

Il Rene Policistico e l'A.I.R.P. onlus

Malattia renale policistica autosomica dominante. Nuovi approcci terapeutici “Ottimisti per diritto”

G. Stallone, B. Infante, L. Gesualdo

Dipartimento di Scienze Biomediche, Struttura Complessa Universitaria di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Foggia, Foggia



Loreto Gesualdo

Introduzione

La malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD), ereditaria monogenica, è la più comune forma di malattia cistica renale con una incidenza che varia tra 1:400 e 1:1000 nati vivi. Colpisce 500.000 persone negli Stati Uniti e da 4 a 6 milioni di persone nel mondo, rappresentando la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 7-10% dei pazienti (1, 2). Il dolore cronico, la chirurgia palliativa, l'insufficienza renale, la dialisi, il trapianto, come anche la morte, sono tutte conseguenze di questa malattia genetica che non ha ancora una terapia medica per rallentare o arrestare la sua progressione.

Pur risalendo ad almeno un secolo fa la scoperta di un organulo nella cellula epiteliale tubulare, ritenuto una semplice curiosità biologica, solo recenti studi hanno rivalutato l'importanza del cilio primario evidenziandone il ruolo chiave nella degenerazione cistica del rene.

Le cilia sono presenti nella maggior parte delle cellule del nefrone, compresa la capsula di Bowman, i tubuli prossimali, l'ansa di Henle e il dotto collettore (3), collocandosi in una posizione ideale per captare informazioni dal lume tubulare. Le cilia sono state spesso riconosciute come “sensori proiettati al di fuori della cellula”. Uno dei ruoli delle cilia potrebbe essere, quindi, la chemosensibilità delle cellule tubulari in risposta a cambiamenti chimici che avvengono nel lume tubulare. Una ipotesi

alternativa attribuisce alle cilia delle cellule tubulari un ruolo di meccanosensori in grado di percepire variazioni nel flusso di urina all'interno del lume tubulare. In cellule in coltura è stato dimostrato che la flessione del cilio aumenta la concentrazione intracellulare di Ca^{2+} . L'ingresso del calcio nella cellula è, verosimilmente, mediato dall'apertura del canale al calcio, rappresentato dal complesso Policistina-1/Policistina-2 sul ciglio primario (4, 5). Questa ipotesi è rafforzata da altri dati che indicano l'abolizione di questo flusso di Ca^{2+} in cellule in cui siano state soppresse la Policistina-1 e/o la Policistina-2 (6).

È nota, anche, una relazione tra cilio e controllo della proliferazione cellulare: la cellula non è in grado di entrare nel ciclo cellulare fino al momento del riassorbimento del cilio. In particolare, una delle proteine del trasporto intraflagellare, la proteina Tg737, è stata messa in relazione alle transizioni del ciclo cellulare in senso proliferativo o apoptotico (7).

Inoltre, è stata individuata una relazione tra Policistina-1 e controllo dell'espressione della proteina mTOR, coinvolta nella sintesi proteica e nella crescita cellulare (8, 9).

L'ADPKD è causata da mutazioni a carico dei geni PKD1 e PKD2 che rispettivamente codificano per le proteine transmembrana Policistina-1 e Policistina-2, entrambe espresse dall'epitelio tubulare renale (10-12). La Policistina-1 è un recettore di membrana capace di legare e interagire con molte proteine, carboidrati e lipidi e scatenare risposte intracellulari attraverso vie di fosforilazione. Essa è espressa prevalentemente dalle cellule



epiteliali, ma anche dalle cellule endoteliali, dalle cellule muscolari lisce dei vasi, dalle cellule muscolari striate, dagli astrociti del sistema nervoso centrale. Nell'adulto, la Policistina-1 è espressa anche nelle strutture duttali biliari da cui derivano le formazioni cistiche epatiche nel paziente con ADPKD, e nelle strutture duttali pancreatiche e della ghiandola mammaria. La Policistina-2 si pensa agisca, invece, come un canale permeabile al calcio (13).

La tecnica del "positional cloning" ha permesso, agli inizi degli anni Novanta, l'identificazione e il sequenziamento dei geni coinvolti nell'ADPKD (PKD1 e PKD2). L'85% dei casi di ADPKD presenta mutazioni per il PKD1 e, sebbene le manifestazioni cliniche nelle due forme siano sovrapponibili, i pazienti con queste mutazioni presentano i sintomi più precocemente e hanno mediamente una più rapida progressione verso l'insufficienza renale con una sopravvivenza renale più breve rispetto ai pazienti con mutazioni di PKD2 che rappresentano circa il 15% delle forme di ADPKD (14). Alcuni pazienti con le tipiche caratteristiche della ADPKD non presentano mutazioni in PKD1 o PKD2, suggerendo la possibilità di una terza forma della malattia (15), sebbene il gene proposto - PKD3 - non sia stato ancora identificato. I pazienti con mutazioni di entrambi i geni PKD1 e PKD2 (trans-eterozigoti) hanno un decorso clinico più severo dei pazienti con mutazioni di un solo gene (16).

La caratteristica principale di questa affezione è lo sviluppo di cisti renali. I pazienti presentano spesso ipertensione, ematuria, poliuria e dolore lombare e sono predisposti a ricorrenti infezioni del tratto urinario e alla calcolosi renale. In più, presentano numerosissime cisti renali, che possono raggiungere anche un diametro di 10-20 cm. Cisti clinicamente significative sono comuni anche al fegato (soprattutto nel sesso femminile), pancreas e intestino. I pazienti hanno un aumentato rischio di aneurismi aortici e difetti valvolari cardiaci (16), e alcuni hanno, rispetto alla popolazione generale, un rischio cinque volte superiore di morte improvvisa per rottura di aneurismi intracerebrali (17).

Origine delle cisti

Ipotesi genetica

Alcuni studi hanno dimostrato la natura clonale delle cisti (18). La formazione di queste è un processo che richiede due eventi successivi secondo il modello della "perdita di eterozigotità" (noto anche come "two hit hypothesis"), un processo già identificato in diverse patologie a carattere neoplastico dove sono coinvolti

geni oncosoppressori. Il primo evento è quello di natura ereditaria per cui tutte le cellule dell'organismo dell'individuo portatore presentano un allele del gene PKD1 mutato (o PKD2 nelle famiglie in cui la malattia è legata all'altro gene). Il secondo evento mutazionale, che avviene a livello somatico nelle cellule tubulari, altera la copia residua del gene PKD1 e innesca il processo di cistogenesi. È evidente che il meccanismo ipotizzato ha sorprendenti analogie sotto il profilo biologico con un processo neoplastico e, secondo tale modello, ogni cisti deriverebbe dall'incontrollata proliferazione di una singola cellula inizialmente alterata.

Recenti studi hanno suggerito meccanismi non completamente in accordo con l'ipotesi della perdita di eterozigotità o, per lo meno, ritengono che la patogenesi di ADPKD non risponda completamente solo a questo modello, ma presenti anche elementi ascrivibili a fenomeni di "dosaggio genico". In particolare, esiste una relazione tra la posizione della mutazione sul gene PKD1 e il fenotipo renale e vascolare (aneurismi cerebrali) (19). In questo senso, le mutazioni che si collocano a monte della porzione 5' nel gene PKD1, che quindi producono proteine residue maggiormente deficitarie, presentano un fenotipo renale più grave e manifestano più frequentemente le complicanze aneurismatiche cerebrali. Questo tipo di fenomeno non è stato dimostrato in PKD2 (20). Una possibile spiegazione di questo effetto consiste nell'attribuire alla policistina mutata un effetto "dominante negativo". Secondo tale principio, una proteina mutata tronca e non funzionale potrebbe, per meccanismi di omodimerizzazione, legare la proteina "wild type" e, quindi, inattivarla. Alternativamente, la proteina tronca potrebbe sequestrare un ligando e renderlo indisponibile alla proteina "wild type".

L'analisi morfologica e cellulare del tessuto renale ha dimostrato la presenza di alterazioni a livello della membrana basale e dell'endotelio tubulare. La prima fase della formazione della cisti è la dilatazione del tubulo che, nella forma autosomica dominante, colpisce gradualmente tutti i nefroni. Nella zona dilatata, a livello della membrana basale, si osserva ispessimento, slaminamento e disorganizzazione della lamina basale; ciò avviene contemporaneamente alla differenziazione delle cellule tubulari, con ritorno a un aspetto primitivo delle cellule che non sono in grado di formare strutture tubulari; tali cellule esprimono molte proteine e la loro polarità è alterata.

Ruolo dell'apoptosi

Un fine equilibrio tra proliferazione cellulare e morte cellulare programmata (apoptosi) è essenziale per la

normale crescita e differenziazione del rene e il mantenimento della normale struttura renale dopo la nascita. Questi fondamentali processi sono alterati nei reni policistici. Sia nell'ADPKD che nella malattia renale policistica autosomica recessiva, l'apoptosi è persistentemente anomala (21) e può distruggere gran parte del normale parenchima renale, permettendo così all'epitelio cistico di proliferare. L'importanza dell'apoptosi è stata messa in evidenza nei topi knockout, in cui l'inattivazione di inibitori dell'apoptosi (bcl-2 o activation protein2b[AP-2b]) causa la malattia renale cistica (22,23).

Ruolo dei fattori di crescita

Epidermal growth factor (EGF) svolge un ruolo importante nell'espansione delle cisti renali (24). Le cellule epiteliali delle cisti dei pazienti con la forma autosomica dominante e di quelle con la forma autosomica recessiva sono insolitamente sensibili allo stimolo proliferativo dell'EGF. È stato, inoltre, dimostrato, che le cisti liquide contengono concentrazioni aberranti di EGF (24). La up-regolazione e la localizzazione anomala dei recettori dell'EGF sulla superficie apicale (luminale) dell'epitelio che riveste le cisti creano un ciclo sostenuto di stimolazione autocrina-paracrina di proliferazione delle cisti (24).

Alterazione della morfogenesi

La secrezione di fluidi da parte dell'epitelio delle cisti è mediata da differenti meccanismi di trasporto tubulare: dalla Na/K-ATPasi sulla membrana basolaterale della cellula tubulare e da multipli canali/trasportatori di ioni e fluidi presenti nei siti apicali e basolaterali. Nei reni di pazienti con malattia renale policistica, la Na/K-ATPasi è localizzata in maniera anomala sulle membrane cellulari apicali dell'epitelio tubulare (25) e il cotrasportatore Na,K,2Cl mostra una distribuzione alterata sulla superficie basale dell'epitelio (25).

I pazienti affetti da malattia renale policistica presentano anomalie nella struttura della membrana basale, nella composizione della matrice interstiziale, nei livelli di metalloproteasi della matrice e loro inibitori, e nell'espressione dei recettori delle integrine (26).

L'espressione persistente delle forme fetali di Na/K/ATPasi e dei recettori per l'EGF suggerisce la presenza di un blocco nel programma di maturazione (27).

Approcci terapeutici

Le nuove proposte terapeutiche, emerse alla luce della migliore comprensione della patogenesi del rene poli-

cistico, possono essere divise concettualmente in due categorie:

- a) quelle rivolte a inibire la proliferazione dell'epitelio cistico (basate sul concetto, del rene policistico come malattia neoplastica) (oligonucleotidi anti-senso C-myc, inibitori della EGFR tirosin kinasi, inibizione delle caspasi, e inibizione di mTOR) (28-30, 9);
- b) quelle rivolte a diminuire la secrezione di fluidi nelle cisti (inibitori del trasporto del sodio, inibitori della vasopressina e dei suoi recettori V2, somatostatina) (28, 31, 32).

Di grande interesse per il suo potenziale terapeutico, è la dimostrazione che la Policistina-1, formando un complesso con la tuberina (la proteina la cui mutazione causa la sclerosi tuberosa), agisce come un inibitore endogeno dell'attività del mammalian Target of Rapamycin (mTOR) (9). Se mutato, come nell'ADPKD, tale meccanismo inibitorio viene compromesso e ciò favorirebbe lo sviluppo delle cisti.

L'inibizione dell'attività dell'mTOR arresta il ciclo cellulare in G1 e causa apoptosi. La rapamicina inibisce in maniera specifica mTOR. L'mTOR è una serin-treonin chinasi che gioca un ruolo centrale nella regolazione della proliferazione, della crescita, della differenziazione, migrazione, e sopravvivenza cellulare (33). Shillingford et al (9) suggeriscono che l'inappropriata stimolazione dell'attività di mTOR potrebbe essere un processo che sottende lo sviluppo delle cisti renali. Effettivamente, la somministrazione di rapamicina è stata capace di ridurre la formazione e la crescita di cisti in modelli sperimentali (9). Inoltre, è stato recentemente dimostrato che la rapamicina migliora anche il fenotipo cistico di un altro modello di PKD, l'Han: SPRDrat (34-37). Sebbene il difetto genico indicato in questo modello sia ancora sconosciuto, questo risultato supporta l'ipotesi che mTOR occupi un ruolo di primo piano nella regolazione delle diverse pathways che portano alla formazione delle cisti renali. Infine, in pazienti portatori di trapianto renale che assumevano la rapamicina come terapia immunosoppressiva, è stata dimostrata una riduzione del volume delle cisti epatiche, nonché dell'organo in toto, con evidente beneficio soggettivo del paziente. Questa ultima evidenza ha suggerito la possibilità concreta dell'uso di questo farmaco nella pratica clinica (37).

A tale riguardo, nell'ultimo anno, sono stati pubblicati alcuni studi sull'uso degli inibitori di mTOR, in soggetti affetti da ADPKD, con risultati contrastanti. Infatti, lo studio di Walz et al (38) che ha confrontato l'uso di everolimus (un altro inibitore di mTOR) contro placebo in 400 pazienti affetti da ADPKD con malattia renale cronica di stadio II e III e un volume renale maggiore di 1500 mL, ha dimostrato che, sebbene il farmaco in studio abbia



rallentato la crescita del volume del rene, questo favorevole risultato non si è tradotto in un pari miglioramento della funzione renale dopo due anni di trattamento. A supportare questi risultati, un altro studio di Perico et al (39), su di un numero decisamente minore di pazienti, ha dimostrato che la rapamicina (inibitore di mTOR) arresta la crescita del volume delle cisti, ma non il volume dell'organo, né ha influenza sulla funzione renale.

In contrasto con questi studi, è quello di Serra et al (40) che ha confrontato l'uso di rapamicina verso placebo in 100 pazienti affetti da ADPKD, di età compresa fra 18 e 40 anni con iniziale insufficienza renale ($GFR_{\geq 70}$ mL/min) e un volume renale di 1000 mL. I risultati di questo studio hanno dimostrato che la terapia con l'inibitore di mTOR non rallenta la crescita renale né il volume delle cisti né ha alcun effetto sulla funzione renale.

Caratteristica comune a tutti questi studi è stata l'alta percentuale di effetti collaterali, sia pure di lieve gravità, occorsi durante la terapia con il farmaco in studio.

I risultati di queste ricerche possono generare interrogativi e confusione, ma diverse e molteplici possono essere le ragioni per cui tali studi hanno portato a conclusioni diverse fra di loro. Se si volesse brevemente analizzarne le principali, si potrebbe subito notare che le popolazioni di pazienti studiate erano diverse fra di loro. Infatti, i pazienti arruolati avevano un differente grado di insufficienza renale, così come un diverso volume del rene, nonché mancavano approcci di differenziazione genetica fra i pazienti. Pertanto, diventa difficile comprendere se la riduzione del volume delle cisti è compensata da un aumento del tessuto sano renale o se la presenza di fibrosi d'organo impedisce tale crescita. Inoltre, l'attenzione rivolta alla variazione della funzione renale si è rivelata eccessivamente ottimistica. È evidente che in una malattia a lenta evoluzione, come l'ADPKD, la terapia medica non possa sortire un beneficio immediato in termini di funzione renale e, quindi, questi studi devono prevedere un follow-up decisamente più lungo di 24 mesi per poter ottenere dei risultati.

A questo punto, è doveroso porsi un interrogativo chiedendosi se questi risultati siano la fine o possano essere l'inizio di nuovi studi disegnati in modo diverso e con end-points differenti e, soprattutto, con un periodo di osservazione più lungo. Agli Autori piace considerare la seconda ipotesi, in quanto tutti gli studi di biologia molecolare, quelli preclinici, e su animali, hanno confermato la "bontà" del percorso intrapreso. Infatti, diversi sono stati i "punti di debolezza" degli studi finora condotti, forse per la troppa fretta nel voler trovare un presidio terapeutico a questa patologia per la quale attualmente non è disponibile alcun trattamento medico. A tale proposito, anche il Centro dell'Università degli Studi di Foggia è impegnato

in questa battaglia. Infatti, è in corso uno studio con l'uso della rapamicina (inibitore di mTOR) in 60 pazienti affetti da ADPKD di tipo I di età compresa fra 18 e 65 anni, con diagnosi clinica, genetica e strumentale di ADPKD tipo I e clearance della creatinina calcolata (mediante formula MDRD) compresa fra 40 e 80 mL/min. Gli obiettivi primari di questo studio, sono ovviamente quelli comuni agli altri lavori, volume del rene, delle cisti e la funzione renale. Di contro, esso si prefigge, al contrario dei precedenti, di riuscire a trovare, attraverso approcci di biologia molecolare, la dose minima efficace del farmaco, in modo da poter ridurre al minimo gli effetti collaterali e, al tempo stesso, riuscire a somministrare una quantità di farmaco che permetta di ottenere il massimo del beneficio terapeutico, personalizzando la dose nel rispetto della sicurezza del paziente. I risultati preliminari sono confortanti e rendono moderatamente ottimisti.

Tra le proposte terapeutiche rivolte a diminuire la secrezione di fluidi nelle cisti, utilizzando gli inibitori del trasporto del sodio, gli inibitori della vasopressina e dei suoi recettori V2, o la somatostatina, lo studio di Hogan et al (41) ci è sembrato il più interessante.

Gli Autori, hanno utilizzato l'octreotide, una somatostatina long-acting, in un gruppo di pazienti affetti da malattia policistica con interessamento epatico e renale, per un anno, confrontando l'effetto del farmaco sul volume delle cisti epatiche e renali. I risultati ottenuti sono confortanti in quanto, nel gruppo di pazienti in studio, è stata osservata una riduzione del volume delle cisti sia epatiche che renali, rispetto ai pazienti del gruppo controllo che assumevano placebo. Questi risultati sono supportati anche da altri studi precedenti su animali e su piccoli numeri di pazienti (42, 43).

Un altro interessante approccio terapeutico è rivolto all'uso degli inibitori della vasopressina e dei suoi recettori V2. In diversi modelli sperimentali è stato dimostrato come, la somministrazione degli inibitori dei recettori V2, sia in grado di ridurre il volume delle cisti renali tramite il blocco dell'AMPc (44-46). Di interesse ancora maggiore è la dimostrazione che la somatostatina inibisce lo stimolo della arginina-vasopressina sull'AMPc. Sulla base di tali conoscenze è in corso uno studio multicentrico internazionale (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes [TEMPO]) che ha come obiettivo primario la valutazione del volume del rene in pazienti affetti da ADPKD dopo la somministrazione orale di Tolvaptan, un antagonista del recettore V2 della vasopressina (47). In conclusione, la ricerca è il motore della conoscenza e questa è in continuo divenire, qualunque risultato va considerato criticamente per poterne ottenere il massimo beneficio.

Riassunto

La malattia renale policistica autosomica dominante (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD), è la più comune forma di malattia renale cistica e rappresenta, nel mondo, la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 7-10% dei pazienti. Sono noti due tipi di malattia policistica: il tipo I è causato da mutazioni del gene PKD1, che codifica per la policistina-1, è la forma più diffusa e aggressiva e colpisce soggetti di età giovane; il tipo II è causato da mutazioni del gene PKD2 che codifica per la policistina-2 e rappresenta il 10-15% dei casi, a evoluzione più lenta. Clinicamente, le cisti si sviluppano a livello renale, epatico, pancreatico e intestinale. Il dolore cronico, la chirurgia palliativa, l'insufficienza renale, la dialisi, il trapianto, come anche la morte, sono tutte conseguenze di questa malattia genetica che non ha ancora una terapia medica per rallentare o arrestare la sua progressione.

Di grande interesse per il suo potenziale terapeutico, è la dimostrazione che la Policistina-1, formando un complesso con la tuberina (la proteina la cui mutazione causa la sclerosi tuberosa), agisce come un inibitore endogeno dell'attività del mammalian Target of Rapamycin (mTOR). Se mutato, come nell'ADPKD, tale meccanismo inibitorio viene compromesso e ciò favorirebbe lo sviluppo delle cisti.

I recenti discordanti risultati di alcuni studi nell'uomo sull'uso di un inibitore di mTOR in pazienti affetti da ADPKD, possono generare interrogativi e confusione, ma diverse e molteplici possono essere le ragioni per cui tali studi hanno portato a conclusioni diverse fra di loro. A questo punto, è d'obbligo porsi l'interrogativo se questi risultati siano la fine o possano essere l'inizio di nuovi studi. Agli Autori piace considerare la seconda ipotesi, in quanto tutti gli studi di biologia molecolare, quelli preclinici, e su animali, hanno confermato la "bontà" del percorso intrapreso. Questa rassegna viene proposta per fare chiarezza sui risultati di tali studi e per dare una speranza concreta, secondo l'opinione degli Autori, sulla possibilità di riuscire a scoprire una cura per tale patologia.

Parole chiave: ADPKD, mTOR inibitori, Diagnosi, Terapia

Si ringrazia la Sig.ra M. Rosaria Rossetti per la revisione critica del lavoro.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Loreto Gesualdo

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Foggia, Struttura Complessa Universitaria di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Azienda Ospedaliero-Universitaria "OO.RR."

Foggia

l.gesualdo@unifg.it

l.gesualdo@altanet.it

Bibliografia

1. Wilson PD, Falkenstein D. The pathology of human renal cystic disease. In: Dodd SM, ed. Tubulointestinal and cystic disease of the kidney. Vol. 88 of Current topics in pathology. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1995;1-50.
2. Avner ED, Piesco NP, Sweeney WE Jr, Studnicki FM, Fetterman GH, Ellis D. Hydrocortisone-induced cystic metanephric maldevelopment in serum-free organ culture. *Lab Invest* 1984; 50: 208-18.
3. Latta H, Maunsbach AB, Maddens SC. Cilia in different segments of the rat nephron. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 11: 248-52.
4. Praetorius HA, Spring KR. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 2001; 184: 71-9.
5. Praetorius HA, Spring KR. Removal of the MDCK cell primary cilium abolishes flow sensing. *J Membr Biol* 2003; 191: 69-76.
6. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. Polycystin 1 e 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33: 129-37.
7. Robert A, Margall-Ducos G, Guidotti JE, et al. The intraflagellar transport component IFT88/polaris is a centrosomal protein regulating G1-S transition in non-ciliated cells. *J Cell Sci* 2007; 120: 628-37.
8. Mostov KE. mTOR is out of control in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5247-48.
9. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by policistin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5466-71.
10. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994; 77: 881-94.
11. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene



- for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-42.
12. Hughes J, Ward CJ, Hayashi T, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; 10: 151-60.
 13. Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353: 103-7.
 14. Ariza M, Alvarez V, Marin R, et al. A family with a milder form of adult dominant polycystic kidney disease not linked to the PKD1 (16p) or PKD2 (4q) genes. *J Med Genet* 1997; 34: 587-89.
 15. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 355-63.
 16. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332-42.
 17. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251-56.
 18. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell* 1996; 87: 979-87.
 19. Longa L, Scolari F, Brusco A, et al. A large TSC2 and PKD1 gene deletion is associated with renal and extra-renal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1900-7.
 20. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1230-7.
 21. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* 1995; 333: 18-25.
 22. Veis DJ, Sorenson CM, Shutter JR, Korsmeyer SJ. Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. *Cell* 1993; 75: 229-40.
 23. Moser M, Pscherer A, Roth C, et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2beta. *Genes Dev* 1997; 11: 1938-48.
 24. Du J, Wilson PD. Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol* 1995; 269: C487-95.
 25. Wilson PD, Sherwood AC, Palla K, Du J, Watson R, Norman JT. Reversed polarity of Na(+)-K(+)-ATPase: mislocation to apical plasma membranes in polycystic kidney disease epithelia. *Am J Physiol* 1991; 260: F420-30.
 26. Burrow CR, Devuyst O, Li X, Gatti L, Wilson PD. Expression of the beta2-subunit and apical localization of Na⁺-K⁺-ATPase in metanephric kidney. *Am J Physiol* 1999; 277: F391-403.
 27. Wilson PD, Devuyst O, Li X, et al. Apical plasma membrane mispolarization of NaKATPase in polycystic kidney disease epithelia is associated with aberrant expression of the beta2 isoform. *Am J Pathol* 2000; 156: 253-68.
 28. Gattone VH. Emerging therapies for polycystic kidney disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 535-42.
 29. Torres VE, Sweeney WE, Wang X, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 2003; 64: 1573-79.
 30. Tao Y, Kim J, Faubel S, et al. Caspase inhibition reduces tubular apoptosis and proliferation and slows disease progression in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6954-59.
 31. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, et al. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994; 368: 750-3.
 32. Nikolay O, Bukanov, Laurie A, et al. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006; 444: 949-52.
 33. Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 371-77.
 34. Kenerson HL, Aicher LD, True LD, Yeung RS. Activated mammalian target of rapamycin pathway in the pathogenesis of tuberous sclerosis complex renal tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 5645-50.
 35. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol* 2005; 16: 46-51.
 36. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol. Dial. Transplant* 2006; 21: 598-604.
 37. Qian Q, Du H, King BF, et al. Sirolimus Reduces Polycystic Liver Volume in ADPKD Patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 631-38.
 38. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1003491.
 39. Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1031-40.
 40. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and Kidney Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010. DOI: 10.1056/

- NEJMoa0907419.
41. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1052-61.
 42. Masyuk TV, Masyuk AL, Torres VE, Harris PC, Larusso NF. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3(1),5(1)-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 2007; 132: 1104-16.
 43. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 206-16.
 44. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323-6.
 45. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004;10: 363-4.
 46. Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OCP-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 846-51.
 47. "TEMPO 3/4 Trial" Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO3/4). Available at:
 48. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00428948>. Accessed March 9, 2010.



ROAD SHOW 2010-2012

Prossimi incontri:

**IL RENE POLICISTICO
E LE SUE MANIFESTAZIONI**

Sabato, 23 Ottobre 2010 - Ospedali Riuniti di Foggia
Sabato, 27 Novembre 2010 - Ospedale Careggi di Firenze
2011: Napoli, Bologna, Viterbo, Nuoro, Genova, Ancona

AIRP
ASSOCIAZIONE ITALIANA RENE POLICISTICO
ONLUS

Per informazioni:
www.renepolicistico.it