχηματισμό των σωμάτων comma, των σωμάτων S (S-shaped bodies) και εν τέλει των νεφρώνων^{[1], [2], [3]}. Οι μεταγραφικοί παράγοντες LHX1 και BRN1 παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό αυτών των δομών^[2].



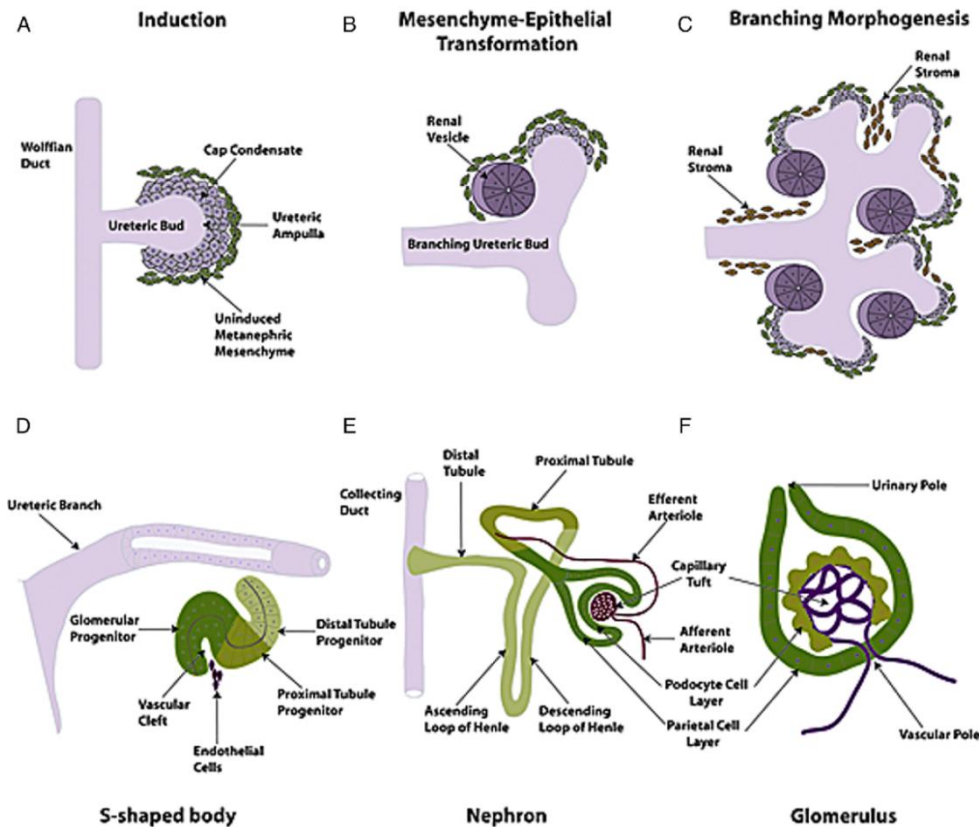
Εικόνα 5: Επιθηλιακή μετατροπή (Image: Vainio S. et al. Nat. Rev. Genet. 2002)

Διακλαδιζόμενη μορφογένεση

Ως διακλαδιζόμενη μορφογένεση ορίζεται η ανάπτυξη και η διακλάδωση των επιθηλιακών σωληναρίων που σχηματίζει με την επιμήκυνσή της η ΟΚ. Η διακλαδιζόμενη μορφογένεση είναι αποτέλεσμα της συνεχούς ανταλλαγής σημάτων μεταξύ του ΜΜ και της ΟΚ, από τη στιγμή που η τελευταία έχει εμβάλλει μέσα στο πρώτο. Η στενή επαφή μεταξύ των δύο είναι απαραίτητη για τη μεταβίβαση του μορφογενετικού μηνύματος, καθώς έχει δειχθεί πως σε απουσία του ΜΜ, η ΟΚ είναι δύσκολο να αναπτυχθεί^[2].

Οι διακλαδώσεις της ΟΚ ξεκινούν αμέσως μόλις αυτή εισέλθει στο ΜΜ, έτσι ώστε να σχηματιστεί το αποχετευτικό σύστημα (αθροιστικά σωληνάρια, νεφρικός κάλυκας, νεφρική πύελος, ουρητήρας). Ο αριθμός των διακλαδώσεων που θα προκύψουν από αυτήν θεωρείται καίριος για τον τελικό αριθμό των νεφρώνων που θα προκύψουν. Αυτό συμβαίνει επειδή οι κορυφές των διακλαδώσεων της ΟΚ επάγουν ξεχωριστά τμήματα του ΜΜ σε νεφρογένεση. Επαναληπτικά γεγονότα διακλαδώσεων οδηγούν στο σχηματισμό περίπου δεκαπέντε γενιών διακλαδώσεων. Οι αρχικές γενιές διακλαδώσεων της ουρητηρικής καταβολής θα δώσουν γένεση στον ουρητήρα, στη νεφρική πύελο και στο νεφρικό κάλυκα. Οι τελικές γενιές διακλαδώσεων θα σχηματίσουν τα αθροιστικά σωληνάρια.

Κατά τη διάρκεια των διακλαδώσεων, τα άκρα της ΟΚ δίνουν γένεση και στη λήκυθο (ampulla), όπου βρίσκονται πολλά κύτταρα διαιρέσεων των άκρων της ΟΚ. Από τα κύτταρα της ληκύθου προκύπτουν τόσο τα δύο νέα άκρα της νέας διακλάδωσης της ΟΚ, όσο και το άνω επιθήλιο των νέων κορμών. Μεταξύ της 20^{ης}-22^{ης} εβδομάδας, η διακλαδιζόμενη μορφογένεση της ΟΚ έχει ολοκληρωθεί.



Εικόνα 6: Στάδια σχηματισμού του νεφρού (Image: Rosenblum, Semin. Fetal Neonatal Med. 2008)

Σπειραματογένεση

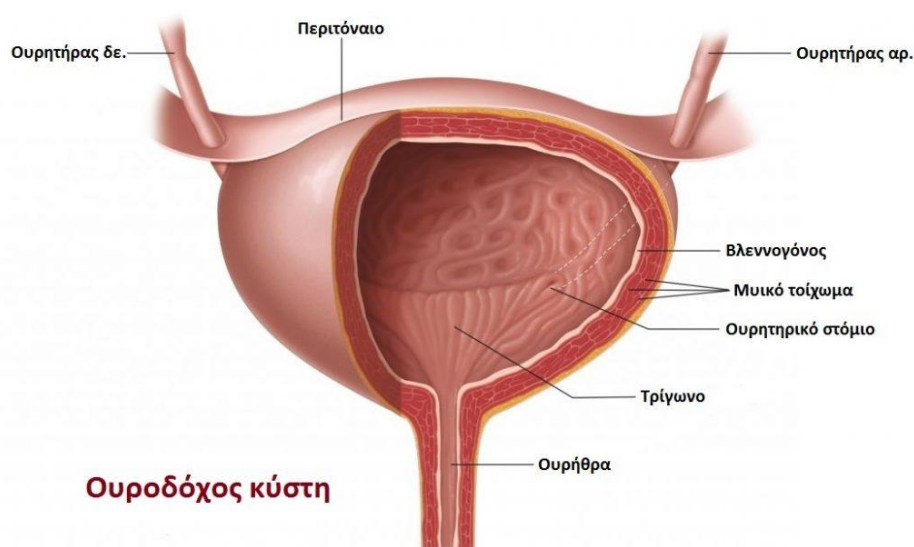
Σε αντιστοιχία με τη δημιουργία των διακλαδώσεων, νέοι νεφρώνες επάγονται από αμοιβαίες επαγωγικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νέων κορυφών, οι οποίες προέρχονται από τις διακλαδώσεις της ΟΚ και του περιβάλλοντος ΜΜ. Οι νεφρώνες που σχηματίζονται, τροφοδοτούνται από διακλαδώσεις της έσω λαγόνιας αρτηρίας και έτσι σχηματίζεται το δίκτυο τριχοειδών του αγγειακού σπειράματος των μαλπιγγειανών σωμάτων. Η επακόλουθη συγχώνευση του απομακρυσμένου αναπτυσσόμενου μετανεφρικού σωλήνα με μία διακλάδωση της ΟΚ ολοκληρώνει το σχηματισμό του νεφρώνα. Η κορυφή των σωμάτων σχήματος S ενώνεται με τα αθροιστικά σωληνάκια και τα εγγύς μέρη αυτών των νέων δομών και σχηματίζουν τα σπειράματα. Το πρώτο αγγειακό σπείραμα σχηματίζεται στις πρώτες 8-9 εβδομάδες. Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, καθώς και η αγκύλη του Henle, είναι

οι νεφρικές περιοχές, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την επαναπορρόφηση απαραίτητων μορίων, όπως είναι το αλάτι, πριν τα ούρα περάσουν στο αποχετευτικό σύστημα.

Ο σχηματισμός των νεφρών είναι μία συνεχής διαδικασία, με τους νέους νεφρώνες να σχηματίζονται στο εξωτερικό στρώμα του νεφρώνα που αποτελεί το φλοιό. Σε αυτή την περιοχή εδρεύουν και τα αδιαφοροποίητα κύτταρα που αποτελούν προγόνους των μεσεγχυματικών κυττάρων. Ως αποτέλεσμα της συνεχούς δημιουργίας νέων νεφρώνων, οι νέοι νεφρώνες βρίσκονται στο εξωτερικό τμήμα του φλοιού, ενώ οι πιο ώριμοι νεφρώνες βρίσκονται εσωτερικά, δίπλα στη μυελώδη ουσία. Οι διακλαδώσεις και η νεφρογένεση συνεχίζονται μέχρι την 34^η-36^η εβδομάδα της κύησης, οπότε και ολοκληρώνονται. Παρά την ολοκλήρωση της νεφρογένεσης, οι δομές των νεφρών δεν είναι ακόμα ώριμες και συνεχίζουν να ωριμάζουν ακόμα και μετά τη γέννηση. Αλλαγές που συμβαίνουν κατά την περίοδο της ωρίμανσης είναι η αύξηση του μεγέθους των σπειραμάτων, η επιμήκυνση της αγκύλης του Henle στη μυελώδη μοίρα και η ελικοποίηση του εγγύς σωληναρίου. Εν τέλει, ένας ώριμος νεφρός υπολογίζεται ότι φέρει 600.000 έως και 10⁶ νεφρώνες.

Σχηματισμός ουρητήρων, ουροδόχου κύστεως και ουρήθρας

Ο ουρητήρας είναι ένα επιθηλιακής φύσεως σωληνάριο, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά των ούρων από τα νεφρά στην ουροδόχο κύστη. Είναι συνδεδεμένος με την κύστη μέσω της κυστεοουρητηρικής συμβολής, όπου και λειτουργεί ένας ειδικός μηχανισμός, ο οποίος αποτρέπει την παλινδρόμηση των ούρων, που βρίσκονται στην κύστη, προς τα ανώτερα τμήματα του ουροποιητικού συστήματος. Στην ουσία ο μηχανισμός αυτός δρα ως βαλβίδα μίας κατεύθυνσης.



Εικόνα 7: Κατώτερο ουροποιητικό σύστημα θήλεος (Image: bouzalas.gr)

Η δημιουργία των ουρητήρων ξεκινά αφού έχει επαχθεί το μετανεφρικό μεσέγγυμα σε επιθηλιακή μετατροπή, οπότε και τα κατώτερα τμήματα του νεφρικού αγωγού θα μεταναστεύσουν ουραία και θα συνδεθούν με την ουροδόχο κύστη έτσι ώστε να σχηματιστούν οι ουρητήρες. Καθώς το έμβρυο αναπτύσσεται, ο κορμός αυξάνεται σε μήκος και τα νεφρά περιστρέφονται και μεταναστεύουν προς τα πάνω, γεγονός που προκαλεί την αύξηση του μήκους των ουρητήρων. Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης του ουρητήρα, διάφορες διαφοροποιήσεις πραγματοποιούνται μεταξύ του ουρητήρα και του μεσонеφρικού αγωγού: ο ουρητήρας διαχωρίζεται από το μεσонеφρικό αγωγό και εισέρχεται στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης ανεξάρτητα από το μεσонеφρικό αγωγό ώστε να σχηματιστεί η κυστεοουρητηρική συμβολή. Οι λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος του ουρητήρα παρεμβάλλονται με τις μυϊκές ίνες της κύστεως, στο τρίγωνο της κύστεως, έτσι ώστε όταν η ουροδόχος κύστη γεμίζει με ούρα να αποφεύγεται η παλινδρόμηση των ούρων από την κύστη προς τους ουρητήρες. Διαταραχές κατά τη δημιουργία της κυστεοουρητηρικής συμβολής οδηγούν στην εμφάνιση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης.

Η εκβολή του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη εξαρτάται από τη θέση που η OK εξέρχεται από το μεσонеφρικό αγωγό, η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από τη χρονική στιγμή και την τοποθεσία της επαφής με το MM. Σημαντικότερο ρόλο στη σωστή εκβολή του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη παίζει τόσο η φυσική αλληλεπίδραση μεταξύ της OK και του MM, όσο και τα ανταλλασσόμενα σήματα μεταξύ των δύο. Μη φυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ της OK και του MM οδηγεί σε έκτοπη θέση της ουρητηρικής καταβολής, η οποία θεωρείται πως σχετίζεται με νεφρικές ανωμαλίες (νεφρική δυσπλασία) και πως επηρεάζει την ακεραιότητα της κυστεοουρητηρικής συμβολής^[1]. Η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα προέρχονται από τον ουρογεννητικό κόλπο, ο οποίος προέρχεται από την αμάρα.

Στρωματικά κύτταρα

Εκτός από τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρώνων και των ουρητήρων, υπάρχει και ένας τρίτος τύπος κυττάρων που έχει ενεργό ρόλο στη διαδικασία ανάπτυξης του ουροποιητικού συστήματος. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται στρωματικά κύτταρα (stromal cells). Προέρχονται από το μετανεφρικό μεσέγγυμα και επιδρούν στη διαμόρφωση των επιθηλιακών κυττάρων που απαιτείται για τη σωστή ανάπτυξη του ουροποιητικού συστήματος. Έχει αποδειχθεί πως στρωματικά κύτταρα περιβάλλουν τους αναπτυσσόμενους νεφρώνες, αλλά και τους ουρητήρες^[1].

1.3.2 Κυτταρική απόπτωση κατά τη νεφρική ανάπτυξη

Από in vivo πειράματα έχει διαπιστωθεί πως το MM φυσιολογικά οδηγείται σε κυτταρικό θάνατο εκτός και αν αυτός αποτραπεί από σήματα που παράγονται από

την ΟΚ^[2]. Κατά τα πρώτα στάδια της νεφρικής ανάπτυξης, στα άκρα της διακλαδιζόμενης ΟΚ εκκρίνονται παράγοντες, οι οποίοι ευνοούν τη συσσώρευση κι τον πολλαπλασιασμό των μεσεγχυματικών κυττάρων με σκοπό τη μετατροπή τους σε επιθήλιο. Η απόπτωση κατά τη διάρκεια αυτών των αρχικών σταδίων είναι περιορισμένη, καθώς τα κύτταρα, τα οποία βρίσκονται στα συσσωματώματα, εκφράζουν αντί-αποπτωτικές πρωτεΐνες. Κατά τη φυσιολογική ανάπτυξη, η απόπτωση λαμβάνει χώρα στην περιφέρεια των συσσωματωμένων κυττάρων, όπου φαίνεται πως αυτή η διαδικασία ελέγχει τον αριθμό των κυττάρων που θα μετατραπούν σε νεφρώνες. Επίσης, απόπτωση πραγματοποιείται και σε συγκεκριμένα κύτταρα κατά τη διαφοροποίηση της αγκύλης του Henle, καθώς και των συλλεκτικών σωληναρίων.

Στο μεσονεφρικό αγωγό, από τον οποίο προεκβάλλει η ΟΚ, το τμήμα που βρίσκεται ανάμεσα στον ουρητήρα και τον ουρογεννητικό κόλπο, καθώς και η πρώιμη κύστη, επάγονται σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει στο ελεύθερο πια άκρο του ουρητήρα να εισέλθει στην ουροδόχο κύστη. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας ο ουρητήρας αποκτά ένα στρώμα μυών, το οποίο συνδέεται με το τρίγωνο της ουροδόχου κύστεως και έτσι εγκαθίσταται ο αντιπαλινδρομικός κυστεουρητηρικός μηχανισμός.

1.3.3 Πιθανοί τρόποι πρόκλησης ανωμαλιών κατά τη νεφρική ανάπτυξη

Γνωστές και πιθανές αιτίες των συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος (Congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT) είναι η μη φυσιολογική ή ελλειμματική λειτουργικότητα της ΟΚ, όπως έκτοπη διακλάδωση του αρχικού ουρητήρα, η μη φυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ επιθηλίου της ΟΚ και του ΜΜ και αποτυχία σχηματισμού των νεφρώνων, καθώς και ο μη σχηματισμός των αθροιστικών σωληναρίων^[1]. Μελέτες έχουν δείξει πως μία ανωμαλία στην πρώιμη εμβρυική διαδικασία πριν το σχηματισμό νεφρώνων μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική δυσγενεσία με πολλαπλούς τρόπους^[1]. Πειραματική παρέμβαση στην αλληλεπίδραση της ΟΚ με το ΜΜ, η οποία αποτελεί κεντρικό βήμα για το σχηματισμό του νεφρού και του ουρητήρα, μπορεί παράλληλα να προκαλέσει δυσγενεσία στο νεφρικό παρέγχυμα καθώς και στένωση ή ατρησία της ΟΚ. Επομένως, είναι πιθανό οι αλλαγές στο νεφρικό παρέγχυμα να προκαλούνται εξαιτίας μη φυσιολογικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ΟΚ και του ΜΜ, και η παρεμπόδιση να είναι ένα δευτερογενές φαινόμενο. Βλάβες στη διακλαδιζόμενη μορφογένεση, με τη μορφή ακόμα και μεμονωμένων μεταλλάξεων, προκαλούν ένα φάσμα από ανωμαλίες στη νεφρική ανάπτυξη, όπως νεφρική δυσπλασία και/ή υποπλασία. Από τη στιγμή που η ανάπτυξη της ΟΚ και του ΜΜ εξαρτάται από αμοιβαίες επαγωγικές αλληλεπιδράσεις, δεν είναι έκπληξη που μία πρωτογενής ατέλεια ή βλάβη σε ένα από τα δύο, να επηρεάζει την ανάπτυξη του άλλου. Αυτό

δίνει μία εξήγηση για την κλινική παρατήρηση ότι η μη φυσιολογική είσοδος του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη σχετίζεται με συγγενείς βλάβες του νεφρικού παρεγχύματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αλλαγή του σημείου εισόδου δύναται να αντικατοπτρίζει μία καθυστερημένη ή πρόωρη διακλάδωση της ΟΚ από το μεσонеφρικό αγωγού. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση διαταραχής της φυσιολογικής ανάπτυξης της ΟΚ έχει παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες σε πειραματόζωα, ποικιλία ως προς το είδος των ανωμαλιών του ουροποιητικού που εμφανίζονται^[1].

1.4 Μοριακή βάση της νεφρογένεσης

Η νεφρογένεση είναι μία δυναμική διαδικασία, η οποία καθορίζεται και ελέγχεται από μόρια, τα οποία κωδικοποιούνται από συγκεκριμένες οικογένειες γονιδίων, η έκφραση των οποίων ρυθμίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες και πρωτοογκογονίδια (όπως c-RET). Η προνεφρική, μεσонеφρική και μετανεφρική ανάπτυξη φαίνεται να ελέγχονται από διαφορετικά γενετικά προγράμματα, παρόλο που γονίδια, όπως το PAX2 και το WT1, φαίνεται να εκφράζονται κατά παρόμοιο τρόπο στη διαφοροποίηση και των τριών εκκριτικών σχηματισμών (πρόνεφρος, μεσόνεφρος, μετάνεφρος).

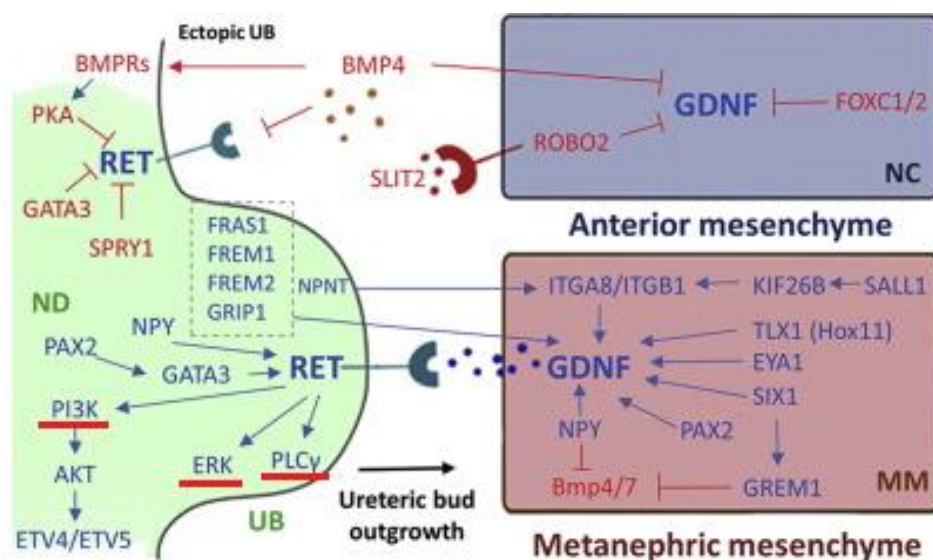
Διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια και γονίδια συμμετέχουν σε κάθε στάδιο της νεφρικής ανάπτυξης, τα οποία παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Ανάπτυξη ουρητηρικής καταβολής (OK)

Όπως έχει ήδη ειπωθεί, το πιο κρίσιμο στάδιο στη διαδικασία της νεφρογένεσης είναι το σηματοδοτικό μονοπάτι που επάγει το σχηματισμό της ΟΚ από το μεσонеφρικό αγωγό ώστε εν συνεχεία να ακολουθήσει η διακλάδωση και η διαφοροποίηση έως ότου σχηματιστεί η τελική μορφή των νεφρών. Σημαντικό μόριο είναι ο νευροτροφικός παράγοντας GDNF (glial cell-line derived neurotrophic factor), του οποίου η ρύθμιση είναι σημαντική για μία φυσιολογική διεργασία. Ο GDNF είναι μία εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται στο MM που βρίσκεται δίπλα από το ουραίο τμήμα του μεσонеφρικού αγωγού, από το οποίο θα αναπτυχθεί η ΟΚ.

Η ανάπτυξη της ΟΚ επιτυγχάνεται μέσω της απελευθέρωσης του GDNF από το MM και δέσμευσης αυτού από τον υποδοχέα RET (rearranged during transfection) και του συν-υποδοχέα GFRA1 (GDNF family receptor alpha), οι οποίοι εντοπίζονται κατά μήκος του αγωγού Wolffian. Ο υποδοχέας RET εντοπίζεται στις αναπτυσσόμενες μεσонеφρικές καταβολές, ενώ ο GFRA1 στα επιθήλια της ΟΚ. Δεδομένα δείχνουν ότι ο GFRA1 είναι ένας κρίσιμος σύνδεσμος για τη σωστή σηματοδότηση των GDNF-RET στις αλληλεπιδράσεις επιθηλίου – μεσεγχύματος^[1]. Με τη σειρά του, ο RET, όταν προσδεθεί ο GDNF, ενεργοποιεί την έναρξη άλλων σηματοδοτικών μονοπατιών, τα

οποία τελικά οδηγούν στον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και στη διακλάδωση των επιθηλιακών κυττάρων της ουρητηρικής καταβολής. Αυτά τα σηματοδοτικά μονοπάτια είναι το PI3K σηματοδοτικό μονοπάτι, το RAS/ERK σηματοδοτικό μονοπάτι και το PLC-γ/ ασβέστιο σηματοδοτικό μονοπάτι. Αυτά τα μονοπάτια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο, τόσο στην αύξηση της ουρητηρικής καταβολής, όσο και στη διακλάδωσή της^[2].



Εικόνα 8: Σηματοδοτικά μονοπάτια κατά την ανάπτυξη της OK (Image: Lu et al. ScienceDirect, 2016)

Επομένως, είναι ξεκάθαρο πως και τα τρία μόρια, GDNF, RET και GFRA1, είναι απαραίτητα για την επαγωγή της ανάπτυξης της OK, αλλά και για την εν συνεχεία διακλάδωσή της. Καθώς ο GDNF αποτελεί κεντρικό μόριο στη διαδικασία, η ενεργοποίηση, η έκφραση και ο τόπος έκφρασής του ελέγχονται από ένα περίπλοκο μοριακό δίκτυο. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί ο GDNF, έχει δομική συγγένεια με την οικογένεια πρωτεϊνών TGF (transforming growth factor protein). Σημειώνεται ότι κατά την επαγωγή ανάπτυξης της OK είναι απαραίτητο να περιοριστεί η δέσμευση του GDNF στο μεσонеφρικό αγωγό κοντά στην περιοχή της φυσιολογικής ανάπτυξης της OK. Ειδάλλως, επειδή οι υποδοχείς του GDNF βρίσκονται σε όλο το μήκος του μεσонеφρικού αγωγού, θα μπορούσαν να σχηματιστούν πολλαπλές OK.

Επίσης, αν ο σχηματισμός της αρχικής προεξοχής της OK από το μεσонеφρικό αγωγό αποτύχει, τότε ο ουρητήρας και το νεφρό δεν αναπτύσσονται (νεφρική αγενεσία), ενώ αν πραγματοποιηθεί σε λανθασμένη θέση, ο έκτοπος ουρητήρας αποτυγχάνει να συνδεθεί σωστά με την κύστη. Τέτοιου είδους λανθασμένες συνδέσεις έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος, όπως είναι ο μεγαουρητήρας, η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και η ουρητηροκήλη, οι οποίες είναι συχνές σε νεογέννητα παιδιά. Με κατάλληλες γενετικές μελέτες αποδείχθηκε

ότι το GDNF – RET σηματοδοτικό μονοπάτι, το οποίο ενέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΟΚ ελέγχεται από ένα αρκετά πολύπλοκο σύστημα θετικών και ανασταλτικών ρυθμιστικών μηχανισμών^[2].

Δίκτυο θετικών και αρνητικών ρυθμιστών του GDNF

Οι ρυθμιστές, οι οποίοι επηρεάζουν είτε θετικά, είτε αρνητικά την έκφραση του παράγοντα GDNF κατά τη νεφρογένεση, παρουσιάζονται στον πίνακα 1:

Αρνητική ρύθμιση GDNF	Θετική ρύθμιση GDNF
FOXC1	PAX2
FOXC2	EYA1
SLIT2	GREM1
ROBO2	SALL1
SPRY1	HOX11
BMP4	WT1
Angiotensin II	SIX2

Πίνακας 1: Θετικοί και ανασταλτικοί ρυθμιστές του GDNF

Ανασταλτικοί ρυθμιστές του GDNF:

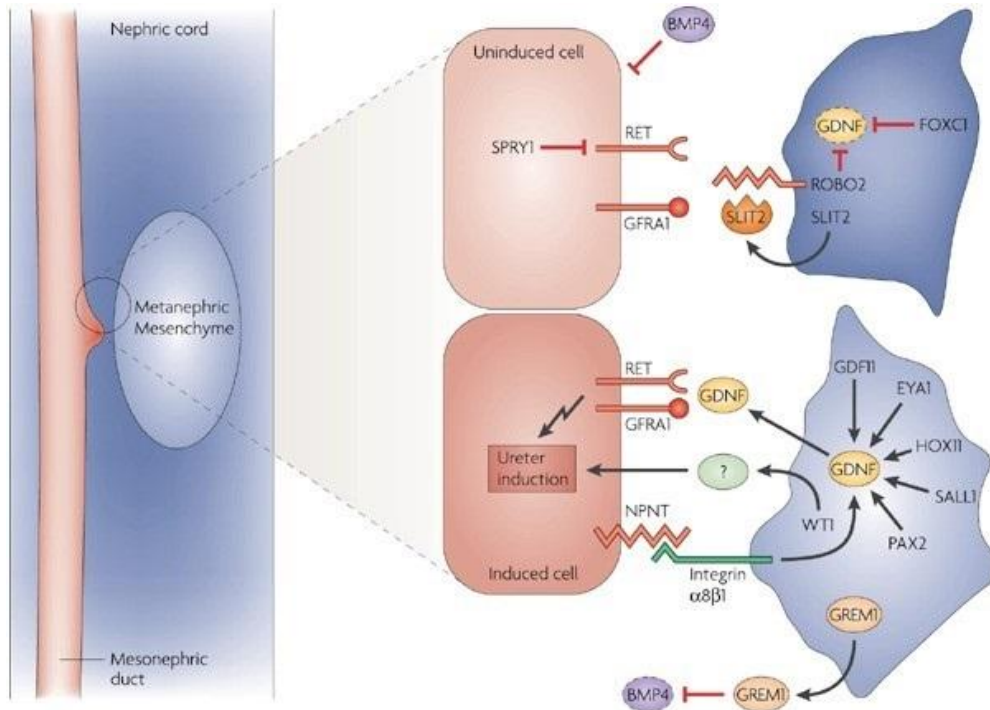
Ο περιορισμός της έκφρασης του GDNF ελέγχεται από διάφορες ομάδες γονιδίων οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω:

- Ο μεταγραφικός παράγοντας FOXC1 (forkhead box protein c1) φυσιολογικά εκφράζεται στο MM, περιορίζει την έκταση έκφρασης του GDNF και είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη της ΟΚ από μία συγκεκριμένη θέση στο μεσονεφρικό αγωγό.
- Η πρωτεΐνη SLIT2 (slit homologue 2) εκφράζεται στο μεσονεφρικό αγωγό, και ο υποδοχέας της ROBO2 (roundabout homologue 2), ο οποίος εκφράζεται στο MM, εμποδίζουν την έκτοπη έκφραση του GDNF κατά μήκος του μεσονεφρικού αγωγού.

Η δράση των παραπάνω μορίων πραγματοποιείται ανοδικά της έκφρασης του GDNF. Εκτός από αυτούς τους δύο ανασταλτικούς ρυθμιστές, υπάρχουν και μόρια, τα οποία δρουν καθοδικά της έκφρασης του υποδοχέα RET, υποδοχέα του GDNF, τα οποία είναι τα εξής:

- Το SPRY1 (sprout homologue 1) είναι ένας ανασταλτικός παράγοντας του σηματοδοτικού μονοπατιού RAS/ERK των MAP κινασών και περιορίζει τη δεκτικότητα του μεσονεφρικού αγωγού σε GDNF. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο οδηγούν σε πολλαπλούς, έκτοπους ουρητήρες.
- Το BMP4 (bone morphogenetic protein 4) είναι μέλος της υπερικογένειας των TGF-β εκκρινόμενων πρωτεϊνών, αναστέλλει την έκφραση του μορίου

WNT11, το οποίο είναι μόριο στόχος για τον υποδοχέα RET και δρα ανταγωνιστικά στην έκφραση του GDNF. Φαίνεται πως συμμετέχει στον έλεγχο για τη σωστή θέση ανάπτυξης της ουρητηρικής καταβολής^[2].



Εικόνα 9: Θετικοί και ανασταλτικοί ρυθμιστές του παράγοντα GDNF (Image: Schedl, Nat. Rev. Genet. 2007)

Θετικοί ρυθμιστές του GDNF:

Οι θετικοί ρυθμιστές έκφρασης του GDNF περιλαμβάνουν ένα δίκτυο μορίων, τα οποία προωθούν την έκφραση του GDNF στο MM (μάλιστα είναι απαραίτητοι για την έκφραση αυτού). Αυτά τα μόρια είναι τα εξής:

- Το γονίδιο PAX2 (paired box 2) εκφράζεται στο ενδιάμεσο μεσόδερμα και ενεργοποιεί άμεσα τη μεταγραφή του παράγοντα GDNF για αυτό και είναι πολύ σημαντικό για την έναρξη της ανάπτυξης της ΟΚ.
- Το γονίδιο EYA1 (eyes absent homologue 1) είναι επίσης υπεύθυνο για τη ρύθμιση του παράγοντα GDNF στο MM. Το γονίδιο αυτό, κατά τη νεφρογένεση, δρα μετά την ενεργοποίηση του γονιδίου PAX2, αλλά πριν την ενεργοποίηση του GDNF παράγοντα.
- Το γονίδιο SALL1 (spalt like transcription factor 1) εκφράζεται στο νεφρικό μεσέγχυμα και οι μεταλλάξεις αυτού οδηγούν στη μη φυσιολογική ανάπτυξη της ουρητηρικής καταβολής, καθώς και στην αποτυχία σχηματισμού των νεφρικών σωληναρίων. Έτσι είναι και αυτό απαραίτητο για την ανάπτυξη

του ουροποιητικού συστήματος και μάλιστα δρα μετά την ενεργοποίηση των υπόλοιπων γονιδίων που αναφέρθηκαν.

- Το γονίδιο WT1 (wilms tumor suppressor gene) εκφράζεται αποκλειστικά στο μετανεφρικό μεσέγγυμα και είναι απαραίτητο για τη ρύθμιση της έκφρασης του παράγοντα GDNF, καθώς και για την επιβίωση των κυττάρων που δεν έχουν επαχθεί ακόμα σε διαφοροποίηση.
- Το γονίδιο HOX11 (homeobox 11) αποτελεί μέλος της οικογένειας των γονιδίων HOX και φαίνεται πως είναι απαραίτητο για την έκφραση του παράγοντα GDNF, καθώς μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου οδηγούν σε αδυναμία έκφρασης του παράγοντα αυτού, καθώς και σε διαταραχές της ανάπτυξης της ουρητηρικής καταβολής^[2].
- Το μόριο GREM1 (gremlin 1) είναι ένας αναστολέας του σηματοδοτικού μονοπατιού που προκύπτει από τον BMP4, παράγεται από το μετανεφρικό μεσέγγυμα και ρυθμίζει την έκταση της αρνητικής ρύθμισης του μορίου BMP4, ώστε να προωθηθεί η ανάπτυξη της ουρητηρικής καταβολής.

Πέρα από αυτά τα γονίδια, φαίνεται πως είναι απαραίτητοι και εξωκυττάριοι παράγοντες για τη διατήρηση της έκφρασης του παράγοντα GDNF^[2]. Η εξωκυττάρια πρωτεΐνη νεφρονεκτίνη, η οποία εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα, αλληλεπιδρά άμεσα με την ιντεγκρίνη $\alpha 8 \beta 1$ στην επιφάνεια των μεσεγγυματικών κυττάρων. Έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί, αποδεικνύουν ότι η έλλειψη είτε της νεφρονεκτίνης, είτε της ιντεγκρίνης $\alpha 8 \beta 1$ οδηγεί στην αδυναμία έκφρασης του παράγοντα GDNF με αποτέλεσμα την αδυναμία ανάπτυξης νεφρών^[2].

Διακλαδιζόμενη μορφογένεση

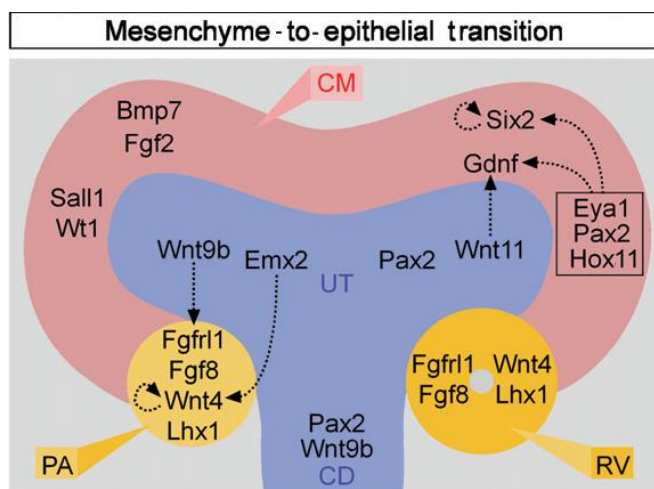
Και σε αυτό το στάδιο της νεφρογένεσης υπάρχουν θετικοί και αρνητικοί ρυθμιστές της έκφρασης του GDNF. Στις αρχικές φάσεις αυτού του σταδίου κυρίαρχοι είναι οι θετικοί ρυθμιστές με αποτέλεσμα την άμεση, επαναλαμβανόμενη διακλάδωση της OK. Κύριος θετικός ρυθμιστής είναι το μόριο PAX2 που εκφράζεται στο μεσονεφρικό αγωγό και σε κύτταρα του MM, τα οποία έχουν επαχθεί από τα άκρα της αναπτυσσόμενης OK. Στη θετική ρύθμιση της διαδικασίας συμβάλλουν επίσης και η βιταμίνη A και ο υποδοχέας της RAR (retinoic acid receptor) που επάγουν την έκφραση του RET. Ως αρνητικός ρυθμιστής της έκφρασης του GDNF θεωρείται το σηματοδοτικό μονοπάτι BMP-ALK3^[1]. Ο υποδοχέας επιφανείας ALK3 (activin like kinase 3) εκφράζεται στο μεσονεφρικό αγωγό και προσδένει τις πρωτεΐνες BMP2 και BMP4. Πειράματα έχουν δείξει πως απενεργοποίηση του ALK3 προκαλεί αύξηση του αριθμού των διακλαδώσεων της OK κατά την πρώτη και δεύτερη γενιά^[1]. Τέλος, ο μεταγραφικός παράγοντας SIX2, ο οποίος εκφράζεται στο MM, διατηρεί τα κύτταρά του αδιαφοροποίητα και επομένως επιτρέπει τη συνεχόμενη διακλάδωση της OK και τη συνέχεια του σχηματισμού των νεφρώνων. Μετά από μία ορισμένη χρονική στιγμή, η ανάπτυξη και η διακλάδωση της OK επιβραδύνονται φυσιολογικά

εξαιτίας κάποιας αρνητικής ρύθμισης που θεωρείται πως προέρχεται από MM. Αρνητική ρύθμιση της ανάπτυξης του μετανέφρου γενικότερα και ειδικά στα τμήματα του ουροποιητικού που προέρχονται από την OK γίνεται από μέλη της υπερικογένειας των TGF-β πρωτεϊνών (BMP2, BMP4, TGF-β1, activin).

Μεταλλάξεις στα σηματοδοτικά μονοπάτια, που ελέγχουν την αρχική και τελική διακλάδωση της ουρητηρικής καταβολής, φαίνεται πως δεν οδηγούν στην εμφάνιση σημαντικών διαταραχών. Οι φαινότυποι, οι οποίοι εμφανίζονται, συνήθως αφορούν σε ποσοτική μείωση του αριθμού των νεφρώνων. Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο μειωμένος αριθμός νεφρώνων προδιαθέτει σε υπέρταση και χρόνια νεφροπάθεια^[2].

Μετατροπή του μετανεφρικού μεσεγγύματος σε επιθήλιο

Σε αυτό το στάδιο της νεφρογένεσης συμμετέχουν εκκρινόμενα μόρια από την OK. Η OK σηματοδοτεί το MM με τον εκκρινόμενο αναπτυξιακό παράγοντα WNT9b, ο οποίος μέσω της β-κατενίνης και άλλων πρωτεϊνών επάγει την έκφραση του WNT4. Το WNT4 με τη σειρά του επάγει τη μετάβαση των μεσεγγυματικών κυττάρων του MM σε επιθηλιακά και τη διαφοροποίηση αυτών σε επιθήλια των νεφρώνων.



Εικόνα 10: Μετατροπή του μετανεφρικού μεσεγγύματος σε επιθήλιο (Image: Chishti et al. SpringerLink, 2014)

Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην επιθηλιακή διαφοροποίηση του MM είναι οι FGF-2 (fibroblast growth factor 2), LHX1 (LIM Homeobox 1), TGF-β2 (transforming growth factor β2) και άλλοι (εικόνα 10). Ένα ακόμα μόριο που είναι απαραίτητο σε μεγάλη ποσότητα για τη μετάβαση των μεσεγγυματικών κυττάρων σε επιθηλιακά, είναι η β-κατενίνη. Σε απουσία αυτής, τα κύτταρα του άκρου της OK αποτυγχάνουν να παραμείνουν σε πρόδρομη φάση ή αδιαφοροποίητα, όπως θα έπρεπε κανονικά.

2. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (CAKUT)

2.1 Εισαγωγή

Οι συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος είναι ένα σύνολο ανωμαλιών, οι οποίες επηρεάζουν τόσο το ανώτερο, όσο και το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα. Είναι αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής ανάπτυξης του ουροποιητικού συστήματος κατά την εμβρυική περίοδο και είναι παρούσες από τη στιγμή γένεσης του βρέφους. Πολλές φορές, όμως, διαγιγνώσκονται σε ύστερη χρονική περίοδο. Πολλές περιπτώσεις ασθενών εμφανίζουν περισσότερες από μία συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος και μάλιστα κάποιες από αυτές τις ανωμαλίες εμφανίζονται σε συνδυασμό με συγγενείς ανωμαλίες άλλων συστημάτων (κυκλοφορικού, αναπνευστικού, οστών, οφθαλμών). Η σοβαρότητα των συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος ποικίλλει. Μπορούν να προκαλέσουν από σποραδικές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μέχρι και καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου.

Οι συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος είναι μία μεγάλη ομάδα ανωμαλιών με ευρύ ανατομικό φάσμα, αλλά αποτελούν μία ενιαία κατηγορία. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως πολλές φορές η ίδια μοριακή αιτιολογία προκαλεί διαφορετικούς φαινότυπους, αλλά αντιθέτως ένας συγκεκριμένος φαινότυπος δύναται να προκληθεί από διαφορετικές μεταλλάξεις που διαταράσσουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του ουροποιητικού συστήματος κατά την εμβρυική ζωή^[1].

Τα κυριότερα αίτια, τα οποία οδηγούν σε διαταραχές της ανάπτυξης του ουροποιητικού συστήματος, είναι οι μεταλλάξεις (κληρονομικές, μονογονιδιακές, πολυγονιδιακές, de novo), χημικά και φαρμακευτικά τερατογόνα, παρεμπόδιση του μονοπατιού για το σχηματισμό του ουροποιητικού συστήματος, καθώς και λάθη κατά την ανάπτυξη του νεφρικού συστήματος. Επιπλέον, η κακή μητρική διατροφή (περίσσεια ή έλλειψη βιταμινών ή πρωτεϊνών) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ένας σημαντικός παράγοντας^[2].

Η συχνότητα εμφάνισης των συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος ποικίλλει. Κάποιες από αυτές διαγιγνώσκονται με συχνότητες 1 ανά 600 με 1.000 νεογνά, οι οποίες μπορούν να θεωρηθούν μεγάλες. Αποτελούν την πιο κοινή αιτία πρόκλησης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στην παιδική ηλικία. Αν αυτές οι διαταραχές, όπως είναι η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, δεν διαγνωστούν κατά την παιδική ηλικία, τότε μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρικά προβλήματα και κατά την ενήλικη ζωή. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει επέλθει στον προγεννητικό έλεγχο αυτών των ασθενειών και την έγκαιρη χειρουργική διόρθωση αυτών, παραμένουν η κύρια αιτία πρόκλησης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε βρέφη και μικρά παιδιά^[2].

Όσον αφορά την κληρονομικότητα, οι περισσότερες περιπτώσεις ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος είναι σποραδικές και μεμονωμένες. Ωστόσο, από το οικογενειακό ιστορικό και τις γενετικές μελέτες συσχέτισης, παρατηρείται ότι παρά το γενικά σποραδικό τους χαρακτήρα, εμφανίζουν κάποιες φορές ένα οικογενές πρότυπο με ελλιπή και/ή ποικίλη διεισδυτικότητα. Επίσης, αναφέρεται ότι διαφορετικές ανατομικές ανωμαλίες, μπορούν να προκληθούν στην ίδια οικογένεια. Ορισμένες ανωμαλίες σε μελέτες φαίνεται ότι έχουν συγκεκριμένους τύπους κληρονομικότητας, αλλά δεν συμφωνούν όλες μεταξύ τους. Αυτή η παρατήρηση υποστηρίζει την υπόθεση ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την ανάπτυξη όλου του ουροποιητικού συστήματος, αλλά ο τελικός φαινότυπος εξαρτάται από διαμορφωτικούς παράγοντες, είτε γενετικούς, είτε επιγενετικούς, είτε περιβαλλοντικούς, οι οποίοι διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Επιπλέον, σποραδικές δυσμορφίες έχει αποδειχθεί πως σχετίζονται με πολυμορφισμούς γονιδίων που εκφράζονται κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του ουροποιητικού συστήματος.

2.2 Παρουσίαση των συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος

Στην παράγραφο αυτή παρουσιάζονται, αρχικά συνοπτικά, με τη μορφή πίνακα και στη συνέχεια αναλυτικά, μία προς μία οι συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος (CAKUT). Οι CAKUT μπορούν να ταξινομηθούν σε ανωμαλίες του ανώτερου και του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.

Συγγενείς ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος
Νεφρική αγενεσία
Νεφρική δυσπλασία
Νεφρική υποπλασία
Πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός
Πεταλοειδής νεφρός
Ουρητηροκήλη
Απόφραξη ουρητήρα
Διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα με διπλασιασμό ουρητήρα
Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ)
Βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας
Έκτοπος ουρητήρας
Μεγαουρητήρας

Πίνακας 2: Συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος (CAKUT)

2.2.1 Νεφρική αγενεσία (renal agenesis)

Νεφρική αγενεσία ονομάζεται η ανωμαλία, η οποία χαρακτηρίζεται από την πλήρη απουσία του ενός ή και των δύο νεφρών. Οφείλεται είτε στην αδυναμία ανάπτυξης

της ΟΚ, είτε στην πρώιμη εκφύλιση της. Έτσι, από τη στιγμή που η ΟΚ δεν διεισδύει στο ΜΜ, δεν υπάρχει η απαραίτητη σηματοδοτική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο και το ΜΜ δεν διαφοροποιείται σε νεφρικό επιθήλιο, αλλά εκφυλίζεται.

Η αδυναμία ανάπτυξης της ΟΚ υπάρχει περίπτωση να οφείλεται και στην έλλειψη του μεσονεφρικού αγωγού, ο οποίος αποτελεί την πηγή προέλευσής της. Σε αυτήν την περίπτωση η νεφρική αγενεσία συνοδεύεται και με αγενεσία των γεννητικών πόρων στη σύστοιχη πλευρά. Δηλαδή, αν απουσιάζει ο σπερματικός πόρος, πάντοτε απουσιάζει και ο σύστοιχος νεφρός. Δεν ισχύει το αντίθετο, διότι η αγενεσία νεφρού οφείλεται στην αδυναμία ανάπτυξης της ΟΚ, αλλά ο μεσονεφρικός αγωγός μπορεί να υπάρχει και να εξελιχθεί σε γεννητικούς πόρους.

Η περίπτωση απουσίας του ενός νεφρού αντιστοιχεί στην ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία, ενώ η απουσία των δύο νεφρών αντιστοιχεί στην αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία. Η συχνότητα εμφάνισης της ετερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας είναι περίπου 1:1.000-2.000, ενώ η συχνότητα της αμφοτερόπλευρης αγενεσίας είναι 1:5.000. Η αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία εμφανίζεται πιο συχνά στο άρρεν φύλο και είναι μη συμβατή με τη ζωή.

Η νεφρική αγενεσία μπορεί να διαγνωστεί με τον προγεννητικό υπέρηχο ή να είναι τυχαίο εύρημα. Η αξονική τομογραφία και το στατικό σπινθηρογράφημα με Tc-99m DMSA μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση. Επίσης, το υπερηχογράφημα με έγχρωμο Doppler μπορεί να ενισχύσει τη διάγνωση με την απουσία της σύστοιχης/-ων νεφρικής/-ων αρτηρίας/-ών.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η νεφρική αγενεσία είναι μία σποραδική και μεμονωμένη ανωμαλία. Ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων οφείλεται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Με ιστορικό ενός προσβεβλημένου εμβρύου, ο κίνδυνος επανεμφάνισής της σε επόμενες κυήσεις είναι 3%. Σε περιπτώσεις πάσχοντα γονέα, ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται.

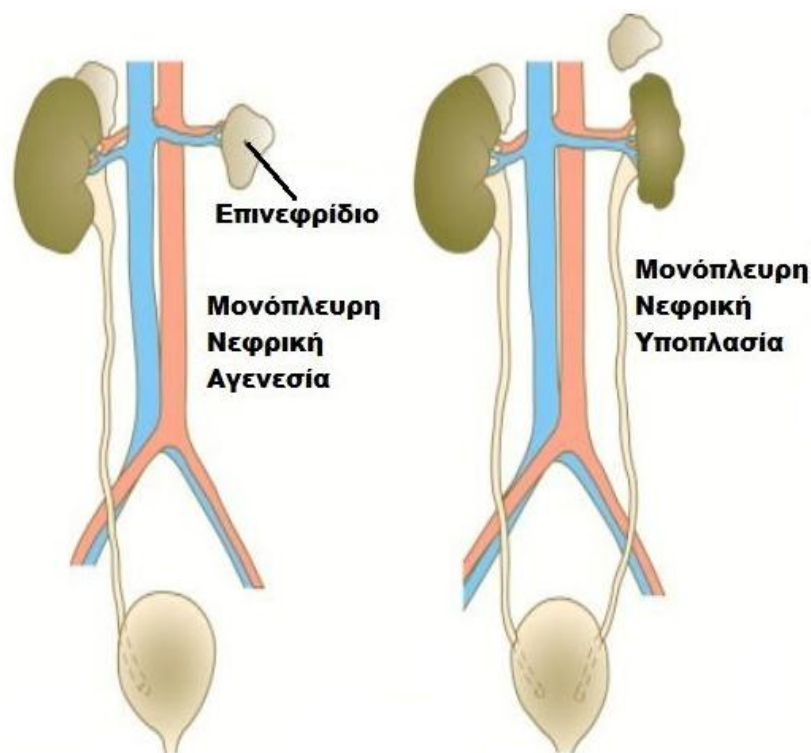
Σε πολλές περιπτώσεις, η νεφρική αγενεσία αποτελεί μέρος ευρύτερων συνδρόμων που επηρεάζουν και άλλα συστήματα του οργανισμού, όπως είναι το σύνδρομο Fraser, το σύνδρομο VATER και το σύνδρομο MURCS. Η αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία μπορεί να αποτελεί μέρος του συνδρόμου Potter^[4].

2.2.2 Νεφρική υποπλασία (renal hypoplasia)

Η νεφρική υποπλασία είναι μία συγγενής ανωμαλία, κατά την οποία ένας ή και οι δύο νεφροί είναι ναι μεν ιστολογικά φυσιολογικοί, αλλά περιέχουν νεφρώνες σε πολύ μικρότερο αριθμό από το φυσιολογικό. Εκτός από το μικρό μέγεθός του, ο νεφρός δεν διαφέρει από ένα υγιές όργανο και είναι μεν λειτουργικός, αλλά με μειωμένη σχετική συμμετοχή στο σύνολο της νεφρικής λειτουργίας. Η περίπτωση υποπλασίας του ενός νεφρού αντιστοιχεί στην ετερόπλευρη νεφρική υποπλασία,

ενώ η υποπλασία και των δύο νεφρών αντιστοιχεί στην αμφοτερόπλευρη νεφρική υποπλασία.

Ο μειωμένος αριθμός νεφρών οφείλεται σε διαταραχές κατά την ανάπτυξη και διακλάδωση της ΟΚ. Οι διαταραχές αυτές είναι στενά συνδεδεμένες με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τον οργανισμό μίας εγκύου (φάρμακα, καταχρήσεις όπως είναι το κάπνισμα και το αλκοόλ, έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, μεταλλάξεις γονιδίων).



Εικόνα 11: Μονόπλευρη νεφρική αγενεσία και υποπλασία (Image: pzarganis.com)

Η νεφρική υποπλασία συνήθως εμφανίζεται στο άρρεν φύλο και αφορά το ένα νεφρό. Περιπτώσεις υποπλασίας και των δύο νεφρών είναι σπάνιες. Η ετερόπλευρη υποπλασία χαρακτηρίζεται συνήθως από αντιρροπιστική υπερτροφία του υγιούς νεφρού με αποτέλεσμα η συνολική λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος να μην διαταράσσεται. Βέβαια, σε περιπτώσεις που ο υποπλαστικός νεφρός εγκυμονεί κίνδυνο εμφάνισης άλλων ασθενειών που επηρεάζουν το ουροποιητικό σύστημα, συνίσταται η αφαίρεσή του με νεφρεκτομή. Στην περίπτωση υποπλασίας και των δύο νεφρών, εμφανίζεται νεφρική ανεπάρκεια, συχνά τελικού σταδίου που απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση ή νεφρική μεταμόσχευση.

Μία πολύ σπάνια περίπτωση αμφοτερόπλευρης νεφρικής υποπλασίας αποτελεί η ολιγομεγανεφρωνία. Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από μεγάλη μείωση του αριθμού των νεφρών (80% μείωση σε σχέση με το φυσιολογικό αριθμό),

υπερτροφία των νεφρικών σπειραμάτων και των σωληναρίων, καθώς και πάχυνση της κάψας του Bowman. Η ολιγομεγανεφρωνία μπορεί να αποτελεί μέρος ενός συνδρόμου που επηρεάζει και όργανα άλλων συστημάτων, όπως το renal coloboma, το οποίο προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου PAX2.

Η νεφρική υποπλασία μπορεί να διαγνωστεί με διάφορες μεθόδους, όπως είναι το υπερηχογράφημα του ουροποιητικού, η απεκκριτική ουρογραφία, και το στατικό σπινθηρογράφημα με Tc-99m DMSA (2,3 dimercaptosuccinic acid).

2.2.3 Νεφρική δυσπλασία (renal dysplasia)

Ο όρος «νεφρική δυσπλασία» καλύπτει ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων (απλή δυσπλασία νεφρών, κυστική δυσπλασία νεφρών, πλειοκυστική δυσπλασία νεφρών), οι οποίες έχουν ως κοινό γνώρισμα τη διαταραχή της διάπλασης των νεφρών, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ανώριμους και δύσμορφους νεφρώνες. Αποτελεί την πλέον κύρια και συνήθη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στην παιδική ηλικία.

Ο όρος νεφρική δυσπλασία είναι ιστολογική διάγνωση. Το κυριότερο μορφολογικό χαρακτηριστικό της είναι η εύρεση αρχέγονων (αδιαφοροποίητων) μη λειτουργικών ιστών στο νεφρό εξαιτίας ατελούς διαφοροποίησης του MM. Επίσης, η νεφρική δυσπλασία παρουσιάζει μη φυσιολογική ανάπτυξη των διακλαδώσεων της OK. Οι περιπτώσεις κυστικής δυσπλασίας νεφρών χαρακτηρίζονται επίσης από την ύπαρξη κύστεων στους νεφρούς.

Στις περισσότερες των περιπτώσεων, η νεφρική δυσπλασία αφορά μόνο το ένα νεφρό και συνήθως δεν προκαλεί προβλήματα στη συνολική λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος. Περιπτώσεις νεφρικής δυσπλασίας και των δύο νεφρών είναι ασύμβατες με τη ζωή και επιβάλλεται εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού για την επιβίωση του ασθενούς. Η νεφρική δυσπλασία είναι μία σποραδική και μεμονωμένη περίπτωση. Συνήθως, δεν συνδέεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η διαταραχή μπορεί να προκληθεί από την έκθεση της μητέρας σε ορισμένα φάρμακα ή οφείλεται σε γενετικά αίτια.

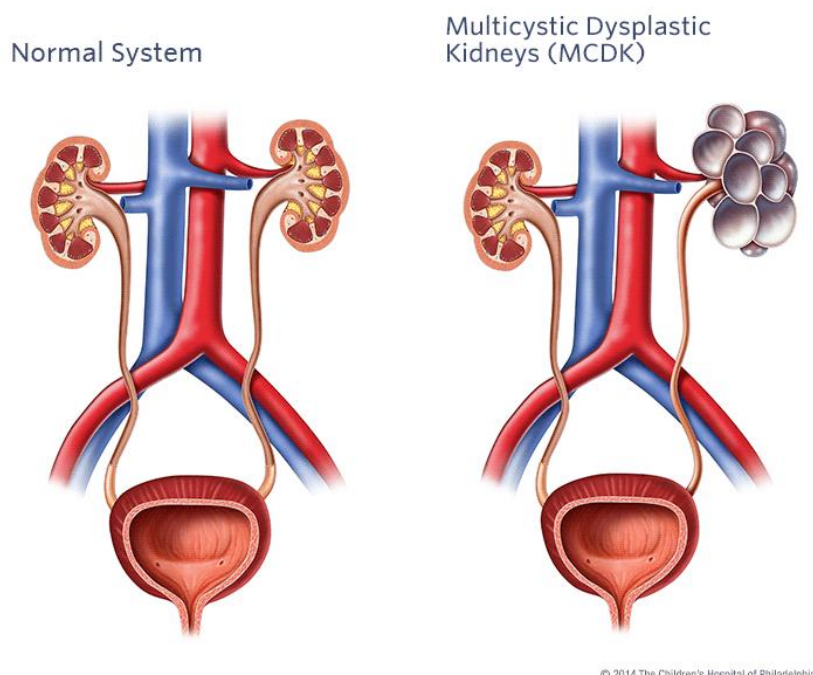
Η διάγνωση της νεφρικής δυσπλασίας μπορεί να γίνει μέσω υπερηχογραφήματος, σπινθηρογραφήματος και απεκκριτικής ουρογραφίας. Πολλές φορές η νεφρική δυσπλασία είναι δύσκολο να ανιχνευτεί σε προγεννητικό στάδιο και διαγιγνώσκεται αργότερα σε κάποιο τυχαίο έλεγχο ρουτίνας ή για κάποια άλλη ασθένεια του ουροποιητικού.

Σε μερικές περιπτώσεις, η νεφρική δυσπλασία αποτελεί μέρος συνδρόμων, τα οποία επηρεάζουν και άλλα συστήματα του οργανισμού, όπως είναι το σύνδρομο Patau, το σύνδρομο Meckel-Gruber και το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann.

2.2.4 Πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (multicystic dysplastic kidney)

Ο πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός είναι μία ειδική μορφή νεφρικής δυσπλασίας, η οποία χαρακτηρίζεται από πολλαπλές κύστεις ποικίλου μεγέθους και συνδυάζεται με ατρησία του ουρητήρα ή της πυελοουρητηρικής συμβολής, με απουσία πυελοκαλυκτικού συστήματος και με μη λειτουργικό νεφρό.

Η ατρησία του ουρητήρα ή της πυελοουρητηρικής συμβολής συμβαίνει μεταξύ της 8^{ης} και της 10^{ης} εβδομάδας της κύησης και δεν επιτρέπει τη φυσιολογική διακλάδωση της ουρητηρικής καταβολής, ούτε τη φυσιολογική επαγωγική της δράση στο ΜΜ. Αποτέλεσμα αυτού είναι η κυστική διάταση των τελικών τμημάτων των αθροιστικών σωληναρίων. Οι κύστεις καταλαμβάνουν όλο τον παθολογικό νεφρό, δεν επικοινωνούν μεταξύ τους και διαχωρίζονται από μη λειτουργικό νεφρικό παρέγχυμα.



© 2014 The Children's Hospital of Philadelphia

Εικόνα 12: Πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός (Image: The Children's Hospital of Philadelphia, 2014)

Κατά κανόνα, ο πλειοκυστικός νεφρός αποτελεί μία ετερόπλευρη ανωμαλία. Περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης ανωμαλίας δεν είναι συμβατές με τη ζωή. Συνήθως είναι σποραδική, αλλά σπάνια και οικογενής κλινική οντότητα. Συχνά ο νεφρός είναι ευμεγέθης και αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα ψηλαφητή ενδοκοιλιακή μάζα στα νεογνά, μετά την εκσεσημασμένη υδρονέφρωση. Συνδυάζεται σε ποσοστό περίπου 40% με συγγενείς ανωμαλίες του άλλου νεφρού. Σε υψηλό ποσοστό σμικρύνεται και υποστρέφεται πλήρως τα πρώτα χρόνια ζωής του ανθρώπου. Αν

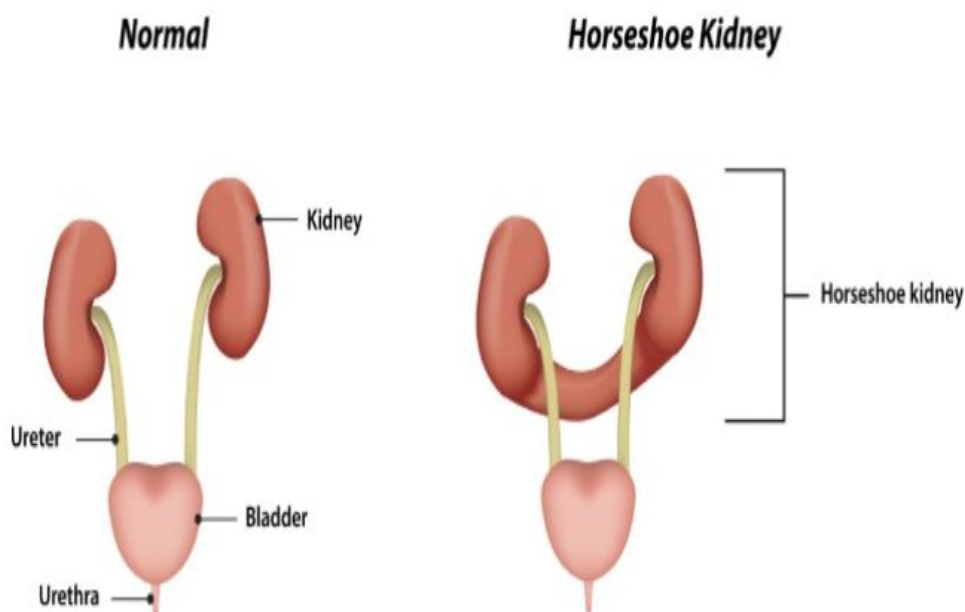
δεν υποστραφεί ή δεν μειώνεται προοδευτικά το μέγεθός του, τότε συνίσταται νεφρεκτομή γιατί υπάρχει κίνδυνος υπέρτασης και κακοήθους εξαλλαγής.

Η διάγνωση ύπαρξης πλειοκυστικού δυσπλαστικού νεφρού μπορεί να υλοποιηθεί με υπερηχογράφημα ουροποιητικού, δυναμικό σπινθηρογράφημα Tc-99m MAG3 και στατικό Tc-99m DMSA ραδιοϊσοτοπικό σπινθηρογράφημα.

2.2.5 Πεταλοειδής νεφρός (horseshoe kidney)

Ο πεταλοειδής νεφρός είναι μία συγγενής ανωμαλία κατά την οποία οι δύο νεφροί δεν διαχωρίζονται πλήρως, αλλά παραμένουν συνδεδεμένοι στους κάτω πόλους τους μέσω μίας λωρίδας νεφρικού παρεγχύματος, η οποία διασχίζει τη μέση γραμμή.

Και οι δύο νεφροί αρχίζουν να ανεβαίνουν από τη νεφρική πύελο, αλλά ο ισθμός νεφρικού παρεγχύματος που τους συνδέει σταματά κάτω από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία με αποτέλεσμα οι νεφροί να παραμένουν σε χαμηλή οσφυϊκή θέση. Το σύστημα αθροιστικών σωληναρίων των νεφρών αναπτύσσεται κανονικά και οι ουρητήρες συνήθως εισέρχονται φυσιολογικά στην ουροδόχο κύστη.



Εικόνα 13: Πεταλοειδής νεφρός (Image: Joshua Abbas, United Kingdom)

Η δημιουργία του πεταλοειδούς νεφρού λαμβάνει χώρα μεταξύ της 4^{ης}-8^{ης} εβδομάδας της κύησης και η συχνότητα εμφάνισής του είναι 1:600 του πληθυσμού. Εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες, παρά στις γυναίκες (αναλογία 2:1).

Μεγάλο ποσοστό ασθενών με πεταλοειδή νεφρό παραμένει ασυμπτωματικό κατά τη διάρκεια της ζωής του. Συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται σε περιπτώσεις που παρατηρείται στάση των ούρων, εξαιτίας κάποιας μορφής απόφραξης (συνήθως της πυελοουρητηρικής συμβολής) του ουροποιητικού συστήματος, οπότε και ενέχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ουρολοίμωξης ή νεφρολιθίασης σε σύγκριση με άτομα που έχουν φυσιολογικούς νεφρούς. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν το υποτροπιάζον χρόνιο κοιλιακό άλγος με τη μορφή κολικού, το οποίο αποδίδεται στην πίεση που δέχεται η κάτω μεσεντέριος αρτηρία. Ο πεταλοειδής νεφρός συχνά συνοδεύεται από νεφρική δυσπλασία ή κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.

Ο πεταλοειδής νεφρός μπορεί να διαγνωστεί με τη βοήθεια διάφορων μεθόδων όπως είναι το υπερηχογράφημα, η αξονική τομογραφία, το στατικό σπινθηρογράφημα DMSA και η ουρογραφία με μαγνητικό συντονισμό (MRI). Δυναμικό σπινθηρογράφημα με ραδιοϊσότοπο Tc-99 MAG3 θα αναδείξει ή θα αποκλείσει την περίπτωση συνοδού απόφραξης της πυελοουρητηρικής συμβολής.

2.2.6 Διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα με διπλασιασμό ουρητήρα (duplex system)

Ο διπλασιασμός του ουρητήρα είναι από τις πιο συχνές ανωμαλίες του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος. Διακρίνεται σε ατελή και πλήρη διπλασιασμό του ουρητήρα. Και στις δύο περιπτώσεις συνοδεύεται από διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα. Η δισχιδής νεφρική πύελος συνοδεύεται από μονήρη ουρητήρα και δεν συνιστά από μόνη της ανωμαλία^[5].

Ο διπλασιασμός του ουρητήρα οφείλεται σε ανάπτυξη και δεύτερης ΟΚ από το μεσονεφρικό αγωγό στις αρχές της 5^{ης} εβδομάδας της κύησης^[5]. Η δεύτερη ΟΚ εκφύεται από υψηλότερη θέση του μεσονεφρικού αγωγού σε σχέση με την πρώτη. Οι δύο ΟΚ θα δώσουν γένεση στους δύο ουρητήρες.

Διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα με μονήρη ουρητήρα

Η δισχιδής νεφρική πύελος δεν θεωρείται ανωμαλία, αλλά απλή παραλλαγή της πύελου. Απαντάται στο 10% του γενικού πληθυσμού και είναι άνευ κλινικής σημασίας^[5]. Προκύπτει κατά τη φάση της διακλάδωσης της ουρητηρικής θηλής σε μείζονες κάλυκες, κατά την οποία συμπεριλαμβάνει και τη νεφρική πύελο.

Διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα με ατελή διπλασιασμό του ουρητήρα

Στην περίπτωση του ατελούς διπλασιασμού του ουρητήρα, οι δύο ουρητήρες θα συνενωθούν σε ένα σημείο πριν την είσοδο στην ουροδόχο κύστη. Ο ατελής διπλασιασμός του ουρητήρα οφείλεται σε πρώιμη διακλάδωση της ΟΚ. Ανάλογο με τη χρονική περίοδο που αυτή λαμβάνει χώρα, είναι και το ύψος στο οποίο οι δύο ουρητήρες συνενώνονται. Πολύ πρώιμη διακλάδωση έχει ως αποτέλεσμα οι δύο ουρητήρες να εκβάλλουν σε κοινό στόμιο με μία δομή σαν σχήμα “V”, ενώ

καθυστερημένη διακλάδωση έχει ως αποτέλεσμα συνένωση των δύο ουρητήρων σε υψηλότερο σημείο με κοινό περιφερικό ουρητήρα και κοινό στόμιο σαν σχήμα “Υ”.

Δισχιδής ουρητήρας μορφής “Υ”:

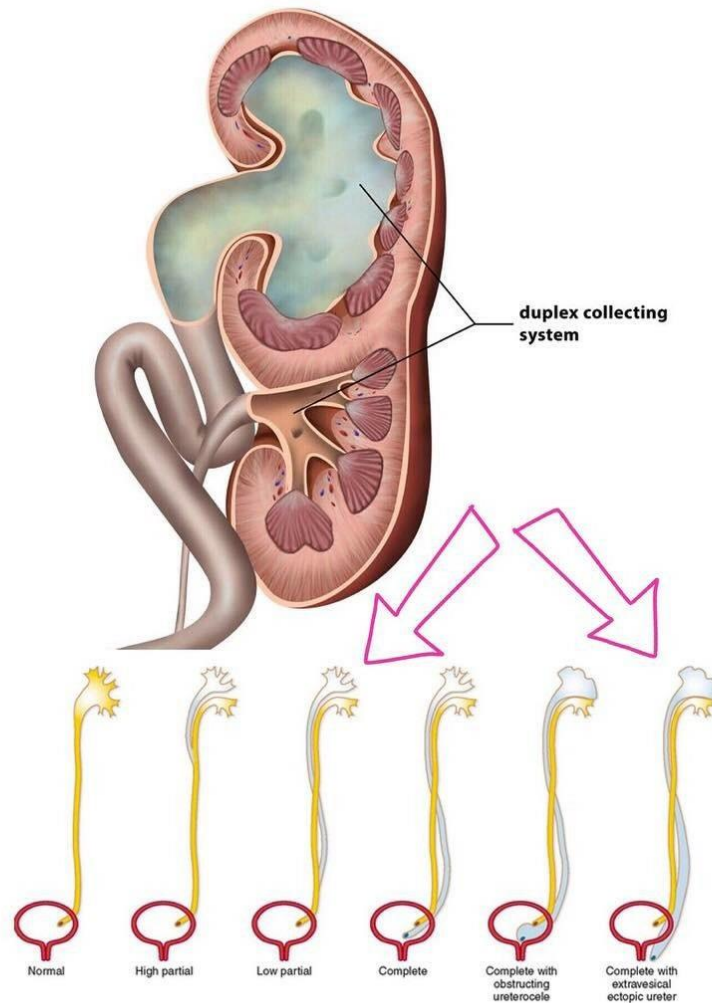
Αν η συνένωση των δύο ουρητήρων είναι ψηλά, κοντά στην πύελο (πολύ καθυστερημένη διακλάδωση της ΟΚ), δεν εμφανίζει κλινική σημειολογία και ανακαλύπτεται τυχαία, σε έλεγχο για άλλη αιτιολογία^[5]. Αν η συνένωση των δύο ουρητήρων είναι χαμηλά, κοντά στην ουροδόχο κύστη (μικρή καθυστέρηση στη διακλάδωση της ΟΚ), μπορούν να εμφανιστούν κολικοειδή άλγη και επεισόδια ουρολοίμωξης^[5]. Η κλινική σημειολογία οφείλεται σε ουρητηροουρητηρική παλινδρόμηση (φαινόμενο γο-γο)^[5]. Καθώς ο ένας ουρητήρας εκκενώνεται, ο δεύτερος δέχεται το περισταλτικό κύμα του πρώτου και διατείνεται.

Δισχιδής ουρητήρας μορφής “V”:

Το κοινό στόμιο μπορεί, είτε να βρίσκεται προς τα πλάγια, έχοντας παθολογική μορφή, με συνέπεια την ανάπτυξη ΚΟΠ, είτε να είναι στενωμένο και να δημιουργεί απόφραξη^[5].

Διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα με πλήρη διπλασιασμό του ουρητήρα

Στην περίπτωση του πλήρους διπλασιασμού του ουρητήρα, ο πρώτος σε εμφάνιση ουρητήρας, ο οποίος έχει σχηματιστεί από την ΟΚ που εκφύεται από τη χαμηλότερη θέση του μεσонеφρικού αγωγού, θα αποχετεύσει το κάτω τμήμα του νεφρού. Αυτός θα εκβάλλει στην ουροδόχο κύστη νωρίτερα από το φυσιολογικό και ως εκ τούτου, το ενδοκυστικό τμήμα του θα βρίσκεται σε πιο πλάγια από τη φυσιολογική θέση και η εκβολή του θα έχει υψηλότερη θέση σε σχέση με την εκβολή του δεύτερου ουρητήρα. Ο ουρητήρας αυτός παρουσιάζει τάση για κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση^[5]. Ο δεύτερος σε σειρά εμφάνισης ουρητήρας, ο οποίος έχει σχηματιστεί από την ΟΚ που εκφύεται από την υψηλότερη θέση του μεσонеφρικού αγωγού, θα αποχετεύσει το άνω μέρος του νεφρού. Αυτός θα καθυστερήσει, λόγω θέσης, να αποχωρισθεί από το μεσонеφρικό αγωγό για να ενσωματωθεί στην ουροδόχο κύστη και η εκβολή του θα έχει χαμηλότερη θέση από την εκβολή του πρώτου ουρητήρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μακρά ενδοκυστική πορεία, έκτοπη εκβολή στομίου χαμηλά στο κυστικό τρίγωνο ή εκτός αυτού, πάνω ή κάτω από το σφιγκτήρα και ως εκ τούτου παρουσιάζει τάση για απόφραξη και ουρητηροκλήλη^[5]. Από τα παραπάνω προκύπτει το ανατομικό παράδοξο της διασταύρωσης των δύο ουρητήρων (νόμος Weigert-Meyer). Όταν η δεύτερη ΟΚ εμφανιστεί σε σύντομο χρονικό διάστημα σε σχέση με την εμφάνιση της πρώτης ΟΚ, το ουρητηρικό στόμιο θα είναι μέσα στο κυστικό τρίγωνο και ο νεφρός θα είναι φυσιολογικός. Αντίθετα, όσο περισσότερο καθυστερήσει η εμφάνιση της δεύτερης ΟΚ, τόσο πιο έκτοπο θα είναι το ουρητηρικό στόμιο, τόσο πιο διατεταμένος και με οφιοειδή πορεία θα είναι ο ουρητήρας και τόσο πιο δυσπλαστικός θα είναι ο νεφρός^[5].



Εικόνα 14: Περιπτώσεις διπλού πυελοκαλυκτικού συστήματος με διπλασιασμό ουρητήρα
(Image: radiopaedia.org & radiologykey.com)

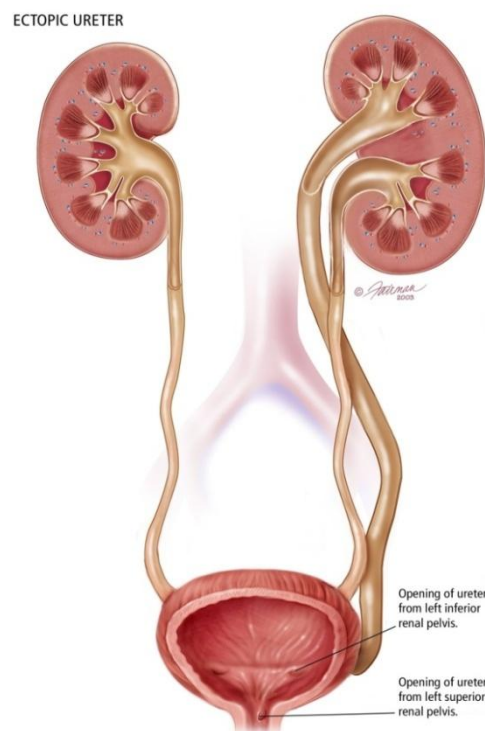
Η κλινική εικόνα με την οποία εκδηλώνεται ο πλήρης διπλασιασμός, ποικίλλει και εξαρτάται, κυρίως, από τη σοβαρότητα εκτοπίας του ουρητήρα, την παρουσία ή μη ουρητηροκήλης και του φύλου. Έτσι, παιδιά με πλήρη διπλασιασμό ουρητήρα μπορεί να είναι ασυμπτωματικά, να εμφανίζουν ουρολοιμώξεις, να πάσχουν από ΚΟΠ, να έχουν διάταση ουρητήρων, υδρονέφρωση, νεφρολιθίαση και υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος^[5]. Στα κορίτσια μπορεί να συσχετίζεται με συνεχή διαρροή ούρων, ενώ στα αγόρια με επεισόδια επιδιδυμίτιδας^[5]. Ανάλογα με το είδος του διπλασιασμού, την παθοφυσιολογία του, την κλινική εικόνα και την ηλικία του ασθενούς, η συγγενής αυτή ανωμαλία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ημινεφρεκτομή (μη λειτουργικού άνω ή κάτω πόλου του νεφρού), με μετεμφύτευση ουρητήρα/-ων και με εκτομή ή ενδοσκοπική διατομή ουρητηροκήλης^[5].

Ο διαγνωστικός έλεγχος αυτής της συγγενούς ανωμαλίας του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να γίνει με διάφορες μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα, η

ενδοφλέβια ουρογραφία, η κυστεοουρηθρογραφία, η ουρογραφία με μαγνητικό συντονισμό (τομογραφία MRI), η ενδοσκοπική κυστεοσκόπηση και το ραδιοϊσοτοπικό Tc-99m DMSA σπινθηρογράφημα^[5].

2.2.7 Έκτοπος ουρητήρας (ectopic ureter)

Ο έκτοπος ουρητήρας οφείλεται σε διαταραχή του τελικού (ουριαίου) τμήματος του μεσонеφρικού αγωγού (αγωγού Wolffian). Κατά συνέπεια, το έκτοπο ουρητηρικό στόμιο θα πρέπει να αναζητηθεί σε στοιχεία, τα οποία προέρχονται από το μεσонеφρικό αγωγό. Ο έκτοπος ουρητήρας μπορεί να συνυπάρχει, είτε με απλό, είτε με διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα^[5]. Στην περίπτωση του πλήρους διπλασιασμού του ουρητήρα, ο έκτοπος ουρητήρας αφορά, κυρίως, το άνω μέρος του νεφρού και εκβάλλει ουριαία (χαμηλότερη θέση), σε σχέση με τον ουρητήρα του κάτω μέρους του νεφρού, ο οποίος εκβάλλει κεφαλικά (υψηλότερη θέση) στην ουροδόχο κύστη.



Εικόνα 15: Έκτοπος ουρητήρας σε περίπτωση πλήρους διπλασιασμού ουρητήρα (Image: Urology Care FOUNDATION™)

Στα κορίτσια, ο μεσонеφρικός αγωγός υποστρέφεται, αφήνοντας ένα υπόλειμμα, τον πόρο του Gartner. Ο πόρος βρίσκεται εντός του μυϊκού τοιχώματος της μήτρας και εκτείνεται από το εσωτερικό του τραχήλου της μήτρας μέχρι τον παρθενικό υμένα.

Ο έκτοπος ουρητήρας έχει συχνότητα εμφάνισης 1:10.000-40.000 και συναντάται κυρίως στα θήλεα (θήλυ : άρρεν = 6:1)^[5]. Σε ποσοστό 10% ο έκτοπος ουρητήρας εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα^[5]. Στα κορίτσια, η εκτοπία του ουρητήρα συνυπάρχει με διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα στο 80% των περιπτώσεων^[5], ενώ στα αγόρια η εκτοπία του ουρητήρα συνήθως συνοδεύεται από απλό πυελοκαλυκικό σύστημα.

Ο εντοπισμός του έκτοπου στομίου εξαρτάται από το φύλο. Στα κορίτσια, το έκτοπο στόμιο μπορεί να βρεθεί κατά μήκος του πόρου του Gartner. Έτσι μπορεί να εντοπίζεται στον αυχένα της κύστης, στην ουρήθρα, στον κόλπο, στην μήτρα ή στον πρόδομο. Στα αγόρια, το έκτοπο στόμιο μπορεί να βρεθεί κατά μήκος των δομών του μεσονεφρικού αγωγού. Έτσι μπορεί να εντοπίζεται στην αυχένα της κύστης, στην ουρήθρα, στη σπερματοδόχο κύστη, στον εκσπερματικό πόρο, στο σπερματικό πόρο ή στην επιδιδυμίδα.

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το φύλο και το αν το έκτοπο στόμιο βρίσκεται πάνω ή κάτω από τον ουρηθρικό σφιγκτήρα. Στα κορίτσια, αν το έκτοπο στόμιο βρίσκεται πάνω από τον ουρηθρικό σφιγκτήρα παρατηρείται στάση των ούρων και εμφάνιση ουρολοιμώξεων εξαιτίας αποφρακτικών φαινομένων. Αν το έκτοπο στόμιο βρίσκεται κάτω από τον ουρηθρικό σφιγκτήρα, τότε εμφανίζεται ακράτεια ούρων, η οποία συνυπάρχει με τη φυσιολογική ούρηση και δεν είναι πάντα συνεχής. Στα αγόρια το έκτοπο στόμιο βρίσκεται πάντα πάνω από τον ουρηθρικό σφιγκτήρα διότι σύμφωνα με τα εμβρυολογικά δεδομένα, ο έκτοπος ουρητήρας καταλήγει σε κάποιο σημείο των δομών που δημιουργούνται από τον αγωγό Wolffian^[5]. Για αυτό το λόγο τα αγόρια δεν εμφανίζουν ακράτεια ούρων. Αν ο έκτοπος ουρητήρας καταλήγει πλησίον της επιδιδυμίδας, τότε εμφανίζουν ουρολοιμώξεις, λαγόνιο άλγος και επεισόδια επιδιδυμίδας.

Η διάγνωση του έκτοπου ουρητήρα βασίζεται στη μέθοδο του μαγνητικού συντονισμού (τομογραφία MRI), στην ενδοφλέβια ουρογραφία και στη ενδοσκοπική κυστεοσκόπηση με συμπληρωματική κολποσκόπηση στα κορίτσια^[5].

Η αντιμετώπιση του έκτοπου ουρητήρα εξαρτάται από το αν η εκτοπία αφορά απλό ή διπλό σύστημα και από τη λειτουργικότητα του συνδεδεμένου με αυτή νεφρού ή τμήματος νεφρού. Αν ο νεφρός ή το τμήμα νεφρού είναι λειτουργικό, γίνεται μετεμφύτευση του έκτοπου ουρητήρα. Ειδιάλλως, εκτελείται αντίστοιχα νεφρεκτομή ή ημινεφρεκτομή^[5].

2.2.8 Ουρητηροκήλη (ureterocele)

Η ουρητηροκήλη αποτελεί κυστική διάταση του τελικού άκρου του ουρητήρα. Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με διπλό ουρητήρα, αλλά κάποιες φορές μπορεί να εμφανιστεί και σε απλό πυελοκαλυκικό σύστημα μονήρους ουρητήρα^[5].

Η ουρητηροκήλη κατατάσσεται σε δύο είδη: απλή - ορθότοπη ενδοκυστική και έκτοπη – εξωκυστική^[5].

Απλή – ορθότοπη ενδοκυστική ουρητηροκήλη

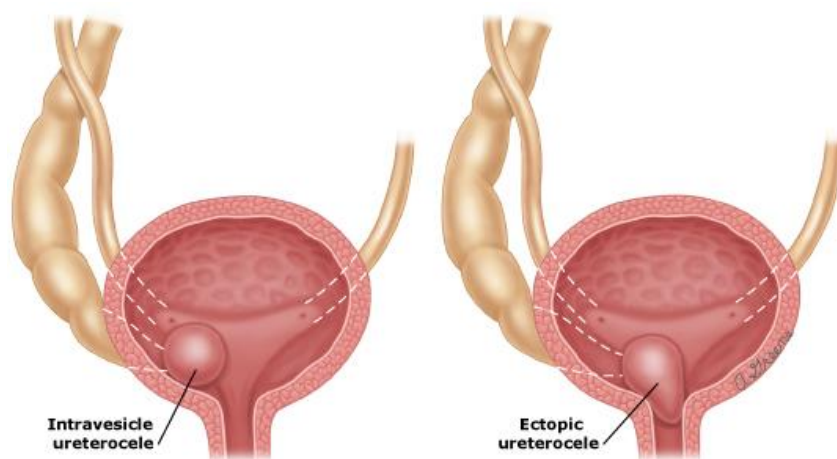
Η απλή ουρητηροκήλη αφορά, κυρίως, άρρενες ενηλίκους με απλό πυελοκαλυκικό σύστημα μονήρους ουρητήρα. Αποτελεί το 10-15% του συνόλου^[5], έχει μικρές διαστάσεις και περιορίζεται σχεδόν πάντα εντός της ουροδόχου κύστης.

Η απλή ουρητηροκήλη μπορεί να είναι ασυμπτωματική^[5]. Αν εκδηλώσει συμπτώματα, αυτά θα οφείλονται σε στάση των ούρων και ο ασθενής θα εμφανίσει άλγος στη σύστοιχο νεφρική χώρα (κολικό νεφρού), ουρολοίμωξη, αιματουρία και σχηματισμό λίθου εντός της ουρητηροκήλης. Ο νεφρός που συνδέεται με την απλή ουρητηροκήλη, συνήθως έχει ικανοποιητική λειτουργία^[5].

Θεραπεία της απλής ουρητηροκήλης επιτυγχάνεται με χειρουργική παρέμβαση.

Έκτοπη – εξωκυστική ουρητηροκήλη

Η έκτοπη-εξωκυστική ουρητηροκήλη απαντάται, κυρίως, σε παιδιά που εμφανίζουν διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα με διπλό ουρητήρα. Στην πλειοψηφία τους αυτά τα παιδιά είναι κορίτσια (θήλυ : άρρεν = 4:1)^[5]. Αυτός ο τύπος ουρητηροκήλης αποτελεί περίπου το 80% του συνόλου των περιπτώσεων αυτής της συγγενούς ανωμαλίας και σε ποσοστό 40% είναι αμφοτερόπλευρη^[5]. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η έκτοπη-εξωκυστική ουρητηροκήλη μπορεί να λάβει μεγάλες διαστάσεις και να επεκταθεί έξω από την ουροδόχο κύστη. Στις πλείστες των περιπτώσεων, η έκτοπη-εξωκυστική ουρητηροκήλη αφορά τον ουρητήρα, που αποχετεύει τον άνω πόλο, ο οποίος εμφανίζει αρκετές φορές κάποια δυσπλασία και μειωμένη λειτουργικότητα.



Εικόνα 16: Περιπτώσεις ουρητηροκήλης (Image: 2022 © UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All rights Reserved)

Μία σοβαρή περίπτωση έκτοπης-εξωκυστικής ουρητηροκήλης δύναται να οδηγήσει σε δευτεροπαθή εξασθένιση του μυϊκού τοιχώματος του κυστικού τριγώνου και του

αυχένα της ουροδόχου κύστης. Αποτέλεσμα αυτού θα είναι είτε η κατακράτηση ούρων, είτε απώλεια ούρων λόγω ανεπάρκειας του ουρηθρικού σφιγκτήρα. Επίσης, άλλα προβλήματα που μπορούν να εμφανιστούν είναι απόφραξη, είτε του αυχένα της κύστης, είτε του ετερόπλευρου ουρητηρικού στομίου, καθώς και απόφραξη ή κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση στον ουρητήρα που αποχετεύει τον κάτω πόλο του νεφρού.

Τα συμπτώματα που μαρτυρούν ουρητηροκήλη ποικίλλουν. Αν πρόκειται για βαριά περίπτωση έκτοπης-εξωκυστικής ουρητηροκήλης, τότε τα συμπτώματα (ουροσήψη, πυελονεφρίτιδα) εκδηλώνονται από τη νεογνική ηλικία^[5]. Τα βρέφη παρουσιάζουν ουρολοιμώξεις, ενώ τα αγόρια παρουσιάζουν επίσης οξεία επίσχεση των ούρων. Στα νήπια και στα μεγαλύτερα παιδιά, η ουρητηροκήλη προκαλεί υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις.

Η αντιμετώπιση της έκτοπης ουρητηροκήλης εξαρτάται από την κλινική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς, από τη λειτουργικότητα του άνω πόλου του νεφρού που συνδέεται με την ουρητηροκήλη, την παρουσία ή μη κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης και την ύπαρξη απόφραξης σύστοιχα ή αντίστοιχα της ουρητηροκήλης. Η χειρουργική παρέμβαση είναι η συνηθέστερη θεραπεία. Διακυστική αφαίρεση της ουρητηροκήλης και μετεμφύτευση ουρητήρα ενδεικνύεται στις περιπτώσεις του βιώσιμου άνω πόλου και μη διάτασης του κάτω πόλου^[5]. Ημινεφρεκτομή με υφολική ουρητηρεκτομή και αποσυμπίεση της ουρητηροκήλης συνίσταται όταν ο άνω πόλος του νεφρού είναι μη λειτουργικός. Τέλος, η ενδοσκοπική διατομή της ουρητηροκήλης εφαρμόζεται σε νεογνά όπου έχει διαπιστωθεί πως προκαλείται απόφραξη στον αυχένα της κύστης ή σε ασθενείς με αιφνίδια προσβολή πυελονεφρίτιδας του άνω πόλου και σύψη^[5].

2.2.9 Απόφραξη ουροποιητικού συστήματος

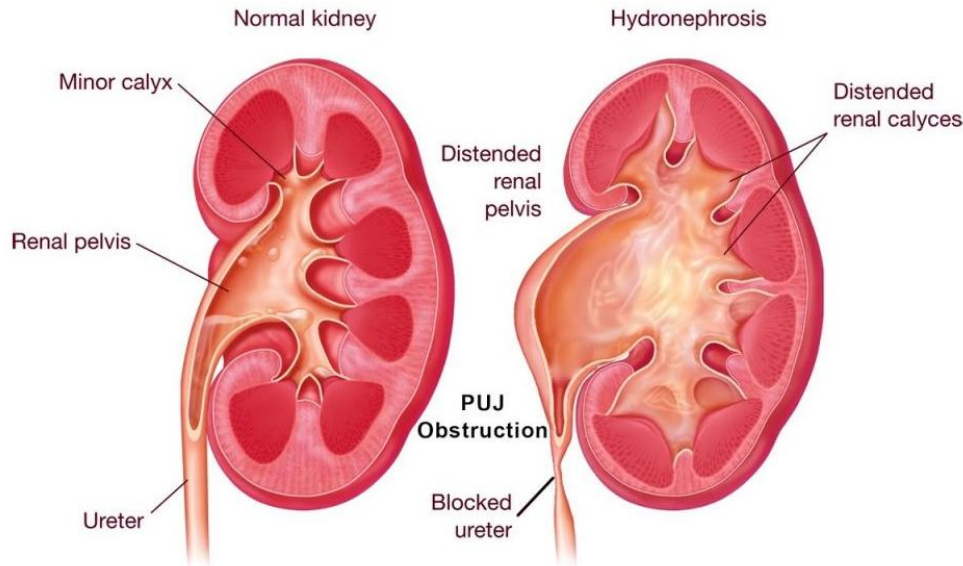
Τα κυριότερα σημεία απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν η πυελοουρητηρική και η κυστεοουρητηρική συμβολή και μπορεί να συνοδεύονται από δυσπλαστικό νεφρικό παρέγχυμα.

Απόφραξη πυελοουρητηρικής συμβολής [Ureteropelvic (UPJ) obstruction]

Η απόφραξη της πυελοουρητηρικής συμβολής (ΑΠΟΥΣ) είναι η πιο συχνή αιτία απόφραξης του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος και εμφάνισης προγεννητικής υδρονέφρωσης. Η συχνότητα εμφάνισής της είναι 1:750-1000 και δεν υπάρχει προτίμηση σε κάποιο φύλο^[5]. Αμφοτερόπλευρη ΑΠΟΥΣ ανευρίσκεται σε ποσοστό 5 - 10% των περιπτώσεων^[5].

Η ΑΠΟΥΣ ουσιαστικά συνίσταται σε στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής, διάταση της νεφρικής πυέλου/καλύκων και πρόκληση υδρονέφρωσης και κοιλιακών αλγών. Τα αίτια που προκαλούν ΑΠΟΥΣ είναι πολλά: Ενδογενής απόφραξη,

πτυχώσεις του ουρητήρα, υψηλή συμβολή της πυελοουρητηρικής συμβολής, πίεση από έκτοπο αγγείο του κάτω πόλου του νεφρού, ενδοαυλική απόφραξη, ιδιοπαθής παροδική απόφραξη^[5].



Εικόνα 17: Απόφραξη πυελοουρητηρικής συμβολής (Image: Dr. Anup Kumar, Safdarjung Hospital)

Η φυσική εξέλιξη της ΑΠΟΥΣ δεν είναι η ίδια για όλους τους ασθενείς^[5]. Σε κάποιες περιπτώσεις, η ΑΠΟΥΣ υποχωρεί και εξαλείφεται από μόνη της. Σε ορισμένες περιπτώσεις η σοβαρότητά της αυξάνει περιοδικά και επιδεινώνεται η λειτουργία του νεφρού. Τέλος, άλλες φορές η απόφραξη παραμένει σταθερή, με τη λειτουργία του νεφρού να παραμένει αμετάβλητη.

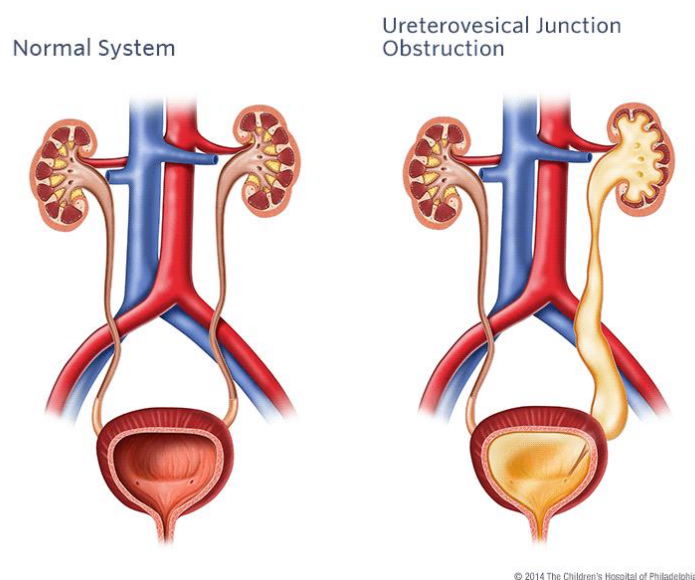
Ανάλογα με την ηλικία του παιδιού επικρατούν τα διάφορα κλινικά συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται η ΑΠΟΥΣ. Στη νεογνική ηλικία, η ΑΠΟΥΣ είναι ασυμπτωματική και η ύπαρξή της διαγιγνώσκεται στον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο^[5]. Στα βρέφη, η ουρολοίμωξη αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα^[5]. Επίσης, σε αρκετές περιπτώσεις που η ΑΠΟΥΣ προκαλεί μεγάλη διάταση της πυέλου (υδρονέφρωση), κλινικά γίνεται αντιληπτή ως ψηλαφητή ενδοκοιλιακή μάζα. Σε μεγαλύτερα παιδιά, η ΑΠΟΥΣ εκδηλώνεται, συνήθως, με κοιλιακό άλγος (ή οσφυϊκό μετά την ούρηση), με ναυτία και εμετό και σε ορισμένες περιπτώσεις με μακροσκοπική αιματουρία, μετά από ήπιο τραυματισμό ή έντονη μυϊκή άσκηση^[5].

Η διάγνωση της ΑΠΟΥΣ μπορεί να γίνει με ένα συνδυασμό μεθόδων, οι οποίες περιλαμβάνουν προγεννητικά το υπερηχογράφημα, ενώ μεταγεννητικά το υπερηχογράφημα ουροποιητικού, το διουρητικό νεφρόγραμμα ή ραδιοϊσοτοπικό σπινθηρογράφημα με Tc-99m MAG3 και τη μαγνητική ουρογραφία (Magnetic Resonance Urography: MRU)^[5].

Η θεραπεία αυτής της συγγενούς ανωμαλίας καθορίζεται από τη λειτουργικότητα του νεφρού και από τη συμπτωματολογία. Αν οι νεφροί έχουν καλή λειτουργία και η νεφρική πύελος δεν παρουσιάζει μεγάλη διάταση, τότε η ΑΠΟΥΣ αντιμετωπίζεται με συντηρητική αγωγή και παρακολουθείται στενά η εξέλιξή της. Στις περιπτώσεις που υπάρχουν συμπτώματα ή η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη και η νεφρική πύελος εμφανίζει μεγάλη διάταση ή η συντηρητική αντιμετώπιση έχει αποτύχει και η ΑΠΟΥΣ έχει επιδεινωθεί, τότε εκτελείται χειρουργική επέμβαση (πυελοπλαστική). Σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης ΑΠΟΥΣ πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση στο νεφρό με τη μεγαλύτερη πυελοκαλυκική διάταση, ενώ παρακολουθείται ο άλλος νεφρός. Σε περίπτωση μη λειτουργικού σύστοιχου νεφρού, που προκαλεί συμπτώματα λόγω υδρονέφρωσης, η νεφρεκτομή του πάσχοντος νεφρού είναι η μόνη επιλογή^[5].

Απόφραξη κυστεοουρητηρικής συμβολής [Ureterovesical junction (UVJ) obstruction]

Η απόφραξη της κυστεοουρητηρικής συμβολής (ΑΚΟΥΣ) είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία εμφάνισης προγεννητικής υδρονέφρωσης με ποσοστό 20%^[5]. Η διάμετρος του ουρητήρα ξεπερνά τα 10mm και τις περισσότερες φορές συνοδεύεται από μεγάλη διάταση του πυελοκαλυκικού συστήματος. Η συχνότητα εμφάνισης αυτής της διαταραχής είναι 1:1.500-2.000^[5]. Πιο συχνά εμφανίζεται στα αγόρια (θήλυ : άρρεν = 1:4)^[5]. Αμφοτερόπλευρη ΑΚΟΥΣ συναντάται μόνο στο 10-20% των περιπτώσεων^[5].



Εικόνα 18: Απόφραξη κυστεοουρητηρικής συμβολής (Image: The Children's Hospital of Philadelphia, 2014)

Κύριο χαρακτηριστικό της ΑΚΟΥΣ είναι η μεγάλη δυσαναλογία που υπάρχει μεταξύ της διαμέτρου του τελικού περιφερικού τμήματος του ουρητήρα που καταλήγει στην ουροδόχο κύστη και της διαμέτρου του υπόλοιπου ουρητήρα, ο οποίος είναι

διεσταλμένος με οφιοειδή πορεία. Τα κύρια αίτια πρόκλησης ΑΚΟΥΣ είναι η παρουσία ενός στενωμένου τμήματος του ουρητήρα ποικίλου μήκους, άνωθεν της κυστεοουρητηρικής συμβολής ή η ύπαρξη άτονου τμήματος με φυσιολογική διάμετρο, το οποίο δεν παρουσιάζει περισταλτισμό. Ιστολογικά, το παθολογικό τμήμα του περιφερικού ουρητήρα παρουσιάζει δομικές αλλαγές στη μυϊκή στοιβάδα, ελάττωση ή απουσία των επιμήκων μυϊκών ινών, υπερτροφία των κυκλικών μυϊκών ινών και αύξηση του συνδετικού ιστού.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΚΟΥΣ περιλαμβάνουν από ήπια μέχρι πολύ σοβαρή ουρολοίμωξη, κοιλιακό άλγος και κοιλιακή μάζα. Συνοδός ανωμαλία ή/και συνέπεια της ΑΚΟΥΣ είναι ο μεγαουρητήρας^[5].

Ο απεικονιστικός έλεγχος της ΑΚΟΥΣ μπορεί να γίνει με υπερηχογράφημα, το οποίο μπορεί να δείξει τη διάταση του ουρητήρα και του πυελοκαλυκτικού συστήματος. Επίσης, χρησιμοποιείται το διουρητικό νεφρόγραμμα με ραδιοφάρμακο Tc-99m MAG3 και η μαγνητική ουρογραφία (MRU)^[5].

Η θεραπεία της ΑΚΟΥΣ εξαρτάται καταρχήν από τη λειτουργικότητα του νεφρού και την εμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις μειωμένης σχετικής λειτουργικότητας του νεφρού (<35%), εμφάνισης σοβαρών ουρολοιμώξεων, κοιλιακού άλγους ή κοιλιακής μάζας συνίσταται η χειρουργική παρέμβαση^[5]. Σε περιπτώσεις ήπιων ουρολοιμώξεων, ακολουθείται αρχικά συντηρητική αγωγή (αντιβίωση) και παρακολουθείται η εξέλιξη της διαταραχής. Σε περίπτωση που η αντιμετώπιση της ΑΚΟΥΣ απαιτεί χειρουργική παρέμβαση, η τεχνική που θα χρησιμοποιηθεί, θα εξαρτηθεί από την ηλικία του ασθενούς και το βαθμό της ουρητηρικής διάτασης^[5].

2.2.10 Μεγαουρητήρας (megaureter)

Μεγαουρητήρας ονομάζεται κάθε διάταση του ουρητήρα, του οποίου η διάμετρος είναι μεγαλύτερη των 10mm^[5].

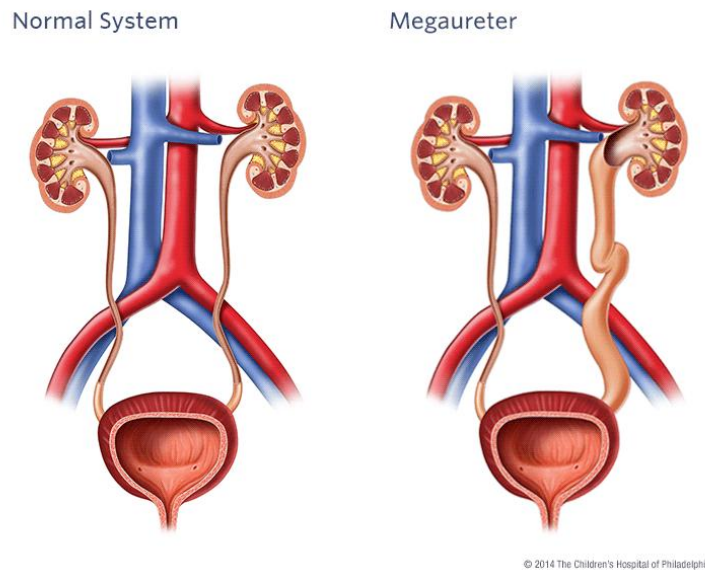
Η ταξινόμηση της συγγενούς ανωμαλίας του μεγαουρητήρα περιλαμβάνει τέσσερις κατηγορίες^[5]:

A) Μεγαουρητήρας χωρίς παλινδρόμηση με απόφραξη (αποφρακτικός). Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε πρωτοπαθή ΑΚΟΥΣ, ενώ σε λίγες περιπτώσεις αυτή μπορεί να είναι δευτεροπαθής από εξωγενή πίεση (π.χ. όγκο, ίνωση).

B) Μεγαουρητήρας με παλινδρόμηση χωρίς απόφραξη (παλινδρομούν). Τα ούρα παλινδρομούν στον ουρητήρα με επιστροφή στην ουροδόχο κύστη. Στην κατηγορία αυτή εμπίπτει η μεγάλου βαθμού κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση.

Γ) Μεγαουρητήρας με παλινδρόμηση και απόφραξη (αποφρακτικός και παλινδρομούν). Τα ούρα παλινδρομούν στον ουρητήρα με δυσχέρεια επιστροφής στην ουροδόχο κύστη λόγω της απόφραξης.

Δ) Μεγαουρητήρας χωρίς παλινδρόμηση και χωρίς απόφραξη (μη αποφρακτικός και μη παλινδρομούν: ιδιοπαθής). Η αιτιολογία αυτών των περιπτώσεων δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά πιστεύεται πως πολλές αντιπροσωπεύουν ΑΚΟΥΣ, η οποία στη συνέχεια υποχώρησε μόνη της, αφήνοντας, όμως, μία υπολειμματική διάταση του ουρητήρα ή πρόκειται για άτονο μεγαουρητήρα^[5].



Εικόνα 19: Φυσιολογικός ουρητήρας και μεγαουρητήρας (Image: The Children's Hospital of Philadelphia, 2014)

2.2.11 Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (vesicoureteral reflux)

Ως κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ) ορίζεται η παλινδρόμηση των ούρων από την κύστη στον ουρητήρα, όπου πολλές φορές επεκτείνεται μέχρι τη νεφρική πύελο, το νεφρικό κάλυκα και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις εντός των αθροιστικών σωληναρίων (ενδονεφρική παλινδρόμηση)^[5].

Η ΚΟΠ είναι η πιο συχνή συγγενής ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος. Συναντάται σε ποσοστό μικρότερο από 1% στο γενικό πληθυσμό και 0,4-1,8% στα παιδιά^[5]. Αποτελεί τη συγγενή ανωμαλία του ουροποιητικού που κρύβεται πίσω από επεισόδια ουρολοίμωξης παιδιών σε ποσοστό 30-50%^[5]. Υπάρχει οικογενής προδιάθεση. Αν ένας γονέας είχε ΚΟΠ, τα παιδιά του έχουν περίπου 50% πιθανότητα να εμφανίσουν και αυτά ΚΟΠ^[5]. Επίσης, αν ένα παιδί πάσχει από ΚΟΠ, η πιθανότητα τα αδέρφια του να έχουν και αυτά ΚΟΠ είναι 30%^[5].

Η ΚΟΠ διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή^[5].

Πρωτοπαθής ΚΟΠ

Όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο 2.1, ο ουρητήρας εισέρχεται στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης λοξά (κυστεοουρητηρική συμβολή) και η πορεία του μέσα στο τοίχωμά της σχηματίζει ένα ειδικό βαλβιδικό μηχανισμό που δεν επιτρέπει στα ούρα που έχουν περάσει μέσα στην ουροδόχο κύστη να επιστρέψουν στον ουρητήρα.

Η πρωτοπαθής ΚΟΠ οφείλεται σε ανατομική ανωμαλία της κυστεοουρητηρικής συμβολής (πλάγια ή έκτοπη θέση του στομίου του ουρητήρα, μη φυσιολογική μορφή του στομίου), η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική λειτουργία αυτού του βαλβιδικού μηχανισμού. Επίσης, στην πρωτοπαθή ΚΟΠ κατατάσσονται και περιπτώσεις που οφείλονται σε μη νευρογενείς λειτουργικές διαταραχές της ουροδόχου κύστης (ΚΟΠ με λειτουργικές διαταραχές ούρησης)^[5].

Η πρωτοπαθής ΚΟΠ είναι ο πλέον συνήθης μορφή εμφάνισης αυτής της συγγενούς ανωμαλίας^[5].

Δευτεροπαθής ΚΟΠ

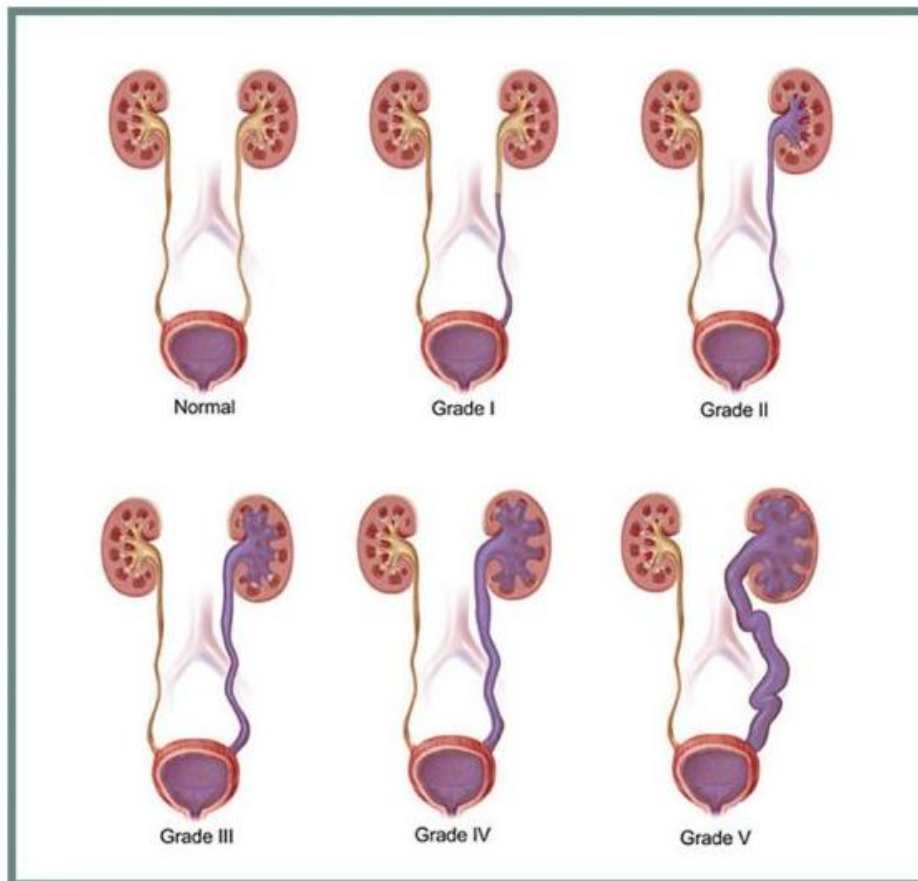
Τα αίτια της δευτεροπαθούς ΚΟΠ μπορούν να είναι τα εξής:

1. Η νευρογενής κύστη, συνέπεια νευρολογικών διαταραχών, απότοκες, είτε κάκωσης του νωτιαίου μυελού, είτε άλλων παθολογικών αιτιών (παρουσία μηνιγγομυελοκήλης).
2. Ύπαρξη υποκυστικού κωλύματος (π.χ. βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας).
3. Παραουρητηρικό εκκόλπωμα (εκκόλπωμα Hutch). Αυτό εντοπίζεται στο σημείο εκβολής του ουρητήρα, το οποίο αυξάνοντας σε μέγεθος, παρασύρει το στόμιο του ουρητήρα, δημιουργώντας ΚΟΠ.
4. Λοίμωξη (κυστίτιδα), η οποία διαταράσσει παροδικά τη φυσιολογική λειτουργία της κυστεοουρητηρικής συμβολής.
5. Ίνωση της ενδοτοιχωματικής μοίρας εξαιτίας φυματίωσης ή νόσων του κολλαγόνου.

Σύμφωνα με το διεθνές σύστημα ταξινόμησης, η ΚΟΠ κατηγοριοποιείται σε πέντε βαθμούς με βάση τη σοβαρότητά της. Οι πρώτοι δύο βαθμοί χαρακτηρίζονται ως ήπιες ΚΟΠ, οι επόμενοι δύο ως μέτριες ΚΟΠ, ενώ ο πέμπτος βαθμός ως βαριά ΚΟΠ (λιγότερη συχνή περίπτωση). Όσο πιο μικρός είναι ο βαθμός της ΚΟΠ, τόσο περισσότερες είναι οι πιθανότητες αυτόματης υποχώρησης της διαταραχής με την πάροδο του χρόνου^[5]. Στην περίπτωση ΚΟΠ πέμπτου βαθμού, η πιθανότητα αυτόματης υποχώρησης είναι πολύ μικρή.

Η ΚΟΠ είναι μία διαταραχή, η οποία μπορεί να παρουσιάσει ή όχι συμπτώματα κατά τη νεογνική, βρεφική και παιδική ηλικία. Η ουρολοίμωξη είναι η συχνότερη εκδήλωση της ΚΟΠ^[5]. Στα νεογνά και στα βρέφη, η συμπτωματολογία συνήθως

περιλαμβάνει πυρετό, εμετό, διάρροια, στασιμότητα βάρους και ανησυχία. Σε περίπτωση βαριάς ουρολοίμωξης που προκαλεί σηψαιμία υπάρχει μετεωρισμός κοιλίας, νωθρότητα, γογγυσμός και αγγειοκινητικές διαταραχές. Στα νήπια και στα μεγαλύτερα παιδιά, η ΚΟΠ εκδηλώνεται, συνήθως, με πυρετό, οσφυϊκό άλγος, συχνουρία, καύσο ούρησης και αιματουρία. Πολλές φορές, η ΚΟΠ ανακαλύπτεται μετά το τοκετό, πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων, κατά τον έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος, ο οποίος γίνεται λόγω προγεννητικής υδρονέφρωσης. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων είναι αγόρια (άρρεν : θήλυ = 5:1)^[5]. Επίσης, ασυμπτωματική ΚΟΠ μπορεί να ανακαλυφθεί σε αδέρφια πάσχοντα από ΚΟΠ, τα οποία ελέγχονται, λόγω της οικογενειακής προδιάθεσης που υπάρχει, με μεγαλύτερη πιθανότητα να βρεθεί αυτή στα κορίτσια της οικογένειας.



*Εικόνα 20: Κατηγορίες δευτεροπαθούς κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (Image: Lebowitz et al. *Pediatr. Radiol.* 1985)*

Στα κορίτσια, η ΚΟΠ συνήθως είναι ήπιου ως μέτριου βαθμού και συνυπάρχουν λειτουργικές διαταραχές της ούρησης^[5]. Στα αγόρια, η ΚΟΠ συνήθως είναι μετρίου ως σοβαρού βαθμού και ανακαλύπτεται συνήθως σε προγεννητικό στάδιο^[5].

Ο απεικονιστικός έλεγχος της ΚΟΠ μπορεί να γίνει με^[5]:

1. Υπερηχογράφημα, το οποίο αν και δεν διαθέτει επαρκή διαγνωστική ικανότητα για την ανάδειξη της ΚΟΠ, παρέχει εν τούτοις πληροφορίες για την παρουσία διάτασης του ουρητήρα και του αντίστοιχου πυελοκαλυκτικού συστήματος και ενδείξεις για την ύπαρξη διπλού συστήματος.
2. Ανιούσα κυστεοουρηθογραφία κατά την ούρηση, η οποία επιτρέπει την ακριβή κατάταξη (διαβάθμιση) της ΚΟΠ, γεγονός σημαντικό για την αξιολόγηση, την πρόγνωση και τη θεραπευτική προσέγγιση. Επίσης, επιτρέπει την απεικόνιση της οπίσθιας ουρήθρας (στα αγόρια) και της ουροδόχου κύστεως. Αποτελεί επεμβατική μέθοδο και περιλαμβάνει εκπομπή ακτινοβολίας που αμφότερα συνιστούν μειονεκτήματα της μεθόδου.
3. Ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία με Tc-99m MAG3, η οποία εφαρμόζεται σε μεγαλύτερα παιδιά που έχουν αποκτήσει πλήρη έλεγχο της ουροδόχου κύστεως και κορίτσια. Είναι λιγότερο επεμβατική και ακτινοβόλος μέθοδος από την κλασική κυστεοουρηθογραφία, αλλά δεν απεικονίζει την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη και δεν μπορεί να προσδιορίσει επακριβώς το βαθμό της ΚΟΠ.
4. Στα παιδιά με ΚΟΠ και επεισόδια εμπύρετων ουρολοιμώξεων διενεργείται το στατικό ραδιοϊσοτοπικό σπινθηρογράφημα με Tc-99m DMSA με το οποίο απεικονίζονται οι πιθανές νεφρικές ουλές μετά από ουρολοιμώξη και μετράται η νεφρική λειτουργία.

Η αντιμετώπιση της ΚΟΠ εξαρτάται, κυρίως, από το βαθμό σοβαρότητάς της, την ηλικία του ασθενούς, την ανάπτυξη ουρολοιμώξεων, τη λειτουργικότητα του νεφρού, την ύπαρξη νεφρικών ουλών και την αμφοτερόπλευρη εντόπιση.

Σε περίπτωση παιδιών ηλικίας μικρότερης των πέντε ετών με ΚΟΠ πρώτου έως και τρίτου βαθμού, χωρίς σοβαρά επεισόδια ουρολοιμώξεων, με καλή νεφρική λειτουργία και χωρίς ανατομικές ανωμαλίες (π.χ. έκτοπος ουρητήρας), συνίσταται η συντηρητική προσέγγιση με λήψη αντιβιοτικής προφύλαξης και στενής παρακολούθησης^[5]. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως οι ΚΟΠ τέτοιου βαθμού συνήθως εμφανίζουν αυτόματα υποχώρηση. Η ίδια προσέγγιση υιοθετείται και στις περιπτώσεις ΚΟΠ τέταρτου ή πέμπτου βαθμού σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους, των οποίων η λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος, επίσης, δεν εμφανίζει κάποια άλλη διαταραχή^[5]. ΚΟΠ τέτοιου βαθμού συνήθως δεν ιαίνονται αυτόματα, αλλά μπορεί να δοθεί ένα μικρό χρονικό περιθώριο προς αυτή την κατεύθυνση^[5].

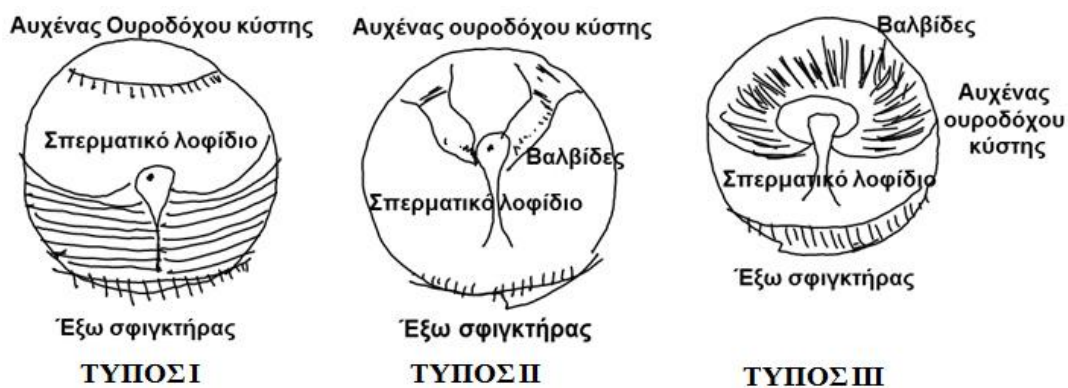
Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση είναι η μόνη λύση για την αντιμετώπιση της διαταραχής^[5]. Το χειρουργείο περιλαμβάνει τη μετεμφύτευση του ουρητήρα, με σκοπό την αύξηση της υποβλεννογονίου πορείας του που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας επαρκούς αντιταλινδρομικής βαλβίδας. Η ενδοσκοπική διόρθωση με έγχυση διογκωτικού υλικού στο στόμιο του ουρητήρα,

αποτελεί μία ελάχιστη επεμβατική μέθοδο που προτείνεται κυρίως στις περιπτώσεις ΚΟΠ \leq IV βαθμού.

2.2.12 Βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας (posterior urethral valves)

Η ουρήθρα στα αγόρια αποτελείται από δύο μοίρες: την οπίσθια και την πρόσθια ουρήθρα. Η οπίσθια ουρήθρα περιλαμβάνει την προστατική ουρήθρα, η οποία περιβάλλεται από τον προστάτη και τη μεμβρανώδη ουρήθρα, το μικρό τμήμα της οποίας περιβάλλεται από τις γραμμωτές μυϊκές ίνες του ουρογεννητικού τριγώνου. Η οπίσθια ουρήθρα αντιστοιχεί στη γυναικεία ουρήθρα. Η πρόσθια ουρήθρα περιλαμβάνει τη βολβώδη, την πεϊκή και τη βαλανική ουρήθρα. Στο όριο μεταξύ της οπίσθιας και της πρόσθιας ουρήθρας, στο έδαφος της υπάρχει το σπερματικό λοφίδιο, στις πλευρές του οποίου εκβάλλουν οι δύο σπερματικοί πόροι.

Οι βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας οφείλονται σε ανωμαλία του σπερματικού λοφιδίου, το οποίο έχει εμφάνιση σαν «ουρά χελιδονιού»^[5]. Από το σπερματικό λοφίδιο ξεκινούν λοξές μεμβρανώδεις προεκβολές (βαλβίδες), οι οποίες επεκτείνονται μέχρι το πρόσθιο τμήμα της ουρήθρας, προκαλώντας απόφραξη. Η απόφραξη είναι μικρή, όταν οι βαλβίδες είναι προσαρτημένες μόνο στην οπίσθια περιφέρεια της ουρήθρας, ενώ είναι μεγάλη, όταν οι βαλβίδες ενώνονται στη μέση γραμμή του πρόσθιου τοιχώματος.



Εικόνα 21: Βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας (Image: med.auth.gr)

Οι βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας είναι μία συγγενής ανωμαλία, η οποία εμφανίζεται μόνο σε αγόρια με συχνότητα 1:8.000-25.000, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει οικογενής προδιάθεση^[5]. Πρόκειται, λοιπόν, για μία σχετικά σπάνια περίπτωση ΣΑΚΥΤ.

Οι βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μίας σειράς συνοδών διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος, οι οποίες είναι οι εξής: διάταση προστατικής ουρήθρας, διαταραχές ουροδόχου κύστης – αυχένα κύστης,

αυξημένη ενδοκυστική πίεση, δευτεροπαθής ΚΟΠ, διάταση ανώτερου ουροποιητικού συστήματος και δυσπλασία νεφρού^[5].

Η διάγνωση της πλειοψηφίας (80%)^[5] των περιπτώσεων βαλβίδων οπίσθιας ουρήθρας γίνεται με τον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο ή στο πρώτο έτος της ζωής του παιδιού. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις (20%) ανιχνεύονται σε μεγαλύτερη παιδική ηλικία^[5]. Μεταγεννητικά, η απεικόνιση των βαλβίδων οπίσθιας ουρήθρας γίνεται με το υπερηχογράφημα, όπου διαπιστώνεται αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη ουρητηροϋδρονέφρωση, την κυστεοουρηθρογραφία κατά την ούρηση, το ραδιοϊσοτοπικό νεφρόγραμμα με Tc-99m MAG3 ή DMSA (για τον έλεγχο της λειτουργικότητας των νεφρών) και την ουρηθροσκόπηση^[5].

Η θεραπεία της συγγενούς ανωμαλίας των βαλβίδων οπίσθιας ουρήθρας περιλαμβάνει την άμεση παροχέτευση της ουροδόχου κύστεως, τη ρύθμιση ισοζυγίου ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας και τη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης. Η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει σε πρώτη φάση την εκτομή των βαλβίδων και σε δεύτερη φάση, μετά από μερικούς μήνες, την αποκατάσταση των ουρητήρων, εφόσον έχουν μειωθεί οι πιέσεις εντός της ουροδόχου κύστεως.

Περίπου το 1/3 των αγοριών που παρουσιάζουν βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας, διατηρεί επηρεασμένη νεφρική λειτουργία μακροπρόθεσμα^[5]. Για το λόγο αυτό, όλα τα αγόρια που εμφανίζουν αυτή τη CAKUT απαιτούν μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.

3. ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

3.1 Εισαγωγή

Η κλασική γενετική κληρονομικότητα και οι μεταλλάξεις που οφείλονται σε αυτή, δεν μπορούν να εξηγήσουν πλήρως την εκδήλωση των συγγενών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον των επιστημόνων έχει στραφεί προς την κατεύθυνση της Επιγενετικής. Μεταλλάξεις της γονιδιακής έκφρασης, οι οποίες οφείλονται σε εξωτερικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες ή ακόμα που αποτελούν μέρος της φυσιολογικής ανάπτυξης του ουροποιητικού συστήματος, φαίνεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη των CAKUT. Έτσι, οι CAKUT θεωρούνται πολυπαραγοντικά νοσήματα, καθώς ο συνδυασμός κλασικών γενετικών και επιγενετικών παραγόντων οδηγεί σε σειρά γενετικών λαθών, τα οποία, ενώ μεν μεμονωμένα φαίνεται να έχουν μικρή επίδραση, συνδυαστικά δε, προδιαθέτουν στην ανάπτυξη αυτών των ανωμαλιών.

3.2 Οι μονογονιδιακές μεταλλάξεις (single gene mutations) ως αιτίες CAKUT

Η σύγχρονη γνώση που αφορά τη γενετική των CAKUT έχει προέλθει κυρίως από μελέτες σε ποντίκια – πειραματόζωα και μελέτες σε ανθρώπους που εμφανίζουν σύνδρομο και CAKUT, και έχουν οδηγήσει στην ταυτοποίηση πολλών υποψηφίων γονιδίων, των οποίων οι μεταλλάξεις προκαλούν CAKUT στον άνθρωπο (πίνακας 3).

Όπως φαίνεται από αυτόν τον πίνακα, οι CAKUT εμφανίζονται, είτε ως μεμονωμένες κλινικές διαταραχές (isolated or non syndromic forms), είτε ως μέρος ευρύτερων κλινικών συνδρόμων (syndromic forms).

Ιστορικά, τα σύνδρομα ήταν το πρώτο πεδίο ασθενειών στο οποίο εστίασε η έρευνα σχετικά με τις CAKUT. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με το σύνδρομο Branchio-Oto-Renal (BOR) εντόπισε τρεις διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου SIX1, οι οποίες διατάρασσαν την ορθή λειτουργία του γονιδίου EYA1 (“EYA1 gene Harloinsufficiency”), καθώς και την πρόσδεση SIX1 - DNA με αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου BOR^[16]. Ακόμα μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε έναν πληθυσμό 95 ασθενών με σύνδρομο BOR, ανίχνευσε δύο διαφορετικές ετερόζυγες μεταλλάξεις (αντικαταστάσεις βάσεων στην αλληλουχία του DNA) στο γονίδιο SIX5 οι οποίες επηρέαζαν την πρόσδεση EYA1 - SIX5 και την ικανότητα του SIX5 ή του συμπλόκου EYA1 - SIX5 να ενεργοποιήσει τη μεταγραφή γονιδίων^[19]. Άλλη έρευνα εστίασε στο σύνδρομο Alagille, καταλήγοντας πως μεταλλάξεις στα γονίδια JAG1 και NOTCH2 προκαλούν διαταραχές στο σηματοδοτικό μονοπάτι Notch, προκαλώντας το σύνδρομο αυτό^[17]. Μία τρίτη έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 574 ασθενών προερχόμενων από 590 οικογένειες, ανίχνευσε μεταλλάξεις των γονιδίων FRAS1, FREM2, GRIP1, FREM1, ITGA8 και

GREM1, οι οποίες σχετίζονται όλες τους με την αλληλεπίδραση μεταξύ OK και MM και εμπλέκονται στο σύνδρομο Fraser, σε 15 από αυτές^[18]. Τα παραπάνω σύνδρομα, καθώς και άλλα σύνδρομα όπως το Renal-Coloboma, το Townes-Brocks και άλλα, είναι πλέον εξακριβωμένο πως προέρχονται από μονογονιδιακές μεταλλάξεις και παρουσιάζουν πολύπλοκους φαινοτύπους με διαφορετικές εκφάνσεις σε διάφορα οργανικά συστήματα, μεταξύ των οποίων και το ουροποιητικό σύστημα^[6]. Μία καλύτερη γνώση του γενετικού υποβάθρου αυτών των συνδρόμων επέτρεψε τη διεύρυνση του φάσματος των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένειά τους, την ταυτοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών που προκαλούν την απορύθμιση της νεφρογένεσης και, σε κάποιες περιπτώσεις, την αναγνώριση αντίστοιχων φαινοτύπων που παρουσιάζονται και σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν μη συνδρομικές μορφές CAKUT.

Gene	Disease
<i>ACE</i>	Renal tubular dysgenesis
<i>AGT</i>	Renal tubular dysgenesis
<i>AGTR1</i>	Renal tubular dysgenesis
<i>BMP4</i>	CAKUT
<i>DSTYK</i>	CAKUT
<i>EYA1</i>	Branchio-Oto-Renal Syndrome and renal hypoplasia
<i>FRAS1</i>	Fraser Syndrome
<i>FREMI</i>	Bifid nose, renal agenesis, anorectal malformations
<i>FREMI</i>	Fraser Syndrome
<i>GRIP1</i>	Fraser Syndrome
<i>HNF1β</i>	Multicystic dysplastic kidney, renal hypoplasia, renal cysts and diabetes Syndrome
<i>NOTCH2</i>	Alagille syndrome, renal anomalies
<i>PAX2</i>	Renal coloboma Syndrome and CAKUT
<i>REN</i>	Renal tubular dysgenesis
<i>RET</i>	Renal agenesis and Hirschsprung disease
<i>SALL1</i>	Townes-Brocks Syndrome
<i>SIX1</i>	Branchio-Oto-Renal Syndrome
<i>SIX2</i>	Renal hypodysplasia
<i>SIX5</i>	Branchio-Oto-Renal Syndrome
<i>SOX17</i>	CAKUT
<i>UPK3A</i>	Renal dysplasia
<i>WNT4</i>	Mullerian aplasia and hyperandrogenism
<i>UMOD</i>	Familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN), glomerulocystic kidney disease (GCKD), Autosomal dominant medullary cystic kidney disease 2 (MCKD2)

Πίνακας 3: Γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις σχετίζονται με την εμφάνιση CAKUT (Table: Capone et al. International Journal of Molecular Sciences, 2017)

Η γενετική έρευνα στο πεδίο των CAKUT, οι οποίες εκδηλώνονται ως μη συνδρομικές (μεμονωμένες) διαταραχές, υπήρξε πιο απαιτητική, αλλά κάποια υποψήφια γονίδια, τα οποία έχουν προέλθει από πειράματα σε knock-out ποντίκια και μελέτη συνδρόμων των οποίων ο φαινότυπος παρουσιάζει και διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος^[18], έχουν επιβεβαιωθεί πλέον πως οι μεταλλάξεις τους μπορούν να αποτελέσουν αιτία για την εμφάνιση διάφορων μεμονωμένων φαινοτύπων CAKUT^[6].

Η αίσθηση πως οι CAKUT μπορεί να οφείλονται σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις προέρχεται από τρία ευρήματα που είναι τα εξής: 1) οι CAKUT εμφανίζονται, κάποιες φορές, με οικογενή εμφάνιση, 2) μονογονιδιακά ποντίκια – πειραματόζωα παρουσιάζουν, κάποιες φορές, φαινοτύπους CAKUT, 3) ανθρώπινα μονογονιδιακά σύνδρομα περιλαμβάνουν, κάποιες φορές, φαινοτύπους CAKUT^[7]. Πρόσφατα, αυτή η αίσθηση επιβεβαιώθηκε από την ανακάλυψη περισσότερων από 20 γονιδίων, των οποίων οι μεταλλάξεις προκαλούν την εμφάνιση CAKUT στους ανθρώπους^[7]. Μέχρι τότε, μόνο ελάχιστα γονίδια, των οποίων οι μεταλλάξεις διαπιστωμένα προκαλούν την εμφάνιση CAKUT, είχαν ταυτοποιηθεί, τα περισσότερα εκ των οποίων συμμετείχαν σε οικογενείς (familial) συνδρομικές περιπτώσεις, όπως το HNF1β (νεφρικές κύστες και διαβητικό σύνδρομο), το PAX2 (νεφρική υποπλασία και σύνδρομο Renal-Coloboma) και το EYA1 (σύνδρομο Branchio-Oto-Renal). Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 749 ασθενών από 650 οικογένειες με CAKUT, η οποία εστίαζε στη συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων σε 17 γονίδια, τα οποία επιβεβαιωμένα προκαλούν CAKUT, έδειξε πως μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων ήταν παρούσες στο 6% αυτών των οικογενειών, με αυτές των γονιδίων SALL1, HNF1β και PAX2 να είναι οι συνηθέστερες^[10]. Ευρήματα επιπρόσθετων ερευνών υποδεικνύουν πως οι CAKUT μπορούν να προέλθουν από τις μεταλλάξεις μίας πλειάδας διαφορετικών γονιδίων, με το κάθε γονίδιο να αντιπροσωπεύει μία μονογονιδιακή υπολειπόμενη ή επικρατούσα αιτία πρόκλησης CAKUT (πίνακας 4)^[7]. Είναι πιθανόν, ακόμα περισσότερα γονίδια να ταυτοποιηθούν στο άμεσο μέλλον.

Η πρώτη μονογονιδιακή μετάλλαξη, η οποία ταυτοποιήθηκε ήδη από το 1995, ως αιτία πρόκλησης CAKUT, αφορούσε το γονίδιο PAX2 και ήταν μία έλλειψη βάσης που προκαλούσε μία πλαισιοτροποποιητική αλλαγή (frameshift mutation)^[6]. Ανιχνεύτηκε σε οικογένεια με νεφρική υποπλασία, ΚΟΠ και κολόβωμα οπτικού νεύρου^[6]. Το γονίδιο PAX2 παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη των νεφρών και οι μεταλλάξεις του (περισσότερες από 55) μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορους φαινοτύπους μη συνδρομικών CAKUT.

Το δεύτερο γονίδιο που ταυτοποιήθηκε, σε περίπτωση μετάλλαξής του, ως αιτία πρόκλησης CAKUT, ήταν ο μεταγραφικός παράγοντας HNF1β, ο οποίος συμμετέχει στην εμβρυογένεση του συκωτιού και του παγκρέατος και εκφράζεται στον αγωγό Wolffian από τα πρώιμα κιάλας στάδια της νεφρογένεσης^[6]. Αρχικά ανιχνεύτηκε ως ετερόζυγη μετάλλαξη σε δύο αδέρφια με πειραματικές νεφρικές κύστες και

διαβήτη και στη συνέχεια και σε άλλους ασθενείς που παρουσίαζαν μη συνδρομικές CAKUT^[6]. Ενδιαφέρον εύρημα ήταν το γεγονός πως έλλειμμα (deletion) στην περιοχή 17q12 (η οποία περιλαμβάνει το HNF1β) έχει ως αποτέλεσμα τον κλινικό συνδυασμό αυτισμού-σχιζοφρένειας με CAKUT^[6]. Επίσης, μεταλλάξεις του μεταγραφικού παράγοντα HNF1β μπορούν να αναστείλουν την έκφραση του γονιδίου PKHD1 και συνεισφέρουν στη δημιουργία νεφρικών κυστών σε άτομα που παρουσιάζουν διαβήτη τύπου MODY5 και διάφορες συγγενείς κυστικές ανωμαλίες των νεφρών^[6]. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε έναν πληθυσμό 377 μη συγγενών ανθρώπων, οι οποίοι παρουσίαζαν μία ποικιλομορφία φαινοτύπων (πλειοκυστικός δυσπλαστικός νεφρός, νεφρική υποπλασία, νεφρική αγενεσία, νεφρική δυσπλασία, κλπ.), εντόπισε ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου HNF1β σε 75 περιπτώσεις, από τις οποίες 42 αφορούσαν έλλειμμα ολόκληρου του γονιδίου, μία αφορούσε έλλειμμα ενός εξονίου και 32 αφορούσαν μικρές μεταλλάξεις^[20].

Πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει πως οι μεταλλάξεις των δύο γονιδίων, PAX2 και HNF1β, μπορούν να εξηγήσουν το 15% των περιπτώσεων CAKUT^{[6],[21]}. Για αυτό το λόγο, τα δύο γονίδια αποτελούν και τα συνηθέστερα γονίδια ελέγχου για διαγνωστικούς σκοπούς. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PAX2 συνδέονται κυρίως με την εμφάνιση νεφρικής υποπλασίας ή/και δυσπλασίας, ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου HNF1β συνδέονται κυρίως με την εμφάνιση πειραματικών κύστεων στους νεφρούς^[21].

Έως τώρα, η παράλληλη ανάλυση πολλαπλών γονιδίων με τη χρήση μεθόδων ανάλυσης DNA νέας γενιάς (next generation sequencing – NGS) σε ασθενείς με CAKUT, έχει δείξει πως ποσοστό μικρότερο από 10% των ασθενών που εμφανίζουν μη συνδρομικές μορφές CAKUT, φέρουν παραλλαγές σε 20 γονίδια (gene variants) με μη επαρκή δεδομένα, όμως, σχετικά με τη πιθανή συμμετοχή αυτών στην πρόκληση CAKUT^[6].

Όλα τα ευρήματα των γενετικών ερευνών υπονοούν πως η πλειοψηφία των αιτιών εμφάνισης CAKUT παραμένουν ακόμα άγνωστες, ενώ η λίστα νέων παραλλαγών διαφόρων γονιδίων, οι οποίες απαιτούν λειτουργικό χαρακτηρισμό (functional characterization), αυξάνεται, περιλαμβάνοντας παραλλαγές σε γονίδια όπως τα FRAS1, FREM2, GRIP1, TRAP1 και ITGA8, στα οποία υπολειπόμενες μεταλλάξεις (recessive mutations) έχουν ήδη χαρακτηριστεί στο παρελθόν, παρέχοντας ενδείξεις πως οι CAKUT μπορούν, τουλάχιστον σε κάποιες περιπτώσεις, να είναι αυτοσωμικές υπολειπόμενες ασθένειες^{[6], [18]}.

Γονίδια Roundabout (ROBO) και SLIT

Ένας ενδιαφέρον συνδυασμός γονιδίων, των οποίων οι μεταλλάξεις φαίνεται να ενοχοποιούνται για την πρόκληση CAKUT είναι τα γονίδια ROBO2 και SLIT2.

Single gene causes of human isolated CAKUT and syndromes with a predominant CAKUT phenotype

Gene Symbol	Renal Phenotype	Extra-Renal Phenotype	Human Disease [OMIM#]
A. DOMINANT CAKUT			
<i>BMP4</i>	Renal hypodysplasia	Cleft lip, microphthalmia	Microphthalmia, syndromic 6 [*607932] Orofacial cleft 11 [*600625]
<i>EYA1</i>	Multicystic dysplastic kidney, renal aplasia	Deafness, ear malformations, branchial cysts	Anterior segment anomalies with or without cataract 113650 Branchiootic syndrome 1 [*602588] Branchiootorenal syndrome 1, with or without cataracts [*113650] Otofaciocervical syndrome [*166780]
<i>GATA3</i>	Renal dysplasia	Hypoparathyroidism, heart defects, immune deficiency, deafness	Hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia [*146255]
<i>HNF1B</i>	Renal hypodysplasia, single kidney, horseshoe kidney	Diabetes mellitus (MODY5) Hyperuricemia, Hypomagnesaemia, elevated LFT	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent [*125853] Renal cysts and diabetes syndrome [*137920]
<i>KAL1</i> ^a	Renal agenesis	Micropenis, bilateral cryptorchidism, anosmia	Hypogonadotropic hypogonadism 1 with or without anosmia (Kallmann syndrome 1) [*308700]
<i>PAX2</i>	Vesicoureteral reflux, renal hypoplasia	Optic nerve colobomas, hearing loss	Papillorenal syndrome [*120330] Renal hypoplasia, isolated [*191830]
<i>RET</i>	Renal agenesis	See OMIM# in the next column	Central hypoventilation syndrome, congenital [*209880] Medullary thyroid carcinoma [*155240] Multiple endocrine neoplasia IIA [*171400] Multiple endocrine neoplasia IIB [*162300] Pheochromocytoma [*171300] Renal agenesis [*191830]
<i>ROBO2</i>	VUR, ureterovesical junction defects	None	Vesicoureteral reflux 2 [*610878]
<i>SALL1</i>	Renal hypodysplasia, renal agenesis	Limb, ear, anal abnormalities	Townes-Brocks syndrome [*107480]
<i>SIX1</i>	Renal hypodysplasia, VUR	Deafness, ear defects, branchial cysts	Branchiootic syndrome 3 [*608389] Deafness, autosomal dominant 23 [*605192]
<i>SIX2</i>	Renal hypodysplasia	None	-
<i>SIX5</i>	Renal hypodysplasia, VUR	Deafness, ear defects, branchial cysts	Branchiootorenal syndrome 2 [*610896]
<i>SOX17</i>	VUR, UPJO	None	Vesicoureteral reflux 3 [*613674]
<i>TNXB</i>	VUR	Joint hypermobility	Ehlers-Danlos syndrome, autosomal dominant, hypermobility type [*130020] Ehlers-Danlos syndrome, autosomal recessive, due to tenascin \times deficiency [*606408]
<i>UPK3A</i>	Renal adysplasia	Subtle facial and limb defects	Renal adysplasia [*191830]

<i>WNT4</i> ²	Renal hypodysplasia	Female-to-male sex reversal, adrenal dysplasia, lung dysplasia (SERKAL)	Mullerian aplasia and hyperandrogenism [*158330] SERKAL syndrome [*611812]
<i>CHDIL</i>	Renal hypodysplasia, VUR, UPJO	None	-
<i>DSTYK</i>	Renal hypodysplasia, UPJO	Epilepsy in 2 out of 7 affected	-
<i>MUC1</i>	Medullary cystic kidney disease type 1	-	MCKD1– Medullary cystic kidney disease type1 [#174000]
<i>UMOD</i>	Medullary cystic kidney disease type 2	Hyperuricemia	MCKD2– Medullary cystic kidney disease type2 [#603860] HNFJ2 -Hyperuricemic nephropathy, familial juvenile 2 [#6130925],[#613092]

B. RECESSIVE CAKUT

<i>ACE</i>	Absence or incomplete differentiation of proximal tubules	Pulmonary hypoplasia (Potter sequence), skull abnormalities	Renal tubular dysgenesis (RTD) [*267430]
<i>AGT</i>	Similar to <i>ACE</i>	Similar to <i>ACE</i>	Renal tubular dysgenesis (RTD) [*267430]
<i>AGTRI</i>	Similar to <i>ACE</i>	Similar to <i>ACE</i>	Renal tubular dysgenesis (RTD) [*267430]
<i>REN</i>	Similar to <i>ACE</i>	Similar to <i>ACE</i>	Renal tubular dysgenesis [*267430]
<i>FGF20</i>	Bilateral renal agenesis	None	-
<i>TRAP1</i>	VUR, renal agenesis	VACTERL association	-
<i>FRAS1</i>	Renal agenesis	Cryptophthalmos, nose ear and larynx malformations. Mental retardation and syndactyly manifest occasionally.	Fraser Syndrome [*219000]
<i>FREM2</i>	Renal agenesis	Cryptophthalmos, nose ear and larynx malformations. Mental retardation and syndactyly manifest occasionally.	Fraser Syndrome [*219000]

Πίνακας 4: Μονογονιδιακές μεταλλάξεις που προκαλούν συνδρομικές μορφές CAKUT με επικρατούντα φαινότυπο CAKUT ή μη συνδρομικές μορφές CAKUT στον άνθρωπο (Table: Vivante et al. *Pediatr. Nephrol.* 2014)

Τα γονίδια ROBO αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά στη *Drosophila*, όπου αποκαλύφθηκε ένα σύστημα καθοδήγησης των νευραξόνων, στο οποίο συμμετέχουν η εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη SLIT και ο διαμεμβρανικός υποδοχέας αυτής ROBO^[2]. Στα θηλαστικά έχουν χαρακτηριστεί τέσσερα γονίδια ROBO (ROBO1/DUTT1, ROBO2, ROBO3/RIG-1, ROBO4/magic roundabout), τα οποία εκφράζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τους νεφρούς και άλλους αναπτυσσόμενους ιστούς^[2]. Τα γονίδια αυτά δρουν ως χημειοαπωθητικά μόρια που απομακρύνουν τους νευράξονες και άλλα μεταναστευτικά κύτταρα από το σημείο που εκφράζονται τα γονίδια SLIT. Το ROBO2 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στο αδιαφοροποίητο MM, το οποίο περιβάλλει τα άκρα της αναπτυσσόμενης ΟΚ. Η πρωτεΐνη SLIT2 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στον μεσονεφρικό αγωγό.

Θεωρείται ότι η SLIT2 πρωτεΐνη και ο υποδοχέας της ROBO2 έχουν ρόλο κλειδί στην ανάπτυξη της ουρητηρικής καταβολής, καθώς συμμετέχουν στον έλεγχο της έκφρασης του παράγοντα GDNF, ο οποίος εκφράζεται στο MM^[2]. Πιο συγκεκριμένα,

περιορίζουν την έκταση έκφρασής του στο μεσонеφρικό αγωγό ώστε η OK να σχηματιστεί στο κατάλληλο σημείο αυτού και να αποφευχθούν οι πολλαπλές OK. Έχουν διατυπωθεί διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να ελέγχεται ο GDNF από το συνδυασμό ROBO2/SLIT2^[2], όπως:

A. να δρουν στα κύτταρα που εκφράζουν το GDNF ως χημειοαπωθητικό σήμα

B. να συμμετέχουν στον έλεγχο του μέσω μετα-μεταγραφικού ελέγχου των γονιδίων EYA1 ή PAX2, τα ρυθμίζουν το GDNF.

Το γονίδιο ROBO2 δεν έχει ενοχοποιηθεί για κάποια άλλη ασθένεια στον άνθρωπο, εκτός από CAKUT^[2]. Κάποιες έρευνες σε ομάδες ανθρώπων, οι οποίες εμφάνιζαν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, έδειξαν πως μεταλλάξεις στα γονίδια ROBO2 και SLIT2 αποτελούν παράγοντες παθογένειας για την πρόκληση ΚΟΠ^[2], ^[22], κάποιες άλλες έρευνες, όμως, δεν παρουσίασαν ευρήματα σύνδεσης μεταξύ των μεταλλάξεων των γονιδίων ROBO2 και μη συνδρομικής ΚΟΠ^[13]. Ποντίκια - πειραματόζωα ομόζυγα σε μηδενική μετάλλαξη του SLIT2, επιβίωσαν δύσκολα και εμφάνισαν συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού, όπως μεγαουρητήρα, πολλαπλούς ουρητήρες και δυσπλαστικούς νεφρούς, οι οποίες προήλθαν από τις πολλαπλές OK. Τα γονίδια SLIT2 σηματοδοτούν μέσω των υποδοχέων ROBO και πιο συγκεκριμένα στα σπονδυλωτά μέσω των ROBO1 και ROBO2. Ποντίκια - πειραματόζωα ομόζυγα σε μηδενική μετάλλαξη του ROBO1 δεν παρουσίασαν ανωμαλίες στην ανάπτυξη των νεφρών, ενώ με απενεργοποίηση του ROBO2 εμφάνισαν αντίστοιχο, αλλά ηπιότερο, φαινότυπο με τα SLIT2^[2].

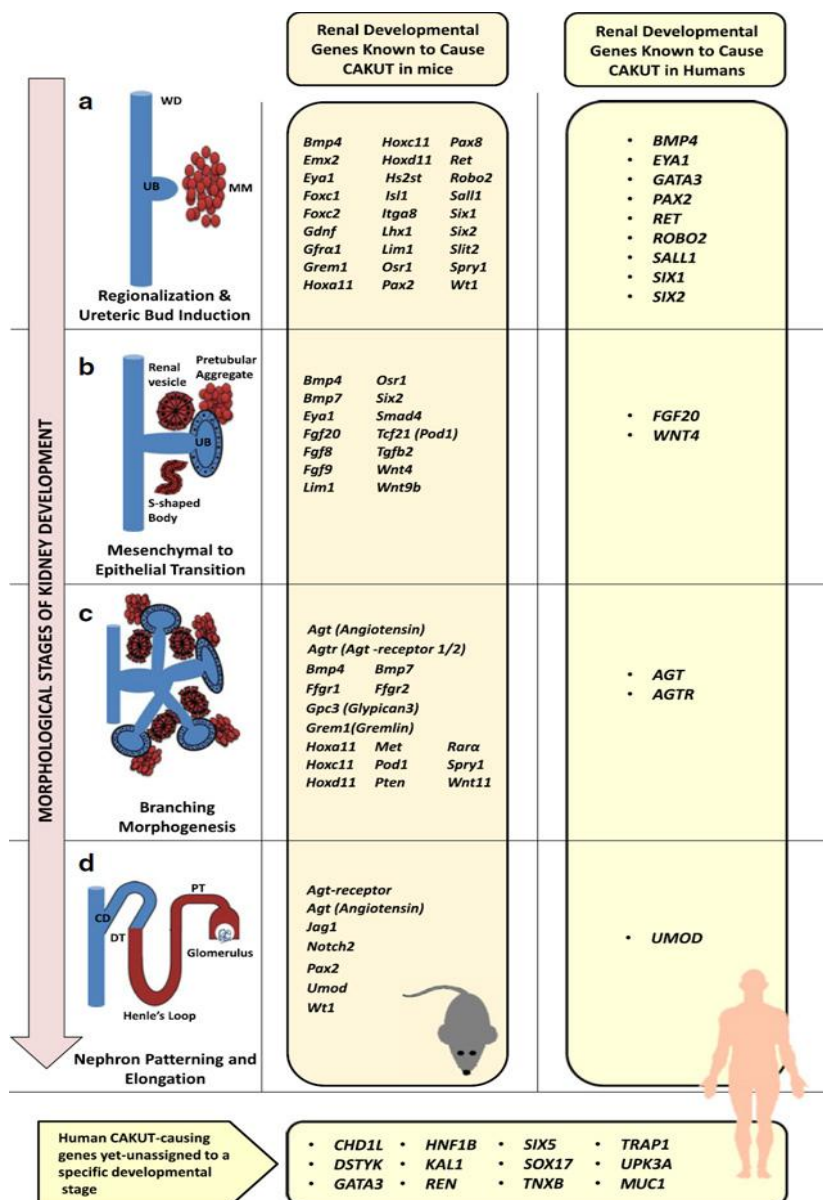
Συμπερασματικά, η ομόζυγη έλλειψη, είτε του ROBO2, είτε του SLIT2 σε μύες, προκαλεί πολλαπλές ουρητηρικές καταβολές, οι οποίες οδηγούν σε πολλαπλούς νεφρούς και ουρητήρες. Σε περιπτώσεις ετεροζυγωτίας, το ROBO2 εμφανίζει πιο ήπιο φαινότυπο με διατεταμένους ουρητήρες που εισχωρούν πλευρικά στην ουροδόχο κύστη πιο πολύ από το φυσιολογικό^[2].

3.2.1 Μονογονιδιακές μεταλλάξεις ανά στάδιο νεφρικής ανάπτυξης

Η αντίληψη της γενετικής βάσης των ανθρώπινων CAKUT προϋποθέτει τη σύνδεσή της με τα στάδια της νεφρικής ανάπτυξης (βλέπε παράγραφο 2.3.1). Ο υποβόσκων μοριακός έλεγχος κάθε σταδίου διέπεται από ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων και σηματοδοτικών μονοπατιών, τα οποία ενορχηστρώνουν αυτή την περίπλοκη διαδικασία (βλέπε παράγραφο 2.4). Φυσιολογική και επόμενη ήταν, λοιπόν, η περαιτέρω αναζήτηση αιτιών πρόκλησης CAKUT μεταξύ των γονιδίων που συμμετέχουν στα στάδια εξέλιξης της νεφρικής ανάπτυξης (εικόνα 22).

Εδώ και πολλά χρόνια, τα μοντέλα βασιζόμενα σε ποντίκια αποτελούν ένα βασικό εργαλείο για την κατανόηση της μοριακής βάσης της νεφρογένεσης, με πολλά από αυτά να αναπαριστούν ανθρώπινους παθολογικούς φαινοτύπους. Για παράδειγμα,

στα ποντίκια έχουν περιγραφεί οι ακόλουθες μονογονιδιακές μεταλλάξεις – αιτίες εμφάνισης CAKUT: μεταλλάξεις των RET και GDNF κατά το στάδιο ανάπτυξης της OK, μεταλλάξεις του WNT4 κατά το στάδιο της μετατροπής του MM σε επιθήλιο και μεταλλάξεις του AGTR2 κατά το στάδιο της διακλαδιζόμενης μορφογένεσης^[7].



Εικόνα 22: Γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις προκαλούν CAKUT ανά στάδιο νεφρικής ανάπτυξης σε ποντίκια και ανθρώπους (Image: Vivante et al. *Pediatr. Nephrol.* 2014)

Κλασικές μελέτες έχουν υπογραμμίσει τη σημασία της θέσης της OK όσον αφορά την ανάπτυξη CAKUT και έχουν οδηγήσει στην υπόθεση πως η ακριβής θέση του μεσонеφρικού αγωγού από την οποία η OK αρχίζει και αναπτύσσεται, είναι πρωτίστης σπουδαιότητας για την κατοπινή φυσιολογική ανάπτυξη του ουροποιητικού συστήματος^[7]. Αυτή η υπόθεση δημιουργήθηκε ως επακόλουθο ανατομικής ανάλυσης νεφρών, η οποία έδειξε πως οι σοβαρότερες περιπτώσεις

νεφρικής υποπλασίας και δυσπλασίας συνδέονται στενά με τη λανθασμένη θέση της επιθηλιακής προεξοχής κατά το πρώτο στάδιο ανάπτυξης της ΟΚ^[7]. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται, εν μέρει, από το γεγονός πως πολλά γονίδια που συμμετέχουν στα πρώτα στάδια ανάπτυξης της ΟΚ, μπορούν πράγματι να οδηγήσουν, σε περίπτωση μετάλλαξής τους, σε CAKUT.

Τα γονίδια RET και GDNF συμμετέχουν στα σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία ενεργοποιούνται κατά το στάδιο ανάπτυξης της ΟΚ (βλέπε παράγραφο 2.4). Αρχικά, φάνηκε πως μεταλλάξεις του γονιδίου RET προκαλούν το σύνδρομο MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) και την ασθένεια Hirschsprung στον άνθρωπο^[7]. Στη συνέχεια, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 33 θνησιγενή έμβρυα, τα οποία παρουσίαζαν ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία ή σοβαρή νεφρική δυσπλασία, εντοπίστηκαν μεταλλάξεις του γονιδίου RET σε εννέα περιπτώσεις^[23]. Η ίδια έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα πως αυτές οι μεταλλάξεις επηρέαζαν την ενεργοποίηση του γονιδίου RET, είτε με παντελή απουσία της φωσφορυλίωσης αυτού, είτε με μερική ενεργοποίησή του, με αποτέλεσμα να συνεισφέρουν σημαντικά στην ανώμαλη ανάπτυξη των νεφρών^[23]. Επίσης, σε αυτή την έρευνα εντοπίστηκε και μία μετάλλαξη του γονιδίου GDNF σε ένα έμβρυο με ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία, το οποίο, όμως, παρουσίαζε και δύο μεταλλάξεις του γονιδίου RET^[23]. Επιπροσθέτως, ο ρόλος του γονιδίου RET ως γονίδιο πρόκλησης CAKUT ενισχύεται από περιπτώσεις ασθενών με ασθένεια Hirschsprung, οι οποίοι εμφάνιζαν παράλληλα και ασυμπτωματικές (silent) ατέλειες στο ουροποιητικό σύστημα^[7]. Ακόμα, όμως, δεν έχει αποσαφηνιστεί αν οι μεταλλάξεις του γονιδίου RET αποτελούν μία συχνή, ή μη, αιτία για την πρόκληση CAKUT^[7]. Από την άλλη πλευρά, δεν έχει αποδειχτεί ακόμα πως οι μεταλλάξεις του γονιδίου GDNF σε ασθενείς με CAKUT, είναι αυτές που όντως ευθύνονται για την εμφάνιση των CAKUT^{[7], [23]}.

Τα γονίδια PAX2, EYA1 και SALL1 αποτελούν ρυθμιστικούς παράγοντες του σηματοδοτικού μονοπατιού GDNF - RET, το οποίο είναι κρίσιμης σημασίας για τη φυσιολογική ανάπτυξη της ΟΚ (βλέπε παράγραφο 2.4). Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων διαπιστωμένα προκαλούν CAKUT, είτε ως μεμονωμένες ασθένειες, είτε ως μέρος ευρύτερων συνδρόμων. Το ίδιο ισχύει και για τα γονίδια BMP4 και RET, τα οποία εμπλέκονται στο ίδιο σηματοδοτικό μονοπάτι^{[6], [7]}. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 250 ασθενών παιδικής ηλικίας με νεφρική υποπλασία - δυσπλασία, ανίχνευσε τρεις διαφορετικές μεταλλάξεις του γονιδίου BMP4 σε πέντε ασθενείς^[24].

Οι WNT πρωτεΐνες, όπως οι WNT9b και WNT4, παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στο στάδιο μετατροπής του μεσονεφρικού μεσεγχύματος σε επιθήλιο (βλέπε παράγραφο 2.4). Το WNT σηματοδοτικό μονοπάτι ρυθμίζεται εν μέρει από το γονίδιο SIX2. Μεταλλάξεις στα γονίδια SIX2 και WNT4 έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με CAKUT^{[24], [26]}. Τα γονίδια FGF-8, FGF-9 και FGF-20, τα οποία αποτελούν μέλη της οικογένειας των αυξητικών παραγόντων FGFs (fibroblast growth factors),

συνδέονται επίσης με περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν CAKUT. Μάλιστα, μετάλλαξη του γονιδίου FGF-20 συνδέθηκε με τρεις περιπτώσεις ασθενών που παρουσίασαν αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία^[7].

Στο στάδιο της διακλαδιζόμενης μορφογένεσης, ένας από τους παράγοντες που ρυθμίζουν τη διαδικασία, είναι η Angiotensin 2. Η Angiotensin 2 ενεργοποιεί και τους δύο υποδοχείς AGTR1 (angiotensin II receptor type 1) και AGTR2 (angiotensin II receptor type 2) ώστε να δοθεί το έναυσμα της διακλάδωσης της OK. Επιπροσθέτως, είναι απαραίτητη για την επιμήκυνση του αποχετευτικού συστήματος. Συνεπώς, μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν συστατικά του RAS (renin – angiotensin system), όπως τα γονίδια AGT, REN (Renin), ACE (Angiotensin-converting enzyme) και AGTR1, έχουν συσχετιστεί, σε ανθρώπους, με την εμφάνιση σοβαρού φαινοτύπου CAKUT δυσγενεσίας νεφρικών σωληναρίων^[6]. Αυτή η σπάνια εμβρυακή αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή χαρακτηρίζεται από πολύ πρόωμη επιμένουσα ανουρία, η οποία οδηγεί σε ολιγοϋδράμνιο και σε Potter sequence και δευτερευόντως στην απουσία ή ημιτελή διαφοροποίηση των εγγύς σωληναρίων^[7]. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια, η αποσιώπηση των AGTR2 και AGT προκάλεσε την εμφάνιση CAKUT, ενώ η αποσιώπηση των ACE και REN, όχι. Αυτά τα πειράματα απεικονίζουν την ανακολουθία που μπορεί να υπάρξει μεταξύ των πειραματικών μοντέλων σε ποντίκια και των ανθρώπινων ασθενειών.

Αν και ένα μεγάλο μέρος της έρευνας έχει επικεντρωθεί στα αρχικά στάδια της νεφρικής ανάπτυξης, τα οποία παρουσιάστηκαν παραπάνω, πολύ λιγότερα στοιχεία υπάρχουν για τους γενετικούς παράγοντες που συμμετέχουν στα τελικά στάδια, όπως είναι το στάδιο της σπειραματογένεσης. Πράγματι, το μόνο ανθρώπινο γονίδιο, του οποίου οι μεταλλάξεις πιθανόν να προκαλούν την εμφάνιση μίας ποικιλίας νεφρικών συνδρόμων με φαινότυπο CAKUT (βλέπε πίνακα 3) και μπορεί να ανήκει στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανάπτυξης, είναι το Uromodulin (UMOD)^[6],^[7]. Εν τούτοις, μία έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 96 ασθενών με CAKUT, δεν εντόπισε κάποια μετάλλαξη του γονιδίου UMOD^[11]. Αυτό μπορεί να σημαίνει πως είτε πως το συγκεκριμένο γονίδιο δεν αποτελεί μία συχνή αιτία πρόκλησης CAKUT, είτε οι ανωμαλίες που του αποδίδονται, οφείλονται στην πραγματικότητα σε μεταλλάξεις άλλων γονιδίων, με κύριο υποψήφιο το HNF1β^[11]. Το τελευταίο συμμετέχει στο ίδιο μονοπάτι με το UMOD και μάλιστα αποτελεί τον μεταγραφικό παράγοντα που ενεργοποιεί τη μεταγραφή του UMOD^[11].

Πέραν των ήδη προαναφερόμενων γονιδίων, τα οποία συνδέονται με συγκεκριμένα στάδια της νεφρικής εξέλιξης, υπάρχουν και κάποια άλλα γονίδια, των οποίων οι μεταλλάξεις εξακριβωμένα προκαλούν CAKUT, που δεν μπορούν ακόμα να συνδεθούν με κάποιο συγκεκριμένο στάδιο. Τα κυριότερα εξ αυτών είναι το HNF1β (βλέπε παράγραφο 4.2) και το DSTYK. Μελέτη που έγινε σε επτά μέλη οικογένειας που εμφάνιζαν CAKUT, εντόπισε την ίδια μετάλλαξη του γονιδίου DSTYK και στα

επτά μέλη^{[7], [25]}. Στην ίδια μελέτη, επιπρόσθετες μεταλλάξεις του ίδιου γονιδίου ανιχνεύθηκαν σε 7 από τους 311 (2,3%) μη συσχετιζόμενους μεταξύ τους ασθενείς με CAKUT^{[7], [25]}.

3.3 Γενωμική αστάθεια ως αιτία CAKUT

Παρά την ταυτοποίηση εκατοντάδων υποψήφιων γονιδίων, οι CAKUT δεν μπορούν να αποδοθούν σε κάποια μονογονιδιακή μετάλλαξη σε ποσοστό που ξεπερνά το 80% των περιπτώσεων^[8]. Αυτό σημαίνει πως υπάρχουν και άλλοι παράγοντες, γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί, οι οποίοι συνεισφέρουν στην εμφάνιση των CAKUT.

Μία νέα και ελπιδοφόρα προσέγγιση στη γενετική των CAKUT είναι η ανάλυση των παραλλαγών αριθμού αντιγράφων (Copy Number Variants – CNVs) της αλληλουχίας του DNA. Οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων είναι ελλείμματα, αντικαταστάσεις ή διπλασιασμοί περιοχών χρωμοσωμάτων που έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της γονιδιακής δοσολογίας (gene dosage). Η ανάπτυξη των ανθρώπινων νεφρών και ουροποιητικού συστήματος είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στη γονιδιακή δοσολογία και οι δομικές γενωμικές βλάβες αναγνωρίζονται ως ένας συνεχώς αυξανόμενης σημασίας παράγοντας πρόκλησης CAKUT.

Μελέτη που έγινε σε τρεις ομάδες ασθενών με νεφρική υποπλασία-δυσπλασία, συνολικού αριθμού 522 ατόμων, με σκοπό την ταυτοποίηση σπάνιων (συχνότητα < 1%) και μεγάλων (μέγεθος > 100kb) CNVs, εντόπισε 34 γνωστές και 38 νέες τέτοιες παραλλαγές σε 87 περιπτώσεις ασθενών^[27]. Οι δύο πιο συνηθισμένες παραλλαγές ήταν ελλείμματα στη χρωμοσωμική περιοχή 17q12 στη θέση του γονιδίου HNF1β και στη χρωμοσωμική περιοχή 22q11.2 στη θέση του συνδρόμου DiGeorge (DGS). Ενδιαφέρον εύρημα αυτής της μελέτης ήταν το γεγονός πως το 90% των CNVs που εντοπίστηκαν, προδιαθέτουν σε αναπτυξιακή καθυστέρηση ή νευροψυχιατρικές διαταραχές^[27]. Σε άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 155 έμβρυα με καλά ορισμένες αναπτυξιακές παθολογίες σε περιοχές του γονιδιώματος, οι οποίες προδιαθέτουν επαναλαμβανόμενες αναδιατάξεις αλληλουχίας βάσεων, επίσης, ανιχνεύθηκε περίπτωση ελλείμματος στην περιοχή του χρωμοσώματος 17q12, σε έμβρυο με πλειοκυστικό δυσπλαστικό νεφρό, ΑΠΟΥΣ και ατρησία δεξιού ουρητήρα^[28]. Μία άλλη μελέτη που διερεύνησε το ρόλο των σπάνιων CNVs σε 80 ασθενείς με μονήρη λειτουργικό νεφρό, εξακρίβωσε σπάνιες γνωστές ή νέες γενωμικές διαταραχές σε 11 περιπτώσεις, ταυτοποίησε πέντε υψηλής σημασίας υποκείμενους γενετικούς μηχανισμούς πίσω από τις CNVs και πρότεινε δύο γονίδια, τα DLG1 και KIF12, ως υποψήφια γονίδια πρόκλησης CAKUT στον άνθρωπο^[29].

Οι CNVs εμπλουτίζονται σημαντικά τόσο στις συνδρομικές, όσο και στις μη συνδρομικές μορφές CAKUT. Νεότερη έρευνα εντόπισε 45 CNVs σε 37 διακριτές περιοχές της αλληλουχίας DNA, οι οποίες συνδέονται με την εμφάνιση CAKUT,

γεγονός που αποδεικνύει τη γενετική πολυπλοκότητα που τις προκαλεί^[8]. Έξι περιοχές ταυτοποιήθηκαν, σε αυτή την έρευνα, ως επίκεντρο των CNVs: 1q21, 4p16.1 - p16.3, 16p11.2, 16p13.11, 17q12 και 22q11.2^[8]. Παρόλο που οι μελέτες αυτές είναι εντυπωσιακές από άποψη μεγέθους δειγμάτων και ευρημάτων, μόνο ένα μικρό μέρος των περιπτώσεων CAKUT (ποικίλλει ανάλογα με την έρευνα από 4% μέχρι 16%^{[6], [8]}) οφείλεται στις CNVs, γεγονός που ενισχύει την άποψη ύπαρξης και άλλων παραγόντων που συνεισφέρουν στην εμφάνιση CAKUT.

3.4 Περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες ως αιτίες CAKUT

Αν και έχει εντοπιστεί πλήθος μονογονιδιακών μεταλλάξεων, καθώς και αλλαγών αριθμού αντιγράφων του γενωμικού υλικού, οι οποίες ευθύνονται ή πιθανόν να ευθύνονται για την εμφάνιση CAKUT, το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων εμφάνισης αυτών των συγγενών ανωμαλιών δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά βάσει γενετικών αιτιών^{[6], [8]}. Έτσι, η προσοχή έχει στραφεί και σε άλλους παράγοντες, οι οποίοι πιθανότατα επηρεάζουν την ανάπτυξη του ουροποιητικού συστήματος και ευθύνονται, είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με τους γενετικούς παράγοντες, για την εμφάνιση CAKUT. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι περιβαλλοντικοί και οι επιγενετικοί παράγοντες.

3.4.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες ως αιτία CAKUT

Περίπου 50% των εγκυμοσύνων θεωρούνται μη σχεδιαζόμενες. Έτσι, πολλές γυναίκες πιθανότατα δεν αντιλαμβάνονται πως είναι έγκυοι, με αποτέλεσμα την έκθεση του εμβρύου σε τερατογόνα και διάφορες τοξικές ουσίες που υπάρχουν στο περιβάλλον τους. Παρόλο που τα περισσότερα όργανα σχηματίζονται μεταξύ της 4^{ης} και της 8^{ης} εβδομάδας της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ο σχηματισμός των νεφρών συνεχίζεται μέχρι και την 36^η εβδομάδα (αύξηση αριθμού νεφρώνων). Αυτή η μακρύτερη περίοδος έκθεσης σε ένα πιθανότατα τοξικό περιβάλλον έχει περιπλέξει τις επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν αποπειραθεί να ταυτοποιήσουν παράγοντες κινδύνου (risk factors) για εμφάνιση CAKUT. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου και οι φαινότυποι CAKUT με τους οποίους συνδέονται^[8].

Ο μητρικός υποσιτισμός και η ανεπάρκεια τροφοδοσίας του εμβρύου μέσω του μητρικού πλακούντα (uteroplacental insufficiency) συνδέονται με τον πρόωρο τοκετό και τη γέννηση βρεφών με χαμηλό βάρος. Σε μία μικρή μελέτη νεογέννητων, τα οποία πέθαναν εντός δύο εβδομάδων από τη γέννησή τους, όσα νεογέννητα είχαν βάρος <2,5kg, βρέθηκαν να έχουν σημαντικά μικρότερο αριθμό νεφρώνων σε σύγκριση με εκείνα που είχαν βάρος >2,5kg^[8]. Επιπλέον, ο υπερβολικά πρόωρος

τοκετός (βάρος νεογέννητου <1000gr), έδειξε να σχετίζεται με χαμηλό αριθμό νεφρώνων^[8].

Environmental Factors	CAKUT Phenotypes
Maternal diet	
Folic acid use (47)	Duplex collecting system, VUR, PUV
Low folate (46)	UPJO, renal agenesis, renal cysts
Vitamin A deficiency (43,44)	VUR, renal hypoplasia, renal dysplasia
Maternal conditions	
Maternal obesity (48)	Duplex collecting system, VUR
Maternal diabetes (40)	Wide range of CAKUT phenotypes including kidney abnormalities and outflow tract
Maternal malnutrition (38)	Low nephron number, low birth weight
Maternal substance use	
Maternal cocaine (45)	Horseshoe kidney, renal hypoplasia, renal dysplasia, duplex collecting system, VUR
Maternal alcohol (41)	Fetal alcohol syndrome, renal hypoplasia, kidney insufficiency
Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers (47)	Acute kidney injury, renal hypoplasia
<i>In vitro</i> fertilization (48)	UPJO, duplex collecting system, PUV, VUR

CAKUT, congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts; VUR, vesicoureteric reflux; PUV, posterior urethral valve; UPJO, ureteropelvic junction obstruction.

Πίνακας 5: Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για CAKUT (Table: Murugaroopathy et al. Clinical Journal of the American society of nephrology, 2020)

Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν πως ο διαβήτης της εγκύου αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για CAKUT^[8]. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του εμβρυϊκού αλκοολικού συνδρόμου (fetal alcohol syndrome), το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει και CAKUT. Εικάζεται πως η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ από πλευράς της εγκύου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη βιταμίνης Α στο έμβρυο και χαμηλό αριθμό νεφρώνων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η αιθανόλη δρα ως αναστολέας της αντίδρασης μεταβολής της βιταμίνης Α (retinol) σε ρετινοϊκό οξύ (retinoic acid), την οποία καταλύουν ένζυμα, όπως π.χ. η αλκοολική αφυδρογονάση. Το ρετινοϊκό οξύ είναι απαραίτητο στη διαδικασία της οργανογένεσης γενικότερα, αλλά και στη μετατροπή του MM σε επιθήλιο κατά τη νεφρική ανάπτυξη, ειδικότερα. Επομένως μειωμένα ποσότητα αυτού εγκυμονεί κινδύνους στην ορθή δημιουργία του ουροποιητικού συστήματος και προκαλεί την εμφάνιση CAKUT. Σχετικές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία^[8]. Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου είναι η χρήση κοκαΐνης από πλευράς της εγκύου, με μία σχετική μελέτη να αναφέρει ένα ποσοστό 14% εμφάνισης CAKUT σε έμβρυα εκτεθειμένα σε κοκαΐνη^[8]. Η έλλειψη φυλλικού οξέος (folate) της εγκύου, είτε εξαιτίας της διατροφής της, είτε εξαιτίας φαρμακευτικής αγωγής που ακολουθεί, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για

CAKUT^[8]. Το φυλλικό οξύ είναι μία μικρό-θρεπτική ουσία, η οποία είναι απαραίτητη για τη σύνθεση και τη μεθυλίωση του DNA κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, η οποία ελέγχει τη γονιδιακή έκφραση. Η μεθυλίωση του DNA και η τροποποίηση των ιστονών αποτελούν μηχανισμούς θεμελιώδους σημασίας, οι οποίοι ρυθμίζουν το αν η δομή της χρωματίνης θα είναι «ανοικτή» ή «κλειστή», κάτι που με τη σειρά του ρυθμίζει την ενεργοποίηση ή αποσιώπηση ενός γονιδίου (βλέπε παράγραφο 4.4.2). Άλλες φαρμακευτικές αγωγές που συνδέονται με την εμφάνιση CAKUT περιλαμβάνουν τη λήψη αναστολέων του angiotensin-converting enzyme (ACE) και angiotensin receptor blockers από πλευράς της εγκύου, ειδικότερα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης^[8].

Η γνώση των περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε CAKUT είναι περιορισμένη, καθώς μόνο λίγα μητρώα καταγραφών αναφέρονται σε CAKUT^[8]. Η βάση δεδομένων "AGORA" στην Ολλανδία, χρησιμοποίησε ερωτηματολόγια, τα οποία απεύθυνε σε γονείς νεογέννητων με CAKUT και έτσι διαπίστωσε πως ο μητρικός διαβήτης, η μητρική παχυσαρκία, η τεχνητή γονιμοποίηση και η χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος αποτελούν, όλα τους, παράγοντες κινδύνου για CAKUT^[8]. Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτοί οι παράγοντες κινδύνου οδηγούν σε CAKUT παραμένει άγνωστος, ιδιαίτερα για το φυλλικό οξύ, το οποίο φαίνεται, σε κάποιες μελέτες, να ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης CAKUT^[8]. Παρόλο που η χρήση δεδομένων που προκύπτουν από ερωτηματολόγιο υπόκειται σε σφάλματα εξαιτίας μη ακριβούς ανάκλησης πληροφοριών από τη μνήμη ή την παράλειψη λεπτομερειών, τα δεδομένα αυτά είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό υποθέσεων περί πιθανών μηχανισμών επίδρασης αυτών των παραγόντων κινδύνου στην πιθανότητα εμφάνισης CAKUT.

3.4.2 Επιγενετικοί παράγοντες ως αιτία CAKUT

Επιγενετική ονομάζεται η μελέτη των μεταβολών της γονιδιακής έκφρασης, δηλαδή των λειτουργικών μεταβολών του γονιδιώματος, χωρίς μεταβολές της αλληλουχίας του DNA, οι οποίες συνιστούν τις γενετικές μεταλλάξεις. Οι επιγενετικές μεταβολές μπορεί να είναι κληρονομούμενες ή μη κληρονομούμενες. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνονται είναι η μεθυλίωση του DNA και οι ιστονικές τροποποιήσεις.

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί οδηγούν στην αναδιοργάνωση της δομής (ανοικτή ή κλειστή) της χρωματίνης που καταλύεται από τους παράγοντες αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης (chromatin remodeling factors) και οδηγεί στην αποσυμπύκνωση ή συμπύκνωσή της με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή την αποσιώπηση της γονιδιακής έκφρασης. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί ρυθμίζονται επίσης από τα μη κωδικά RNAs (ncRNAs) όπως είναι τα siRNAs και miRNAs, τα οποία επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση επιτρέποντας ή παρεμποδίζοντας την πρόσβαση συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων στους υποκινητές ή/και ενισχυτές γονιδίων.

Μεθυλίωση του DNA

Η μεθυλίωση του DNA συνίσταται στη μεθυλίωση καταλοίπων κυτοσίνης με την προσθήκη μιας μεθυλομάδας στον άνθρακα 5 του δακτυλίου της αζωτούχου βάσεως, σχηματίζοντας 5-μεθυλοκυτοσίνη. Η μεθυλίωση των κυτοσίνων πραγματοποιείται αποκλειστικά στις κυτοσίνες των δινουκλεοτιδίων CpG που εντοπίζονται ως συναθροίσεις σε νησίδια CpG μήκους > 200 bp^[12]. Η μεθυλίωση του DNA είναι συμμετρική ώστε να διατηρείται κατά την κυτταρική διαίρεση. Καταλύεται από τις de novo μεθυλοτρανσφεράσες DNMT3A και DNMT3B. Η μεθυλομάδα προεξέχει προς τη μεγάλη αύλακα της διπλής έλικας του DNA και μπορεί να προσελκύσει πρωτεϊνικά συμπλέγματα, τα οποία τροποποιούν μετα-μεταφραστικά τις ιστόνες. Τα συμπλέγματα αυτά συμπυκνώνουν τη χρωματίνη και αποσιωπούν γονίδια ή εκτοπίζουν μεταγραφικούς παράγοντες που δεσμεύονται στο DNA. Περιοχές πλούσιες σε CpG υπάρχουν στους υποκινητές περίπου του 60% των ανθρώπινων γονιδίων που μεταγράφονται^[1]. Αυτές οι νησίδες CpG συνήθως δεν είναι μεθυλιωμένες. Μεθυλίωση του DNA παρατηρείται κυρίως στα κεντρομερή, τα τελομερή, σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες και μη κωδικές αλληλουχίες μεσοδιαστήματος^[12]. Η υπερμεθυλίωση του DNA οδηγεί σε καταστολή της γονιδιακής έκφρασης και απώλεια λειτουργικότητας, ενώ η υπομεθυλίωση του DNA προκαλεί γενωμική αστάθεια^[1].

Τροποποιήσεις Ιστονών

Οι ιστονικές τροποποιήσεις περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση, τη φωσφορυλίωση, την ακετυλίωση και την ουβικιτινίωση, οι οποίες επιφέρουν αλλαγές στη δομή της χρωματίνης. Αυτές είναι ομοιοπολικές τροποποιήσεις των αμινοξέων των N-τελικών ουρών των ιστονών. Κάποιες από αυτές τις τροποποιήσεις ενεργοποιούν τη μεταγραφή γονιδίων, ενώ άλλες καταστέλλουν την έκφραση των γονιδίων. Οι διαφορετικές μετα-μεταφραστικές ιστονικές τροποποιήσεις συσχετίζονται με διαφορετικές λειτουργίες^[12].

Η ακετυλίωση των ιστονών H2A, H2B, H3, H4 σε κατάλοιπα λυσίνης ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων, διευκολύνοντας τη στρατολόγηση και άλλων ρυθμιστών της χρωματίνης και μεταγραφικών παραγόντων^[12]. Η ουβικιτινίωση της ιστόνης H2A της λυσίνης K119 ευνοεί την αποσιώπηση της γονιδιακής έκφρασης, ενώ η ουβικιτινίωση της ιστόνης H2B της λυσίνης K120 οδηγεί σε ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων^[12]. Η φωσφορυλίωση ιστονών καταλοίπων σερίνης και θρεονίνης ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων, διευκολύνοντας τη στρατολόγηση και άλλων ρυθμιστών της χρωματίνης^[12]. Τέλος, η μεθυλίωση των ιστονών H3 και H4 καταλοίπων λυσινών και αργινινών οδηγεί είτε στη ενεργοποίηση, είτε στην καταστολή της μεταγραφής γονιδίων, ανάλογα με την ιστόνη που μεθυλιώνεται κάθε φορά^[12].

Micro-RNAs (miRNAs)

Ένα άλλο είδος επιγενετικής τροποποίησης είναι μέσω μικρών μη κωδικών μορίων RNA (ncRNAs). Αυτά τα μόρια RNA έχουν ποικίλες λειτουργίες και συμμετέχουν στη ρύθμιση της μεταγραφής, την αντιγραφή των χρωμοσωμάτων, την τροποποίηση του RNA, τη σταθερότητα και μετάφραση του mRNA και την αποδόμηση και χωροθέτηση πρωτεϊνών. Στα ncRNAs συγκαταλέγονται τα siRNAs, τα piRNAs, τα lncRNAs και τα miRNAs. Τα miRNAs είναι μικρά μόρια RNA μήκους συνήθως 19-25 νουκλεοτιδίων, τα οποία μέχρι πρότινος θεωρούταν ότι κατέστειλαν τη μετάφραση των mRNAs στόχων, αλλά αποδείχθηκε ότι ρυθμίζουν τη γενετική έκφραση μετα-μεταγραφικά, συνήθως μειώνοντας την έκφραση του mRNA. Υπολογίζεται ότι περίπου το 20-30% όλων των mRNAs στον άνθρωπο αποτελούν στόχους των miRNAs^[1]. Δεσμεύονται σε συμπληρωματικές αλληλουχίες στόχους στο mRNA στόχο. Μεταλλάξεις των μορίων αυτών πιθανόν να ευθύνονται για κάποιες CAKUT. Πιο συγκεκριμένα, knock-out ποντίκια, τα οποία στερούνται κάποιων συστατικών απαραίτητων για τη βιογένεση και τη ρύθμιση των μορίων miRNA, όπως είναι τα RNAaseIII ένζυμα DROSHA (σε συνδυασμό με το DGCR8) και DICER, παρουσιάζουν νεφρικές δυσμορφίες, οι οποίες φέρουν σε ανθρώπινες CAKUT^{[9], [15]}. Έρευνα που διεξήχθη σε πληθυσμό 1213 ασθενών από 980 οικογένειες με μη συνδρομικές CAKUT, εφάρμοσε μεθόδους ανάλυσης γονιδιώματος νέας γενιάς (NGS) σε 96 περιοχές βλαστικών βρόχων (stem-loop regions), οι οποίες κωδικοποιούνται από 73 γονίδια miRNA που συμμετέχουν στη νεφρική ανάπτυξη, ώστε να ελέγξει την υπόθεση πως μεταλλάξεις σε γονίδια miRNA, τα οποία εκφράζονται κατά τα στάδια της νεφρικής ανάπτυξης, μπορούν να προκαλέσουν CAKUT στον άνθρωπο^[9]. Σε 31 ασθενείς εντοπίστηκαν 17 διαφορετικές μονονουκλεοτιδικές παραλλαγές (variants), οι οποίες επηρεάζουν 16 διαφορετικά γονίδια miRNA. Από αυτές τις παραλλαγές, μόνο δύο πιθανόν να είναι παθογόνες, οι οποίες ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή με ΚΟΠ και σε έναν ασθενή με ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία. Αυτές οι παραλλαγές επηρεάζουν τα miRNA γονίδια MIR19B1 και MIR99A^[9]. Η έρευνα αυτή έδειξε πως η συσχέτιση των μεταλλάξεων, οι οποίες επηρεάζουν ώριμα γονίδια miRNA, με την εμφάνιση CAKUT στους ανθρώπους είναι μάλλον σπάνια. Επιπρόσθετη έρευνα εντόπισε επτά ώριμα γονίδια miRNA με πιθανό ρόλο στην πρόκληση CAKUT, με κύριο υποψήφιο το hsa-miR-144^[30].

Μεταθετά στοιχεία

Τα μεταθετά στοιχεία είναι μετρίως επαναλαμβανόμενες μοναδιαίες ακολουθίες DNA, διάσπαρτες στο γονιδίωμα, που έχουν την ιδιότητα να μετατίθενται. Μετάθεση ορίζεται η ιδιότητα ορισμένων ακολουθιών του DNA να μετακινούνται σε νέες θέσεις στο γονιδίωμα του κυττάρου προελεύσεώς τους. Τα μεταθετά στοιχεία καταλαμβάνουν περίπου το μισό γονιδίωμα στον άνθρωπο αποτελώντας περίπου το 46% και απαντώνται σε $3,2 \times 10^6$ θέσεις^[1]. Η ταξινόμησή τους βασίζεται στο μηχανισμό μετάθεσης. Διακρίνονται σε DNA τρανσποζόνια και ρετροτρανσποζόνια.

Τα μεταθετά στοιχεία έχουν την ικανότητα να αναδιατάσσουν το γονιδίωμα του κυττάρου. Η επικρατέστερη άποψη για τη σημασία της ύπαρξής τους αποδίδει σε αυτά ένα σημαντικό ρόλο ως κατευθυντών της εξέλιξης και ρυθμιστών της λειτουργίας του γονιδιώματος^[1]. Η παρουσία τους στο γονιδίωμα και η μετάθεσή τους σε νέες γενωμικές θέσεις, σε συνάρτηση με το γεγονός ότι κληρονομούνται, καθιστά τα μεταθετά τα στοιχεία έναν από τους βασικότερους παράγοντες γενωμικής αναδιάταξης, προάγοντας τη γενωμική εξέλιξη. Τα μεταθετά στοιχεία, εκτός από το ρόλο τους στη γενωμική αναδιάταξη, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε δομικές και λειτουργικές ιδιότητες του γονιδιώματος. Από δομικής άποψης, έχει προταθεί ότι η παρουσία τους στο γονιδίωμα συμβάλλει στην οργάνωση της δομής της χρωματίνης^[1]. Ενσωματώσεις μεταθετών στοιχείων σε μεταγραφικά ρυθμιστικές περιοχές, όπως εξόνια, ιντρόνια και περιοχές που ρυθμίζουν το μάτισμα, οδηγούν στη μειορρύθμιση έως και τη διακοπή της έκφρασης γονιδίων. Ακόμα, ενσωματώσεις στο 5' άκρο των γονιδίων μπορεί να προσφέρουν σε αυτά εναλλακτικούς υποκινητές που οδηγούν στην έκτοπη έκφρασή τους. Επιπλέον, τα γεγονότα ανασυνδυασμού μεταξύ μεταθετών στοιχείων μπορεί να προκαλέσουν εναλλακτικό μάτισμα εξαιτίας των νέων λειτουργικών θέσεων ματίσματος των μεταθετών στοιχείων. Επιπλέον εκφράζονται στα ανθρώπινα ωάρια και τα ωάρια των θηλαστικών και πιθανολογείται ότι οδηγούν στο 1-2% των ανασυνδυασμών που εμφανίζονται de novo στα έμβρυα και νεογνά^[1].

Επειδή το επιγενετικό περίγραμμα συνήθως διαφέρει από ιστό σε ιστό και διαμορφώνεται δυναμικά από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, η αξιολόγηση του επιγενώματος πρέπει να συμβεί όταν εμφανίζεται κάποια CAKUT κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης και να αφορά τον προσβεβλημένο εμβρυϊκό ιστό^[8]. Αυτές οι παράμετροι καθιστούν δύσκολη την άμεση αξιολόγηση του ρόλου του επιγενώματος στις CAKUT. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τη σημασία των DNA μεθυλοτρανσφερασών στη χρονική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης: τα μοντέλα ποντικών, τα οποία δεν διαθέτουν τη μεθυλοτρανσφεράση DNMT1, εμφανίζουν σοβαρές νεφρικές διαταραχές. Καθώς η χρήση των επεμβάσεων υποβοηθούμενων αναπαραγωγικών τεχνολογιών (assisted reproductive technologies – ART) γίνεται όλο και πιο συνηθισμένη, η επίδρασή τους στην επιγενετική ρύθμιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης απαιτεί εξέταση. Έχει δειχτεί πως οι επεμβάσεις ART προκαλούν ένα υψηλό επίπεδο χρωμοσωμικών ανωμαλιών, οι οποίες περιλαμβάνουν ανευπλοειδίες, χρωμοσωμικά κενά (chromosomal breaks), αναδιατάξεις που μπορούν να οδηγήσουν σε CNVs, καθώς και επιγενετικές αλλαγές^[8]. Επιπρόσθετα, εξαιτίας της χρονικής στιγμής εφαρμογής των ART, η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια μεγάλων επιγενετικών αναδιαμορφώσεων στο πρώιμο έμβρυο, ακατάλληλη ενεργοποίηση ή αποσιώπηση γονιδίων μπορεί να προκαλέσει CAKUT ή άλλες βλάβες^[8].

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σημασία του ξετυλίγματος της γενετικής βάσης των CAKUT είναι εξαιρετικής σπουδαιότητας, καθώς πολύ συχνά οι CAKUT είναι μόνο το πρώτο σύμπτωμα μίας περίπλοκης συστηματικής ασθένειας και μπορούν να εκδηλωθούν σε διαφορετικά μέλη της ίδιας οικογένειας. Ένας ακριβής γενετικός ορισμός μπορεί να διευκολύνει τον ιατρό να αναγνωρίσει άλλα μη ευδιάκριτα κλινικά συμπτώματα και να δώσει στον ασθενή και την οικογένειά του τις κατάλληλες ιατρικές συμβουλές.

Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να καθοριστούν νέες και περισσότερο ολοκληρωμένες γενετικές προσεγγίσεις, οι οποίες θα μπορούν να βοηθήσουν στη διερεύνηση της πλειοψηφίας των περιπτώσεων CAKUT.

Τα τελευταία χρόνια, η ανάλυση των CNVs γίνεται όλο και πιο ελπιδοφόρα στην γενετική έρευνα των CAKUT, από κοινού με ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον στην αστάθεια γονιδιακής δοσολογίας, επιτρέποντας την εύρεση των αιτιών πρόκλησης CAKUT και σε άλλες καταγεγραμμένες περιπτώσεις εμφάνισης αυτών.

Στο κοντινό μέλλον, η προσέγγιση μίας αναλυτικότερης κατανόησης του γενετικού υποβάθρου των CAKUT θα είναι πρωταρχικού ενδιαφέροντος. Αυτή η διαδικασία θα είναι περισσότερο εφικτή καθώς το κόστος των μεθόδων ανάλυσης DNA νέας γενιάς θα μειώνεται και οι ερευνητές θα συνεργάζονται σε διεθνές επίπεδο στη συγκέντρωση μεγαλύτερων στατιστικών ομάδων ασθενών και θα μοιράζονται τα αποτελέσματα. Ο απώτερος στόχος της γενετικής έρευνας σε αυτό το πεδίο θα είναι η επανακατηγοριοποίηση του ευρέος φάσματος των φαινοτύπων CAKUT και η διαστρωμάτωση της νεφρικής πρόγνωσης σύμφωνα με το γονότυπο. Ακόμα, μία καλύτερη κατανόηση των σηματοδοτικών μονοπατιών, τα οποία εμπλέκονται στην απορύθμιση της ανάπτυξης του ουροποιητικού συστήματος, θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη καινοτόμων προγεννητικών διαγνωστικών, καθώς και θεραπευτικών προσεγγίσεων.

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος αποτελούν ένα φάσμα αναπτυξιακών αστοχιών, οι οποίες εμφανίζονται σε 3-7 γεννήσεις ανά χιλιάδα και συνιστούν περίπου το 23% των δυσμορφιών κατά τη γέννηση. Οι CAKUT αποτελούν την αιτία στην οποία οφείλεται το 40-50% της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στον παιδικό πληθυσμό και το 7% στον ενήλικο πληθυσμό παγκοσμίως. Αυτή η ετερογενής ομάδα ασθενειών αποτελείται από πολλούς διαφορετικούς τύπους διαταραχών, από τις διάφορες μορφές νεφρικής δυσπλασίας και αγενεσίας μέχρι ποικίλες δυσμορφίες και αποφράξεις στους ουρητήρες.

Χάρη σε μακροχρόνια και ενδελεχή έρευνα, έχει διαπιστωθεί πως οι CAKUT οφείλονται σε μία πλειάδα παραγόντων, πολύ διαφορετικής προέλευσης μεταξύ τους, η διαταραχή των οποίων προκαλεί την εμφάνιση αυτών των ανωμαλιών. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι κλασικοί γενετικοί παράγοντες, δηλαδή γονίδια και μεταλλάξεις τους, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, αλλά και επιγενετικοί παράγοντες. Οι τελευταίοι συνιστούν σε λειτουργικές παραλλαγές της γονιδιακής έκφρασης, χωρίς μεταβολή της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Σκοπός της μεταπτυχιακής εργασίας είναι η παρουσίαση και ανάλυση όλων των καθιερωμένων ή υποψηφίων παραγόντων που αποτελούν ή μπορούν να αποτελούν αιτίες πρόκλησης CAKUT, του τρόπου και της σημασίας επίδρασής τους στην εμφάνιση αυτών των ανωμαλιών, καθώς και των επόμενων κατευθύνσεων της αντίστοιχης έρευνας. Η εργασία στηρίζεται σε πρόσφατη βιβλιογραφία, ώστε να αποτυπώσει την τρέχουσα κατάσταση.

Το πρώτο κεφάλαιο της εργασίας περιλαμβάνει τη συνοπτική παρουσίαση της διαδικασίας οργανογένεσης των νεφρών και του υπολοίπου ουροποιητικού συστήματος με ιδιαίτερη μνεία στα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια της νεφρικής ανάπτυξης. Οι παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν την εμφάνιση των CAKUT, επηρεάζουν την ανάπτυξη του ουροποιητικού συστήματος (πολλές φορές και άλλων συστημάτων), είτε μέσω επίδρασης με παραμέτρους που εμπλέκονται στα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της νεφρικής ανάπτυξης, είτε αποτελώντας οι ίδιοι μέρος αυτών των μονοπατιών. Επομένως, η πλήρης κατανόηση, αυτών των συνδέσεων και αλληλεπιδράσεων, προϋποθέτει την παρουσίαση της νεφρογένεσης πριν την παρουσίαση και την ανάλυση των παραγόντων πρόκλησης CAKUT.

Το δεύτερο κεφάλαιο της εργασίας αποτελεί μία παρουσίαση των ποικίλων μορφών CAKUT. Αποτυπώνεται κάθε ασθένεια με περιγραφή του φαινοτύπου της, της συχνότητας εμφάνισής της, καθώς και των μεθόδων διάγνωσης και αντιμετώπισής της. Η σύνδεση κάθε μίας από αυτές τις ασθένειες με κάποια / κάποιες αιτίες πρόκλησής τους γίνεται στο επόμενο κεφάλαιο.

Το τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας εστιάζει στην παρουσίαση και ανάλυση των διάφορων ομάδων αιτιών πρόκλησης CAKUT, με αναφορά σε κάθε μεμονωμένο παράγοντα της κάθε ομάδας που πιθανόν να ενοχοποιείται για την εμφάνιση αυτών των ανωμαλιών. Γεγονός είναι πως παρά την έρευνα που έχει προηγηθεί σε αυτό το πεδίο, η διεθνής επιστημονική κοινότητα δεν έχει ομόφωνη άποψη ούτε για τη σημασία, ούτε για τη συχνότητα με τις οποίες σχετίζονται οι περισσότεροι εξ αυτών των παραγόντων με την πρόκληση CAKUT. Επιπλέον, μόνο ένα μικρό ποσοστό των καταγεγραμμένων περιπτώσεων CAKUT έχει οριστικά και αδιαμφισβήτητα αποδοθεί σε συγκεκριμένες αιτίες πρόκλησης, με την πλειοψηφία των περιπτώσεων να μην έχει εξακριβωθεί ακόμα που οφείλονται.

Εν τέλει, διαπιστώνεται πως ο δρόμος για την ταυτοποίηση, την κατανόηση και τη σύνδεση κάθε γενεσιουργού αιτίας πρόκλησης CAKUT με κάποια ή κάποιες από αυτές τις ανωμαλίες, είναι μακρύς ακόμα, με πολλή περισσότερη έρευνα να απαιτείται για την αποσαφήνιση των περισσότερων περιπτώσεων. Όμως, η επίτευξη αυτού του στόχου θα οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση των σηματοδοτικών μονοπατιών, τα οποία εμπλέκονται στην απορύθμιση της ανάπτυξης του ουροποιητικού συστήματος, και θα οδηγήσει στην ανάπτυξη καινοτόμων προγεννητικών διαγνωστικών, καθώς και θεραπευτικών προσεγγίσεων.

6. SUMMARY

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract cover a wide range of structural malformations which are present in 3 to 7 out of 1.000 births, accounting for 23% of birth defects. CAKUT represent the cause of 40-50% of pediatric and 7% of adult end-stage renal disease worldwide. This heterogeneous group of anomalies includes many different forms of defects that range from renal dysplasia and renal agenesis to various malformations and obstructions of the ureters.

Thanks to long-term and comprehensive research, it is confirmed that CAKUT are the result of many factors, some of which many times do not have anything in common; abnormalities in these cases can cause those defects. These factors can be conventional genetic factors, which are mainly genes and their mutations, as well as various environmental and epigenetic causes. The latter of them involve changes that affect gene activity and expression without alterations in the DNA sequence.

The goal of this post-graduate study is the presentation and analysis of all established or candidate causes that lead or might lead to CAKUT: the way that they affect the manifestation of those defects, their importance in conjunction with the direction and perspective of future research. This study is based on recent references and material in order to describe the current state of play.

The first chapter of the study consists of a short introduction in the developmental process of the kidney and urinary tract, including a special analysis of the signaling pathways that are activated during the various phases of this developmental process. The CAKUT-causing factors determine the development of the kidney and urinary tract (as well as of other systems), either by affecting one or more parameters that take part in the signaling pathways, or by being part of these pathways themselves. As a result, the understanding of the connection that exists between those factors and the signaling pathways requires the presentation and analysis of nephrogenesis prior to the one of the CAKUT-causing factors.

The second chapter of the study includes the presentation of various forms of CAKUT. For each individual CAKUT, there is a description of the phenotype, the frequency of its occurrence and the methods of identifying and possibly rectifying the disease. In the next chapter, it will be described the connection between each of these anomalies with one or more possible causes.

The third and final chapter of the study focuses on the presentation and analysis of the various CAKUT causes, often by specific reference to each individual factor that might be a candidate for the occurrence of these anomalies. It is a fact that despite all the previous studies that have been conducted in that field, the international scientific community does not share a common opinion about neither the impact, nor the frequency of most of these factors in relevance to CAKUT occurrence.

Furthermore, only a small percentage of the recorded CAKUT cases have been attributed to specific causes and confirmed beyond any doubt, whereas the causes of the majority of them have yet to be identified.

In a nutshell, it seems that the road to identifying, understanding and connecting each candidate factor of causing a CAKUT with one or more of these anomalies is still a long one. More research is required to clarify most of the aforementioned cases. However, achieving this goal will lead to a better understanding of the signaling pathways that regulate the development of the kidney and urinary tract and the way that the latter is affected by the defects of the former. This understanding will ultimately lead to innovative methods of prenatal prognosis and targeted therapeutic approaches.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Μητσιώνη Άρτεμις, «Μελέτη γονιδίων που εμπλέκονται στις συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού (CAKUT)», Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2012
- [2] Πετρίδη Σταυρούλα, «Ανάλυση μεταλλάξεων του γονιδίου *ROBO2* σε ασθενείς με συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος», Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, 2011
- [3] Κατσανίδης Δημήτριος, «Πολυμορφισμός του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ο ρόλος του στην ανάπτυξη των συγγενών διαμαρτιών του ουροποιητικού», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή, 2009
- [4] Ντόλατζας Θ, «Συνοπτική Παιδοχειρουργική», Αθήνα: Γ. Β. Παρισιάνος, 2005
- [5] Γαρδίκης Στέφανος, «Αρχές παιδοχειρουργικής και παιδοουρολογίας», Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, ΣΕΑΒ, 2015
- [6] Valentina P. Capone, William Morello, Francesca Taroni, Giovanni Montini, “Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: The current state of play”, *International Journal of Molecular Sciences*, 2017 April; 18(4): 796
- [7] Asaf Vivante, Stefan Kohl, Daw-Yang Hwang, Gabriel C Dworschak, Friedhelm Hildebrandt, “Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans”, *Pediatric Nephrology*, 2014 April; 29(4): 695-704
- [8] Vasikar Murugapopathy and Indra R. Gupta, “A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT)”, *Clinical Journal of the American society of nephrology*, 2020 May 7; 15(5): 723-731
- [9] Kohl Stefan, Chen Jing, Vivante Asaf, Hwang Daw-Yang, Shril Shirlee, Dworschak Gabriel, Van der Ven Amelie, Sanna-Cherchi Simone, Bauer Stuart, Lee Richard, et al, “Targeted sequencing of 96 renal developmental microRNAs in 1213 individuals from 980 families with congenital anomalies of the kidney and urinary tract”, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2016 August; 31(8): 1280-1283
- [10] Hwang Daw-Yang, Dworschak Gabriel, Kohl Stefan, Saisawat Pawaree, Vivante Asaf, Hilger Alina, Reutter Heiko, Soliman Neveen, Bodganovic Radovan, Kehinde Elijah, et al, “Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract”, *Kidney International*, 2014 June; 85(6): 1429-1433
- [11] Wolf Matthias, Hoskins Beth, Beck Bodo, Hoppe Bernd, Tasic Velibor, Otto Edgar, Hildebrandt Friedhelm, “Mutation analysis of the *Uromodulin* gene in 96

individuals with urinary tract anomalies (CAKUT)”, *Pediatric Nephrology*, 2009 January; 24(1): 55-60

[12] Cooper M. Geoffrey, «*Το κύτταρο – Μια μοριακή προσέγγιση*», Ακαδημαϊκές εκδόσεις Ι. Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο.Ε., Αλεξανδρούπολη, 2021

[13] Mitsioni Artemis, Siomou Ekaterini, Bouba Ioanna, Petridi Stavroula, Siamopoulou Antigoni, Georgiou Ioannis, “*ROBO2 gene variants in children with primary nonsyndromic vesicoureteral reflux with or without renal hypoplasia/dysplasia*”, *Pediatric Research*, 2016 March; 80: 72-76

[14] Siomou Ekaterini, Mitsioni Artemis, Giapros Vasileios, Bouba Ioanna, Noutsopoulos Dimitrios, Georgiou Ioannis, “*Copy-number variation analysis in familial nonsyndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract: evidence for the causative role of a transposable element-associated genomic rearrangement*”, *Molecular Medicine Reports*, 2017 June; 15(6): 3631-3636

[15] Li Sisi & Patel Dinshaw, “*Drosha and Dicer: Slicers cut from the same cloth*”, *Cell Research*, 2016 April; 26: 511-512

[16] Ruf Rainer, Xu Pin-Xian, Silvius Derek, Otto Edgar, Beekmann Frank, Muerb Ulla, Kumar Shrawan, Neuhaus Thomas, et al, “*SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes*”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2004 May 25; 101(21): 8090-8095

[17] Turnpenny Peter & Ellard Sian, “*Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management*”, *European Journal of Human Genetics*, 2012 March; 20(3): 251-257

[18] Kohl Stefan, Hwang Daw-Yang, Dworschak Gabriel, Hilger Alina, Saisawat Pawaree, Vivante Asaf, et al, “*Mild recessive mutations in six Fraser Syndrome related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract*”, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2014 September; 25(9): 1917-1922

[19] Hoskins Bethan, Cramer Carl, Silvius Derek, Zou Dan, Raymond Richard, Orten Dana, Kimberling William, et al, “*Transcription Factor SIX5 is mutated in patients with Branchio-Oto-Renal syndrome*”, *American Journal of Human Genetics*, 2007 April; 80(4): 800-804

[20] Heidet Laurence, Decramer Stephane, Pawtowski Audrey, Moriniere Vincent, Bandin Flavio, Knebelmann Bertrand, et al, “*Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases*”, *Clinical Journal of the American society of nephrology*, 2010 June; 5(6): 1079-1090

[21] Madariaga Leire, Moriniere Vincent, Jeanpierre Cecile, Bouvier Raymonde, Loget Philippe, Martinovic Jelena, Dechelotte Pierre, et al, “*Severe prenatal renal anomalies associated with mutations in HNF1B or PAX2 genes*”, *Clinical Journal of the American society of nephrology*, 2013 July 3; 8(7): 1179-1187

- [22] Lu Weining, Van Eerde Albertien, Fan Xueping, Quintero-Rivera Fabiola, Kulkarni Shashikant, Ferguson Heather, Kim Hyung-Goo, Fan Yanli, Xi Qiongchao, Li Qing-gang, et al, "*Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of Vesicoureteral Reflux*", American Journal of Human Genetics, 2007 April; 80(4): 616-632
- [23] Skinner Michael, Safford Shawn, Reeves Justin, Jackson Margaret, Freerman Alex, "*Renal aplasia in humans is associated with RET mutations*", American Journal of Human Genetics, 2008 February 8; 82(2): 344-351
- [24] Weber Stefanie, Taylor Jaclyn, Winyard Paul, Baker Kari, Sullivan-Brown Jessica, Schild Raphael, Knuppel Tanja, Zurowska Aleksandra, et al, "*SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development*", Journal of the American Society of Nephrology, 2008 May; 19(5): 891-903
- [25] Sanna-Cherchi Simone, Sampogna Rosemary, Papeta Natalia, Burgess Katelyn, Nees Shannon, Perry Brittany, Choi Murim, Bodria Monica, et al, "*Mutations in DSTYK and dominant urinary tract malformations*", New England Journal of Medicine, 2013; 369: 621-629
- [26] Vivante Asaf, Mark-Danieli Michal, Davidovits Miriam, Harari-Steiberg Orit, Omer Dorit, Gnatek Yehudit, Cleper Roxana, et al, "*Renal Hypodysplasia associates with a WNT4 variant that causes aberrant canonical WNT signaling*", Journal of the American Society of Nephrology, 2013 March 29; 24(4): 550-558
- [27] Sanna-Cherchi Simone, Kiryluk Krzysztof, Burgess Katelyn, Bodria Monica, Sampson Matthew, Hadley Dexter, Nees Shannon, Verbitsky Miguel, et al, "*Copy Number disorders are a common cause of congenital kidney malformations*", American Journal of Human Genetics, 2012 December 7; 91(6): 987-997
- [28] Mefford Heather, Clauin Severine, Sharp Andrew, Moller Rikke, Ullmann Reinhard, Kapur Raj, Pinkel Dan, et al, "*Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes and epilepsy*", American Journal of Human Genetics, 2007 November; 81(5): 1057-1069
- [29] Westland Rik, Verbitsky Miguel, Vukojevic Katarina, Perry Brittany, Fasel David, Zwijnenburg Petra, Bokenkamp Arend, Gille Johan, et al, "*Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney*", Kidney International, 2015 December; 88(6): 1402-1410
- [30] Jovanovic Ivan, Zivkovic Maja, Kostic Mirjana, Krstic Zoran, Djuric Tamara, Kolic Ivana, Alavantic Dragan, Stankovic Aleksandra, "Transcriptome-wide based identification of miRs in congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in children: the significant upregulation of tissue miR-144 expression", Journal of Translational Medicine, 2016 June 30; 3:193