

ADPKD的表观遗传调控、炎症和甲基化的分子机制

李林斌, 宋光鲁*

新疆医科大学第一附属医院泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月8日; 录用日期: 2023年10月31日; 发布日期: 2023年11月7日

摘要

常染色体显性多囊肾病(ADPKD)是一种由PKD1和PKD2基因突变引起的遗传性疾病,其特征是肾脏中多个囊肿的进行性生长,最终导致终末期肾病(ESKD),需要肾脏替代治疗。研究表明,疾病的进展是多种因素共同作用的结果。因此,了解分子机制将有助于制定ADPKD治疗的精确治疗策略。表观遗传调节、间质炎症和细胞调控死亡的作用最近成为ADPKD研究的热点。不同的表观遗传调节因子表达与囊肿进展有关的炎症标志物,在囊肿生长之前就可检测到。此外,在人类和PKD动物模型中,炎症细胞(如巨噬细胞和T细胞)的浸润与囊肿生长和肾功能恶化有关。然而,在ADPKD中,细胞死亡是否促进或延迟囊肿生长还没有达成共识。因此,有必要研究PKD基因突变、表观基因组、炎症和细胞死亡之间的交互关系,以理解为什么患者的遗传性PKD基因突变可能导致这些过程的失调,从而增加肾囊肿的进展。

关键词

ADPKD, 表观遗传学, 修饰, 炎症, DNA甲基化

The Molecular Mechanisms of Epigenetic Regulation, Inflammation, and Methylation in ADPKD

Linbin Li, Guanglu Song*

Department of Urology Surgery, Xinjiang Medical University Affiliated First Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 8th, 2023; accepted: Oct. 31st, 2023; published: Nov. 7th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 李林斌, 宋光鲁. ADPKD 的表观遗传调控、炎症和甲基化的分子机制[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17315-17321. DOI: 10.12677/acm.2023.13112426

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a genetic disease caused by mutations in the PKD1 and PKD2 genes, characterized by the progressive growth of multiple cysts in the kidney, ultimately leading to end-stage kidney disease (ESKD) and requiring renal replacement therapy. Research has shown that the progression of diseases is the result of multiple factors working together. Therefore, understanding the molecular mechanisms will help develop precise treatment strategies for ADPKD. The role of epigenetic regulation, interstitial inflammation, and cell death regulation has recently become a hot topic in ADPKD research. Inflammatory markers related to the expression of different epigenetic regulatory factors and cyst progression can be detected before cyst growth. In addition, in human and PKD animal models, the infiltration of inflammatory cells (such as macrophages and T cells) is associated with cyst growth and deterioration of renal function. However, there is no consensus on whether cell death promotes or delays cyst growth in ADPKD. Therefore, it is necessary to study the interaction between PKD gene mutations, epigenomes, inflammation, and cell death in order to understand why genetic PKD gene mutations in patients may lead to dysregulation of these processes, thereby increasing the progression of renal cysts.

Keywords

ADPKD, Epigenetics, Modification, Inflammation, DNA Methylation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

常染色体显性多囊肾病(ADPKD)是最常见的肾脏遗传疾病, 分别由编码跨膜蛋白多囊蛋白 1 (PC1) 和多囊蛋白 2 (PC2)的 PKD1 和 PKD2 基因突变引起。这种疾病的特点是肾脏内充满液体的囊肿的形成和增大, 其肾外并发症包括其他上皮器官的囊肿形成, 比如肝脏和胰腺。高血压、血尿和尿路感染会使 ADPKD 患者病情进展, 最终发展为肾功能不全和终末期肾病(ESKD), 需要透析或肾移植。迄今为止, 只有一种食品和药物管理局(FDA)批准的药物托伐普坦(Tolvaptan)治疗 ADPKD。然而, 长期使用 Tolvaptan 会引起口渴、多尿和肝损伤等副作用[1]。因此, 迫切需要开发出更有效、更安全的治疗方法。

PKD1 和 PKD2 基因的突变与 ADPKD 的发生相关。遗传性 PKD 基因突变的个体在 30 岁时可检测到肾囊肿。平均而言, PKD1 基因突变导致 ESKD 的时间为 54 年, 而 PKD2 基因突变导致 ESKD 的时间为 74 年。ADPKD 的一个显著特征是表型的变异性, 疾病的严重程度、ESKD 的发病和肾外表现在患者之间, 甚至在同一家族成员之间都有很大的差异。

首先, 表观遗传学被宽泛地定义为一种不影响 DNA 序列而可逆地影响基因表达的基因组机制。表观遗传调控被认为是解释疾病变性的潜在机制, 包括 ADPKD [2]; Bowden 等人从 Pkd1 动物模型和 ADPKD 患者中发现了肾脏中表观遗传修饰因子的异常上调[3]。此外, 在临床前研究中发现, 抑制特定的表观遗传因素可以减少囊肿生长并改善肾功能, 加强突出遗传机制的作用。表观遗传机制在 ADPKD 中的作用。其次, 在囊液中发现炎性因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和巨噬细胞迁移抑制因子可影响 ADPKD 的进展。例如, 通过减少巨噬细胞抑制或减少炎症, 已被证明可以减少囊肿负担并改善肾功能, 在临床前 PKD 动

物模型中也显示出对囊肿负担和疾病进展的有益作用[4]。通过 ADPKD 肾脏的微阵列分析也发现了与免疫和炎症反应有关的基因上调[5], 囊性病变患者体内 T 细胞(适应性免疫的组成部分)的增加与疾病严重程度相关。特别是 CD8⁺T 细胞已被证明可抑制 ADPKD 疾病进展。这些研究支持炎症反应、先天性和适应性免疫系统参与了 ADPKD 的发病, 并提示免疫治疗, 如 T 细胞的再激活, 可能是一种新的治疗策略。

2. 表观遗传调控在 ADPKD 中的作用及机制

表观遗传的改变最终影响关键信号通路, 最近有人提出影响 ADPKD 的表观遗传机制包括但不限于 DNA 甲基化和组蛋白修饰, 通过转录因子调控 DNA 的可及性, 从而控制基因表达[6]。表观遗传机制在细胞生长和分化过程中发挥作用, 随着细胞成熟, 这些表观遗传产生修饰改变以适应细胞的改变。这些修饰, 包括任何致病的表观遗传变化, 都可能被遗传[7]。除了调节染色质状态, 已知组蛋白修饰剂通过翻译后修饰改变基因的表达和蛋白质功能[8]。表观遗传调控改变 ADPKD 基因表达和蛋白质功能的证据越来越多。

2.1. DNA 甲基化和 ADPKD

DNA 甲基化是一种关键的表观遗传学机制, 通过添加 DNA 甲基转移酶(DNMTs)介导的化学甲基群来控制基因的抑制和表达。DNMT1 作为维持性甲基转移酶, 在 DNA 复制过程中主要与半甲基化的 DNA 结合, 负责细胞周期 S 期 DNA 甲基化模式的准确复制, 而从头甲基化则优先由 DNMT3a 和 DNMT3b 介导。整个基因组和特定位点的 DNA 甲基化可以通过序列特异性的方式对整个基因组进行量化, 从而生成甲基化图谱, 也可以在自由循环 DNA 或单细胞中进行量化。

DNA 甲基化通常出现在胞嘧啶 - 鸟苷二核苷酸(CpGs)处, 其中甲基被添加到胞嘧啶的第 5 个碳上, 形成 5-甲基胞嘧啶。

大约 10% 的人类基因组含有 CpG 位点。在哺乳动物基因组中, 大约 75% 的 CpG 位点的 DNA 被甲基化, 主要是异色区域。

被称为 CpG 岛的成组 CpG 群通常位于人类基因的启动子或增强子区域附近。

基因启动子内的甲基化通常被认为是基因的抑制因子, 通过降低转录因子的结合能力。甲基化抑制转录因子的一种机制是染色质重塑, 因为甲基化和组蛋白修饰之间存在表观遗传串扰[9]。然而, 与启动子甲基化相比, 基因体内 CpGs 的甲基化有时会引起争议, 而启动子甲基化通常会导致基因表达的增加或持续。在几乎一半的人类基因中, 只有约 2% 的 DNA 区域被严格保护不发生甲基化, 并且与转录起始位点相关。可能的机制已被提出: 甲基化区域包含负责选择性剪接的基因组元件, 在低甲基化时包含干扰宿主基因表达的转录因子, 或从胚胎阶段形成的残留基因组印记。此外, 一些研究表明, 基因体的高甲基化可以沉默基因表达, 尤其是在高表达基因中。

2.2. 组蛋白修饰与 ADPKD

组蛋白的几种修饰类型包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化。组蛋白 n 末端氨基酸如赖氨酸、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸的修饰是由特定的酶催化的。组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HATs)催化的组蛋白乙酰化反应导致基因转录活跃, 而组蛋白去乙酰化酶(histone deacetyltransferase, HDACs)催化的去乙酰化反应导致基因转录水平降低。组蛋白甲基化由组蛋白甲基转移酶(hmt)调控, 导致基因转录的激活或抑制, 这取决于组蛋白尾部的靶向氨基酸残基和或添加的甲基组的数量(单甲基化、二甲基化或三甲基化)。组蛋白去甲基化酶可以催化组蛋白尾部的甲基去除。在 ADPKD 中, 越来越多的证据表明, 在囊性肾脏中, 参与组蛋白乙酰化/去乙酰化和甲基化/去甲基化的酶失调。这些研究提示

HDACs 在 ADPKD 中调控囊肿发生的作用。随后的研究进一步发现, HDAC 抑制剂的治疗可降低 PKD 突变体的囊肿生长。在另一项研究中, HDAC 类 I 和 II 脱乙酰酶抑制剂 trichostatin (TSA), HDAC 抑制剂类, 丙戊酸, 被发现能有效减少 Pkd2 突变斑马鱼变形体中的囊肿形成、体弯曲和侧度[9]。丙戊酸还能减少 Pkd1 小鼠模型中的囊肿生长。HDAC6 在 Pkd1 突变小鼠细胞中上调, 并被发现激活与囊肿生长相关的因子, 如表皮生长因子受体 1 (EGFR)。用 tubacin 抑制 HDAC6 通过阻止内质网 Ca^{2+} 外泄来减弱囊肿生长并改善肾功能[10]。此外, III 类 HDACSIRT1 在 Pkd1 突变小鼠细胞和肾脏中也上调, 以促进囊肿生长, 而 SIRT1 特异性抑制剂 EX-527 可减少 Pkd1 小鼠模型中的囊肿生长[11]。原发性纤毛是囊性肾脏疾病发病的关键细胞器, 几乎出现在所有真核细胞上[12]。纤毛是一种基于微管的细胞器, 起机械和化学传感器的作用。纤毛膜上表达的信号受体介导细胞外感觉信号, 在细胞内产生反应[12]。

多囊素-1 (PC1)和多囊素-2 (PC2)定位于纤毛, PC2 作为 Ca^{2+} 离子通道发挥作用[13] [14]。此外, 纤毛相关基因突变或纤毛消融会导致囊性肾病[15]。HDACs 除了在 ADPKD 中调节细胞增殖相关信号通路外, 还调节初级纤毛结构。据报道, HDAC6 通过去乙酰化 α -微管蛋白来调节初级纤毛的分解, 随后的研究表明, 用 tubacin 抑制 HDAC6 可以防止初级纤毛的吸收。III 类 HDACSIRT2 也被发现可以调节初级纤毛的拆卸, 而烟酰胺对 SIRT2 的抑制可以阻止这一过程[16]。

此外, 研究发现抑制 SIRT2 可以减少 Pkd1 小鼠肾脏中的囊肿生长[17]。由于 HDAC6 和 SIRT2 在 ADPKD 中增加, 这些研究表明, HDAC6 和 SIRT2 参与了 ADPKD 中纤毛依赖的信号通路以调控囊肿生成。总之, 这些研究表明, HDACs 通过调控 pkd 介导和纤毛依赖的信号通路参与 ADPKD 的发病。

越来越多的证据表明, HDACs 是 PKD 基因和或参与囊肿发生的信号通路的重要调控因子。首先, 有人提出多囊蛋白信号通路激活 p53, 而 p53 又与 HDACs 合作控制 PKD1 基因表达。研究发现肿瘤抑制蛋白/转录因子 p53 是 PKD1 的负调控因子, 抑制 HDAC 活性使 PKD1 启动子过度敏感。其次, HDAC5 被确定为肾上皮细胞中 pkd1 依赖的流体应力传感的一个靶点。

2.3. 组蛋白甲基转移酶与 ADPKD

组蛋白甲基化是由组蛋白甲基转移酶(hmt)介导的, 这是一种直接修饰表观基因组的表观遗传修饰因子[17]。hmt 有两个家族, 它们对精氨酸和赖氨酸残基具有特异性[18]。在 PKD 中, 它们位于表观遗传介质的上游, 而表观遗传介质是它们的直接靶标或其表观遗传修饰的下游靶标; 同时, 它们是表观遗传调节剂的下游, 影响表观遗传调节剂的活性及其介导的表观遗传状态[19]。据报道, 一些介质和调节剂与囊性表型的发生和加速进展密切相关。

它们在富含组蛋白残基的 PKD 基因 n 端尾部形成共价修饰, 通过相互作用排列共同构建组蛋白密码。

SMYD2 是一个 SET 和 MYND (髓 - 神经 - 聋)结构域蛋白。它作为赖氨酸甲基转移酶, 通过多种信号通路调控 ADPKD 中的囊肿生长。首先, SMYD2 作为 Pkd1 突变的下游中介, 并在 JAK/STAT 信号通路中激活磷酸化的 STAT3, 通过赖氨酸在 K685 位点的甲基化, 激活 STAT3 作为囊肿生长的正调控因子 [20] [21]。它还可以通过在赖氨酸 310 和部分赖氨酸 221 位点甲基化 NF- κ B 亚基和 p65, 导致其磷酸化和激活, 促进囊性肾上皮细胞的增殖和生存。

此外, SMYD2 可以通过形成两个正反馈回路: SMYD2/IL-6/STAT3/SMYD2 和 SMYD2/TNF- α /NF- κ B/SMYD2 整合囊肿发育中的表观遗传调控和肾炎症。此外, 它还能增加 p53 的甲基化, 防止 p53 依赖的囊性肾上皮细胞凋亡。在 PKD 小鼠模型中, 双条件敲除 Pkd1 和 Smyd2 基因可以延迟肾囊肿的生长并保留肾功能。

具体来说, 抑制 Smyd2 可以延缓疾病进展, 这表明它是 ADPKD 的一个新的治疗靶点。

进一步的研究表明, SMYD2 修饰的表观遗传组蛋白也参与了 ADPKD 细胞周期和纤毛形成的调控。

发现 SMYD2 与细胞周期蛋白依赖激酶 4 (CDK4)及其密切相关的 CDK6 共定位于原发性纤毛的基底体。CDK4/6 可与 d 型细胞周期蛋白形成复合物, 驱动 G1 期静止细胞进入 DNA 合成 S 期。

CDK4/6 与 SMYD2 相互作用, 调控组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4)和赖氨酸 36 (H3K36)的甲基化, 从而促进 SMYD2 的磷酸化和酶活性; 另一方面, SMYD2 在 CDK4 和 CDK6 启动子处的组蛋白 H3K4 甲基化正调控它们的转录[22]。CDK4/6-SMYD2 信号通路通过影响纤毛组装的关键成分的甲基化来维持微管动力学的平衡: (i) 它在赖氨酸-394 位点甲基化 α -微管蛋白(TubK394me), 延缓微管的稳定性, 从而促进纤毛蛋白从高尔基体运输到纤毛基; (ii) 它还在鞭毛内转运蛋白 IFT20 的启动子处甲基化组蛋白 H3K36, 从而抑制其转录。IFT20 编码一个调控纤毛蛋白从高尔基体转运到纤毛的关键 IFT 蛋白。减少或抑制 CDK4/6-SMYD2 信号通路可选择性降低 α -微管蛋白的甲基化, 增加 IFT20 的表达, 从而提高纤毛细胞数量和纤毛长度的保真度, 这可能有助于减缓囊性肾上皮细胞的增殖和囊肿的生长[21]。

3. 炎症及免疫在 ADPKD 中的作用及机制

在过去的十年中, 炎症反应在 ADPKD 发病机制中的作用已经成为一个中心焦点[4] [21] [23]。ADPKD 患者易受外源性病原体感染, 因肾功能丧失引起多器官功能下降, 导致免疫细胞增殖和细胞因子分泌。因此, ADPKD 患者的肾脏炎症反应被认为是长期以来囊肿进展的非初始和继发性影响[24]。先天免疫系统和适应性免疫系统这两种免疫系统在许多方面都是独特的, 它们在响应内源性或外源性刺激时根据识别病原体的模式和响应时间轴进行协同动员。所有的先天和适应性免疫细胞被分为三种主要的细胞类型: 粒细胞、单核吞噬细胞和淋巴细胞。由粒细胞和单核吞噬细胞分化而来的细胞归因于先天免疫反应, 而包括 B 细胞和 T 细胞在内的淋巴细胞参与适应性免疫反应。包括嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和肥大细胞在内的粒细胞是过敏性炎症的罪魁祸首。因此, 它们在外周血中被检测到, 而在肾脏中很少被检测到[4]。

3.1. 巨噬细胞在 ADPKD 中的作用

肾巨噬细胞来源于循环单核细胞和常驻巨噬细胞。一般来说, 在发育过程中, 组织驻留的巨噬细胞来自卵黄囊和胎儿肝脏, 但在对刺激的反应中, 与互补循环单核细胞[24]。越来越多的证据支持间质巨噬细胞在人类 ADPKD 和啮齿动物囊性模型中促进囊肿生长的作用。另一项研究报道 ADPKD 患者和小鼠肾脏中富含 m2 样巨噬细胞, 在 Pkd1 突变小鼠肾脏中, 这些巨噬细胞的缺失可导致较温和的囊性表型和改善肾功能[25]。

3.2. ADPKD 发病机制中的适应性免疫反应

适应性免疫反应由 CD4⁺或 CD8⁺T 细胞和 B 细胞调节, 分别负责细胞免疫和体液免疫。先天免疫和适应性免疫的主要区别在于 TCRs 或 B 细胞受体(BCR)介导的抗原识别特异性。传统 T 细胞(TCR $\alpha\beta$), 即 T 细胞, 其组成更为复杂。T 细胞包括 Th1、Th2、CD4/CD25 调节性 T 细胞、Th17 细胞等, 均属于 CD4⁺T 细胞[25]。活化的 CD8⁺T 细胞主要是细胞毒性 T 细胞, 介导细胞直接杀伤靶细胞并释放细胞因子, 如 IFN- γ 。激活的 CD4⁺T 细胞与 CD8⁺T 细胞的功能明显不同, 这取决于具体的表型, 包括转录激活或抑制, 以及细胞因子分泌[26]。由于 ADPKD 以无菌性免疫应答为主, 不存在特异性的免疫原或病原本来激活适应性免疫细胞, 因此适应性免疫应答更可能是 ADPKD 肾脏的二次应答。有研究报道 ADPKD 中 B 细胞数量增加, 然而, B 细胞在疾病进展中的作用知之甚少。此外, 适应性免疫细胞的激活机制在很大程度上仍不清楚。有人提出, DNA 损伤反应介导的细胞在囊性肾脏中的普遍增殖, 是 ADPKD 肾脏中 T 和 B 细胞增加的原因。多囊蛋白-1 (PC1)的缺失会降低 DNA 损伤反应, 并诱导 PC1 缺陷细胞在肾脏中的增[27]。由于 PC1 和 PC2 也在淋巴细胞中表达, ADPKD 患者外周血淋巴细胞内固有的 DNA 损伤率和对 DNA 损

伤因子的易感性也增加[28]。

4. ADPKD 的表观遗传学治疗及未来展望

与基因突变不同, 表观遗传调控是一种潜在的可逆改变, 这意味着通过最佳的表观遗传治疗, 它可以恢复到正常状态, 并用作 ADPKD 的治疗。例如, 在 Pkd1 敲除小鼠模型中, 通过注射 miR-192 和 miR-194 的前体来替代高甲基化的非功能性前体来恢复降低的表达, 可以减少囊肿的大小。通过 5-氮杂胞苷抑制 DNMT 和降低 DNA 甲基化来恢复 MUPCDH 的表达, 可以调节 MUPCDH 在 HRCE 和 WT9-7PKD 细胞系中的抗增殖性能, 使其成为潜在的治疗靶点[29]。除了 DNMT, 靶向 hmt 的特异性抑制剂, 如 Smyd2 和 EZH2, 及其抑制剂延缓了 Pkd1 突变小鼠肾脏中的囊肿生长[3] [18]。表观遗传修饰酶在体内广泛的器官中发挥作用, 考虑到 PKD 表观基因组上不同区域和基因发生甲基化异常的复杂性, 旨在发掘逆转 PKD 发生改变的表观遗传治疗, 以减少不必要的副作用。

参考文献

- [1] 姚安琪, 郑艳辉. 托伐普坦治疗肾脏疾病的应用[J]. 医学信息, 2020, 33(24): 53-55, 62.
- [2] Srut, M. (2021) Ecotoxicological Epigenetics in Invertebrates: Emerging Tool for the Evaluation of Present and Past Pollution Burden. *Chemosphere*, **282**, Article ID: 131026. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131026>
- [3] Bowden, S.A., et al. (2021) Recent Discoveries in Epigenetic Modifications of Polycystic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13327. <https://doi.org/10.3390/ijms222413327>
- [4] Safi, W., et al. (2020) Macrophage Migration Inhibitory Factor Is Regulated by HIF-1 α and cAMP and Promotes Renal Cyst Cell Proliferation in a Macrophage-Independent Manner. *Journal of Molecular Medicine*, **98**, 1547-1559. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01964-1>
- [5] Chang, M.Y., et al. (2022) Effects of Suramin on Polycystic Kidney Disease in a Mouse Model of Polycystin-1 Deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 8499. <https://doi.org/10.3390/ijms23158499>
- [6] Agborbesong, E., et al. (2022) Molecular Mechanisms of Epigenetic Regulation, Inflammation, and Cell Death in ADPKD. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article ID: 922428. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.922428>
- [7] Grover, M.M. and Jenkins, T.G. (2020) Transgenerational Epigenetics: A Window into Paternal Health Influences on Offspring. *Urologic Clinics of North America*, **47**, 219-225. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.010>
- [8] Younesian, S., et al. (2022) The DNA Methylation in Neurological Diseases. *Cells*, **11**, Article 3439. <https://doi.org/10.3390/cells11213439>
- [9] Kenter, A.T., et al. (2020) Cystic Renal-Epithelial Derived Induced Pluripotent Stem Cells from Polycystic Kidney Disease Patients. *Stem Cells Translational Medicine*, **9**, 478-490. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0283>
- [10] Li, L.X., et al. (2022) Single-Cell and CellChat Resolution Identifies Collecting Duct Cell Subsets and Their Communications with Adjacent Cells in PKD Kidneys. *Cells*, **12**, Article 45. <https://doi.org/10.3390/cells12010045>
- [11] Zhou, X. and Torres, V.E. (2022) Emerging Therapies for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with a Focus on cAMP Signaling. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article ID: 981963. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.981963>
- [12] Jamadar, A., et al. (2021) The Tyrosine-Kinase Inhibitor Nintedanib Ameliorates Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 947. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04248-9>
- [13] McConnachie, D.J., Stow, J.L. and Mallett, A.J. (2021) Ciliopathies and the Kidney: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **77**, 410-419. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.08.012>
- [14] Pellegrini, H., et al. (2023) Cleavage Fragments of the C-Terminal Tail of Polycystin-1 Are Regulated by Oxidative Stress and Induce Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 105158. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105158>
- [15] Wang, Y., et al. (2023) The Diverse Effects of Pathogenic Point Mutations on Ion Channel Activity of a Gain-of-Function Polycystin-2. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 104674. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104674>
- [16] Toro, T.B., et al. (2023) Endogenous Expression of Inactive Lysine Deacetylases Reveals Deacetylation-Dependent Cellular Mechanisms. *PLOS ONE*, **18**, e0291779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291779>
- [17] Carmona, B., et al. (2023) Tubulin Post-Translational Modifications: The Elusive Roles of Acetylation. *Biology*, **12**, Article 561. <https://doi.org/10.3390/biology12040561>

-
- [18] Li, X. (2020) Epigenetics and Cell Cycle Regulation in Cystogenesis. *Cell Signal*, **68**, Article ID: 109509. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109509>
- [19] Dai, E., *et al.* (2021) Epigenetic Modulation of Antitumor Immunity for Improved Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01464-x>
- [20] Li, L.X., *et al.* (2022) Cross Talk between Lysine Methyltransferase Smyd2 and TGF- β -Smad3 Signaling Promotes Renal Fibrosis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **323**, F227-F242. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00452.2021>
- [21] Li, L.X., *et al.* (2020) Cross-Talk between CDK4/6 and SMYD2 Regulates Gene Transcription, Tubulin Methylation, and Ciliogenesis. *Science Advances*, **6**, eabb3154. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb3154>
- [22] Gao, X., Leone, G.W. and Wang, H. (2020) Cyclin D-CDK4/6 Functions in Cancer. *Advances in Cancer Research*, **148**, 147-169. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.02.002>
- [23] Swenson-Fields, K.I., *et al.* (2013) Macrophages Promote Polycystic Kidney Disease Progression. *Kidney International*, **83**, 855-864. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.446>
- [24] Zimmerman, K.A., Hopp, K. and Mrug, M. (2020) Role of Chemokines, Innate and Adaptive Immunity. *Cellular Signalling*, **73**, Article ID: 109647. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109647>
- [25] Dwivedi, N., *et al.* (2023) Myofibroblast Depletion Reduces Kidney Cyst Growth and Fibrosis in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney International*, **103**, 144-155. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.036>
- [26] Fan, Y.N., *et al.* (2023) Progress in Nanoparticle-Based Regulation of Immune Cells. *Medical Review*, **3**, 152-179. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0047>
- [27] Raphael, I., Joern, R.R. and Forsthuber, T.G. (2020) Memory CD4⁺ T Cells in Immunity and Autoimmune Diseases. *Cells*, **9**, Article 531. <https://doi.org/10.3390/cells9030531>
- [28] Zhang, J.Q.J., Saravanabavan, S. and Rangan, G.K. (2021) Effect of Reducing Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM) in Experimental Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Cells*, **10**, Article 532. <https://doi.org/10.3390/cells10030532>
- [29] Zheng, Q., *et al.* (2022) Non-Coding RNAs as Potential Biomarkers and Therapeutic Targets in Polycystic Kidney Disease. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 1006427. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1006427>