

Rene policistico autosomico dominante: dalla patogenesi alla terapia

Giovanni Piscopo

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOUC Policlinico di Bari, Bari - Italy

Autosomal dominant polycystic kidney: from pathogenesis to therapy

Autosomal Dominant Polycystic Kidney (ADPKD) is the most common genetically determined kidney disease of Mendelian inheritance. It has a variable prevalence, depending on the case series, from 1:1,000 to 1:2,500, and represents the fourth cause of renal failure in the world.

It is part of the so-called ciliopathies and is mainly caused by the mutation of two genes: PKD1, located on chromosome 16p and the PKD2 gene, located on chromosome 4q and coding for Polycystin-2 (PC2); although two other disease-causing genes have recently been identified: DNAJB11 and GANAB. These two proteins consist, respectively, of a calcium channel and a transmembrane receptor, and they play a decisive role in regulating cell proliferation, division and differentiation, apoptosis and autophagy.

The molecular mechanisms underlying the genesis of the cysts are multiple and for this reason not yet completely understood and although several of them have been the subject of preclinical and clinical studies aimed at evaluating the efficacy of therapies that could continue to interfere in a specific way, to date, only tolvaptan and octreotide-LAR (the latter only in Italy) have been approved for the treatment of renal disease secondary to ADPKD.

Here, we therefore recapitulate the different pathogenetic pathways in ADPKD and the possible therapeutic treatments.

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), Cyst formation, Renal tissue damage

Introduzione

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più comune malattia renale geneticamente determinata a eredità mendeliana. Ha una prevalenza variabile, a seconda delle casistiche, da 1:1.000 a 1:2.500, e rappresenta la quarta causa di insufficienza renale nel Mondo (1).

Fa parte del gruppo di patologie denominate ciliopatie ed è causato, principalmente, dalla mutazione di due geni: PKD1, localizzato sul cromosoma 16p e codificante per la Policistina-1 (PC1) e il gene PKD2, localizzato sul cromosoma 4q e codificante per la Policistina-2 (PC2), anche se

recentemente sono stati individuati altri due geni causativi di malattia: DNAJB11 (2) e GANAB (3). Queste due proteine consistono, rispettivamente, in un canale per il calcio e in un recettore transmembrana e sono localizzate principalmente nel ciglio primario, dove svolgono un ruolo determinante nel regolare la proliferazione, la divisione e la differenziazione cellulare, l'apoptosi e l'autofagia (4).

La patologia si caratterizza per la formazione di innumerevoli cisti nei reni, che ne causano il progressivo ingrandimento e determinano dolore, ematuria e declino della funzione renale fino all'insufficienza renale terminale (5). Accanto a quelle renali, nel decorso della malattia compaiono anche manifestazioni sistemiche: ipertensione arteriosa, cisti epatiche, pancreatiche e spleniche, anomalie valvolari cardiache e aneurismi encefalici (6).

Si ritiene che PC-1 e PC-2 inibiscano la cistogenesi in maniera dose dipendente (7) e che questa si verifichi quando le loro concentrazioni si riducono al di sotto di un livello critico, determinando la riduzione dei livelli intracellulari di Calcio, che causa, tra l'altro, un aumento dei livelli intracellulari di AMP ciclico (cAMP) nelle cellule epiteliali tubulari con conseguente attivazione della cistogenesi (8). Tuttavia, anche se le alterazioni della via del cAMP sono quelle più studiate

Received: September 8, 2022

Accepted: September 13, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Piscopo
Policlinico di Bari
AOUC Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Piazza G. Cesare 11
70124 Bari - Italy
giovanni.piscopo@policlinico.ba.it



nell'ADPKD, le vie regolate dalle PC sono molteplici e coinvolgono anche i processi metabolici mitocondriali, sia glicidici che lipidici; inoltre, l'accrescimento delle cisti scatena anche altre risposte, da parte dei tessuti adiacenti, con insorgenza di infiammazione e fibrosi, che concorrono al declino della funzione renale.

Tuttavia, scandagliare analiticamente tutte le alterazioni riscontrate nella malattia porterebbe a dilungarsi troppo (9); pertanto analizzeremo solo quelle anomalie che sono al momento oggetto di studi clinici con farmaco e che potenzialmente potrebbero condurre a introdurre importanti novità terapeutiche, nonché le vie su cui è possibile intervenire già oggi nella comune pratica clinica.

Terapie attualmente disponibili

Tolvaptan

Il Tolvaptan è stato il primo farmaco a essere approvato per il trattamento dell'ADPKD; esso è un antagonista dei recettori V2 della Vasopressina (V2R) accoppiati alla proteina Gs, localizzati nel versante basolaterale della membrana dei dotti collettori renali. Diversi studi animali hanno dimostrato la sua efficacia nel limitare la cistogenesi attraverso una riduzione dei livelli intracellulari di cAMP (10). La pietra miliare nel processo che ha condotto al comune utilizzo nella pratica clinica di questo farmaco è rappresentata dal trial registrativo TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) (11), in cui sono stati arruolati 1.445 pazienti affetti da ADPKD e malattia renale in stadio iniziale (cioè con eGFR superiore a 60 mL/min) e ad alto rischio di progressione (cioè con volume renale totale, TKV, superiore a 750 mL). In questi pazienti, il trattamento con tolvaptan era in grado di rallentare l'aumento volumetrico del TKV del 49% e il declino del GFR del 26%. L'estensione open-label di questo trial (il TEMPO 4:4) ha inoltre dimostrato che l'efficacia del tolvaptan persiste per tutta la durata del trattamento (12).

Successivamente, l'efficacia del tolvaptan è stata dimostrata anche in stadi più evoluti di malattia renale in pazienti di età più avanzata, mediante il trial REPRIS (Replicating Evidence of Preserved Renal Function), in cui il farmaco è stato in grado di rallentare del 38% la velocità di declino del GFR (13), se iniziato entro i 55 anni di età.

Questi risultati hanno indotto le agenzie del farmaco ad approvare l'impiego del tolvaptan per il trattamento dell'ADPKD, secondo specifici criteri, spesso diversi tra diverse Nazioni. Questo è un passo avanti ragguardevole per i pazienti affetti, anche se limitato dalla ridotta tollerabilità (per via della poliuria) e dal rischio di tossicità epatica (tanto che è necessario il monitoraggio dapprima mensile e, dopo i primi 18 mesi di trattamento, trimestrale degli indici di epatolisi), a fronte di un'efficacia solo moderata. Infatti, dopo un anno di trattamento, solo il 25% dei pazienti lo interrompe (il 4% per la poliuria, il 2% per la tossicità epatica) (14). Inoltre,

molti pazienti, soprattutto di più giovane età, per questi stessi motivi, rifiutano di iniziare il trattamento.

Per questi motivi, è importante studiare e applicare strategie che possano limitare l'acquaresi ed evitare gli effetti sistemici epatici.

Per quanto riguarda l'acquaresi, la via principale per poterla limitare è quella di ridurre l'escrezione di osmoli efficaci attraverso le urine, pertanto, osservare un'alimentazione iposodica ed evitare gli eccessi alimentari di proteine potrebbe in qualche misura contenere l'escrezione di acqua libera (15).

Inoltre, un trattamento cross-over recentemente pubblicato suggerisce che l'aggiunta in terapia di un diuretico tiazidico o della metformina sarebbe in grado di limitare la poliuria (in particolare l'aggiunta del tiazidico potrebbe ridurla del 35%) (16). Si tratta comunque di dati da confermare mediante studi su più larga scala e di maggiore durata, anche al fine di valutarne l'impatto sulla progressione della malattia.

Per quanto riguarda, invece, gli effetti sistemici ed epatici, attualmente la ricerca farmacologica sta percorrendo due strade: l'impiego di vaptani non epato-tossici (lixivaptan) e il ricorso alla target therapy.

Lixivaptan

Il Lixivaptan è un vaptano che agisce in maniera identica al Tolvaptan, che, in alcuni studi preclinici e clinici, aveva dimostrato un ottimo profilo di rischio epatico. Pertanto, è stato avviato il trial clinico randomizzato ALERT, in cui sono stati inclusi unicamente pazienti che in precedenza avevano dovuto interrompere la terapia con Tolvaptan per via dell'insorgenza di un danno epatico. Gli entusiasmanti risultati ottenuti da questo trial, anche nella fase open-label, hanno portato ad avviare anche il più vasto trial ACTION, in cui sono stati inclusi pazienti affetti da ADPKD, a prescindere dal pregresso danno epatico da tolvaptan. Tuttavia, nel giugno 2022 un paziente dello studio ALERT ha manifestato tossicità epatica e questo, non confermando l'assoluta sicurezza del farmaco dal punto di vista epatico, ha indotto la casa farmaceutica a interrompere il trial e il futuro sviluppo del farmaco.

Target Therapy

Raggiungendo in maniera selettiva il rene e in particolare le cellule tubulari renali in pazienti affetti da ADPKD, è possibile raggiungere concentrazioni maggiori del farmaco nelle cellule bersaglio, limitando o annullando gli effetti sistemici della terapia. Questo può essere fatto coniugando il farmaco a ligandi per recettori espressi specificatamente sulle cellule epiteliali tubulari, e il farmaco entrerebbe nella cellula bersaglio per un processo di endocitosi mediata da recettore.

Nel caso dell'ADPKD sarebbe possibile coniugare con folato (17), per sfruttare il recettore alfa per il folato (FR α),

oppure con anticorpi monoclonali (18) diretti contro il polymeric immunoglobulin receptor (pIgR), altamente espresso nella membrana basolaterale delle cellule epiteliali tubulari e in grado di legare immunoglobuline polimeriche (pIg) di sottotipo IgA e IgM. Il complesso pIgR:pIg, per transitosi passa alla membrana apicale, dove avverrebbe il rilascio proteolitico dell'immunoglobulina polimerica (coniugata con il farmaco) nel lume della cisti.

Octreotide-LAR

L'Octreotide-LAR (long acting) fa parte degli analoghi della somatostatina e agisce andando ad attivare i recettori per la somatostatina, accoppiati alla proteina Gi con conseguente blocco della produzione di cAMP.

Numerosi trial clinici randomizzati sono stati condotti per valutare l'efficacia di questa categoria di farmaci nel rallentare la progressione della malattia e nessuno di essi ha evidenziato la capacità di rallentare il declino dell'eGFR (mentre sarebbero efficaci nel rallentare l'aumento volumetrico sia dei reni che del fegato di pazienti affetti da ADPKD).

Tuttavia, una sotto-analisi del trial clinico ALADIN 1 (The Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephropathy due to autosomal dominant polycystic kidney disease) suggerisce che l'Octreotide-LAR potrebbe ridurre il rischio di progressione della Malattia Renale Cronica (MRC) verso l'insufficienza renale terminale (ESKD) nei pazienti affetti da ADPKD con danno renale avanzato. Pertanto, dall'agosto del 2018 è possibile, solo in Italia e con i benefici della legge 648/96, prescrivere questo farmaco nei pazienti affetti da ADPKD con danno renale avanzato e alto rischio di progressione.

Terapia medica di base

La gestione di base dei pazienti affetti da ADPKD prevede, al momento, di attuare le stesse strategie messe in atto per i pazienti affetti da MRC da altre cause.

Fondamentale è il controllo della pressione arteriosa, che prevede tuttavia limiti più stringenti, soprattutto nei pazienti giovani e con funzione renale conservata o solo lievemente compromessa (19). Inoltre, come evidenziato da una recente sotto-analisi dello studio HALT, un adeguato controllo pressorio permette di rallentare il declino della funzione renale nei pazienti a più alto rischio di progressione, secondo la classificazione Mayo (20).

L'aspetto nutrizionale riveste poi un ruolo fondamentale, soprattutto alla luce delle recenti evidenze che suggeriscono un profondo sovertimento metabolico nelle cellule di ADPKD, sia glicidico (effetto Warburg) che lipidico e amminoacidico, secondo cui la restrizione calorica e la chetogenesi potrebbero rallentare la cistogenesi (21). Tuttavia, i dati sono ancora insufficienti, quindi al momento non è possibile suggerire un approccio alimentare diverso

da quello generalmente impiegato nella MRC da altre cause (22).

Importantissimo, inoltre, è limitare l'apporto alimentare di sale. Infatti, un recente studio retrospettivo suggerisce che la quantità di sale consumata con l'alimentazione influenza in maniera direttamente proporzionale i livelli plasmatici di coceptina e la velocità di declino del GFR, mentre questa correlazione non esisterebbe con l'introito proteico (23); inoltre, come suggerito dal trial HALT, il maggiore consumo di sale è associato a un maggiore aumento volumetrico dei reni (24).

Sebbene venga suggerito un apporto idrico giornaliero superiore a 3 litri (cosa che, unitamente al ridotto consumo di sale e di proteine, riduce il rischio di nefrolitiasi), i dati al momento disponibili non sono ancora conclusivi circa l'effettiva capacità della terapia idropinica di rallentare la progressione della malattia (25,26). Maggiori informazioni verranno fornite una volta conclusi i trial PREVENT-ADPKD e DRINK, che valuteranno l'efficacia e la sicurezza dell'elevato apporto idrico nei pazienti affetti da ADPKD (27-29).

Farmaci oggetto di studio in trial clinici

Inibitori della glucosilceramide sintetasi (GCSi)

Come in diverse malattie da accumulo lisosomiale, in maniera del tutto inaspettata, considerate le attuali conoscenze circa i meccanismi patogenetici che lo causano, anche l'ADPKD è caratterizzato da un aumento dell'attività della GCS, che determina un accumulo di glicosfolipidi (GSL) come glicosilceramide (GL-1), lattosilceramide (GL-2) e GM3 (30,31).

Inoltre, in alcuni modelli animali di ADPKD, il trattamento con GCSi ha ridotto significativamente la crescita delle cisti e preservato la funzione renale. Pertanto, nell'ottobre 2018 è stato iniziato il trial clinico STAGED-PKD per valutare l'efficacia del venglustat nei pazienti con malattia a rapida progressione secondo la classificazione Mayo (classi 1C-1E) e GFR fra 30-90 mL/min/1,73 m² (32); tuttavia, nell'agosto 2021, un'analisi ad interim ha evidenziato l'assenza di efficacia del farmaco, pertanto il trial è stato interrotto e ancora non sono stati pubblicati risultati.

Attualmente è in corso un trial clinico di fase 1 in cui verrà valutato AL01211, un altro GCSi, in volontari sani e in pazienti affetti da ADPK (33).

Attivatori del Fattore 2 correlato al Fattore Nucleare Eritroide-2 (Nrf2)

Lo stress ossidativo è un fattore significativamente correlato alla progressione dell'ADPKD. In condizioni normali, Nrf2 è legato ad alcune proteine che ne determinano l'ubiquitinazione e la degradazione mediata da proteasoma; al contrario, in condizioni di stress ossidativo, Nrf2 è libero di traslocare nel nucleo dove regola la trascrizione di numerosi geni coinvolti nella regolazione dello stress ossidativo (34,35).



In alcuni modelli animali ortologhi di ADPKD, la delezione del gene per Nrf2 peggiorava il fenotipo cistico, mentre l'attivazione farmacologica di Nrf2 lo migliorava (34).

Il Bardoxolone è un potente attivatore di Nrf2 e del fattore nucleare kB (36), che regola un pathway infiammatorio. Il farmaco è stato impiegato in alcuni trial che hanno incluso pazienti affetti da nefropatia diabetica, in cui ha determinato un aumento del GFR con aumento dell'albuminuria (probabilmente a causa di un aumento della filtrazione glomerulare) comportando numerosi eventi di scompenso cardiaco, che tuttavia poteva essere evitato somministrando il farmaco solo in assenza di fattori di rischio per scompenso (37,38). Pertanto, attualmente il farmaco è oggetto di studio nel trial FALCON, in cui sono inclusi pazienti affetti da ADPKD a rapida progressione (39).

Modulatori del CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

Nelle cisti renali di pazienti affetti da ADPKD, il CFTR è localizzato sul versante apicale della membrana e media la secrezione di ioni cloruro nel lume della cisti, che è seguita dal passaggio transepiteliale di sodio e di acqua, con conseguente espansione della cisti (40,41).

L'attività del canale è regolata dalla Protein Kinasi A (PKA) e dalla Protein Kinasi attivata dall'AMP (AMPK), pertanto essa dipende dai livelli intracellulari di cAMP e mutazioni in omozigosi del CFTR (come nella fibrosi cistica) si caratterizzano per una minore gravità del fenotipo cistico (42,43).

In alcuni modelli murini di ADPKD, l'impiego di tiazolidinioni e glicina idrazina, due classi di inibitori del CFTR (CFTRi), ha permesso di ridurre la formazione di cisti (44). Inoltre, il Lumacaftor (farmaco inizialmente impiegato nella fibrosi cistica), migliorando il folding e il trafficking cellulare del CFTR e favorendo il suo riposizionamento nella membrana basilaterale della cellula, permette di migliorare il fenotipo cistico in alcuni modelli sperimentali animali di ADPKD (45).

Sulla base di queste premesse, è stato disegnato e attualmente è in fase di svolgimento un trial clinico randomizzato di fase 2 in cui verrà valutata l'efficacia di GLPG2737 (un CFTRi) nel rallentare la progressione della malattia in pazienti affetti da ADPKD (46).

Metformina e analoghi delle biguanidi

Nelle cellule di ADPKD vi è un aumento dei livelli di cAMP con conseguente inibizione della proteina AMPK che stimola la proliferazione cellulare e la secrezione intracistica di fluido. La Metformina attiva AMPK e per questo potrebbe attenuare la progressione della malattia (47).

Diversi studi preclinici, condotti su modelli animali di ADPKD (sia *in vitro* che *in vivo*), hanno dimostrato l'efficacia della Metformina nel rallentare la progressione della malattia.

Tra i primi studi condotti ve ne è uno del 2011 (48) in cui sono stati utilizzati modelli animali di ADPKD (di topo e di cane) a progressione molto rapida nei quali il trattamento con Metformina rallentava la formazione e lo sviluppo di cisti, attenuando la progressione del danno renale. Studi successivi condotti su altri modelli animali hanno confermato la sua efficacia non solo nella malattia renale (49), ma anche nella malattia epatica (50). Inoltre, la Metformina, in alcuni modelli sperimentali murini, riduce l'espressione di geni coinvolti nella flogosi e di numerosi marcatori di danno renale (51).

Al contrario, invece, uno studio del 2019 non ha rivelato alcun effetto della Metformina nella progressione del danno renale in un modello murino di ADPKD (52). Analogamente, un recente studio sperimentale cinese su modello murino di ADPKD suggerirebbe che la Metformina potrebbe addirittura peggiorare il fenotipo cistico nelle fasi avanzate della malattia (53).

Uno studio retrospettivo italiano (54) ha confrontato la velocità di peggioramento della funzione renale, nei tre anni precedenti all'arruolamento, in 7 pazienti diabetici affetti da ADPKD e in trattamento con Metformina per il diabete mellito (con un dosaggio di almeno 500 mg due volte al giorno), rispetto a 7 pazienti con caratteristiche analoghe non trattati. Nel primo anno di osservazione, la funzione renale è peggiorata in media del 2,5% nei pazienti trattati con Metformina e del 16% in quelli non trattati, mentre, nei due anni successivi, la funzione renale è rimasta stabile solo nei pazienti in trattamento con Metformina, raggiungendo una differenza, al termine dei tre anni di follow-up, del 50%.

Un trial clinico randomizzato controllato statunitense (55) ha arruolato 97 pazienti affetti da ADPKD, assegnandoli casualmente al trattamento con Metformina (1.000 mg due volte al giorno) o con Placebo (rapporto 1:1 tra i due bracci del trattamento). Nei 24 mesi di trattamento, la Metformina ha mostrato un buon profilo di tollerabilità (con stessa incidenza di eventi avversi dovuti a intolleranza al farmaco rispetto al placebo) e ha mostrato (anche se in maniera non statisticamente significativa) una tendenza a ridurre la progressione della malattia (sia in termini di peggioramento della funzione renale che in termini di aumento volumetrico dei reni).

Un altro trial clinico statunitense (56) è giunto a risultati del tutto simili trattando per 12 mesi 22 pazienti con metformina (la dose prescritta era di 2.000 mg al giorno, mentre la dose mediana assunta era di 1.500 mg al giorno) e 23 pazienti con placebo, evidenziando un buon profilo di rischio e tollerabilità, non diverso da quello del placebo.

Sono tutti risultati molto incoraggianti, ma ancora siamo molto lontani dal poter affermare con certezza che la Metformina possa effettivamente migliorare l'andamento della malattia; per questo altri studi clinici randomizzati controllati sono in corso.

Tra questi, ve ne è uno tutto italiano di fase III, finanziato con fondi AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

destinati alla Ricerca Indipendente, che vede coinvolte 15 Nefrologie, coordinate dalla nefrologia del Policlinico di Bari (57).

Infine, è in cantiere un altro trial clinico randomizzato internazionale (coordinato dall'Australia e che vedrà coinvolta anche l'Italia) di confronto tra Metformina+Tolvaptan e Tolvaptan+Placebo in cui, a differenza dei trial precedenti, verrà impiegata Metformina in formulazione a rilascio prolungato (58).

Inibitori dei miRNA

Questa nuova categoria di farmaci agisce bloccando specifici microRNA, che sono piccole sequenze non codificanti di RNA che agiscono da inibitori post-trascrizionali dell'espressione genica, andandosi a legare a specifici mRNA di cui determinano la degradazione.

Gli inibitori dei miRNA sono sequenze nucleotidiche modificate disegnate per legare specifici miRNA, determinandone il blocco.

Nell'ADPKD è stata ritrovata un'espressione elevata di alcuni miRNA, tra cui in particolare del miRNA-17 e del cluster miRNA-17~92 (59). Il loro silenziamento migliora il fenotipo cistico mentre la loro sovraespressione induce la formazione di cisti in alcuni modelli animali e in alcuni modelli umani in vitro di ADPKD (60).

Pertanto, sulla base di queste premesse, è stato condotto un trial clinico di fase 1b (61) in cui è stato impiegato RGLS4326, come inibitore del miRNA-17, in pazienti affetti da ADPKD, al fine di valutarne sicurezza ed efficacia a breve termine, ma i risultati non sono stati ancora pubblicati.

Statine

Anche le statine, inibitori dell'enzima Idrossi-3-metilglutarilCoA (HMG-CoA) hanno mostrato effetti anticistici in modelli sperimentali, probabilmente mediati dall'attivazione di AMPK (62), sebbene una recente metanalisi di trial clinici condotti nell'uomo non abbia evidenziato la loro efficacia nel rallentare la progressione della malattia (63).

Attualmente, inoltre, è in corso un trial clinico che valuterà l'efficacia della pravastatina in pazienti affetti da ADPKD in termini di TKV e di flusso ematico renale (64).

Tiazolidindioni

Sono una classe di farmaci che agiscono stimolando il peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ). Questo recettore nucleare forma un eterodimero con il recettore A per l'acido retinoico e controlla la trascrizione di molteplici geni, tra cui quello per il CFTR e per diverse proteine coinvolte in vie della proliferazione cellulare (65).

In passato è stato condotto il trial clinico PIOPKD, uno studio pilota di fase 1b in cui il pioglitazone non è stato in grado

di rallentare l'aumento del TKV o il peggioramento progressivo del GFR (66).

Inibitori delle Tirosin Kinasi

Nell'ADPKD vi è un'iper-attivazione della via dell'Epidermal Growth Factor (EGF) mediata da Src. Due molecole appartenenti a questa classe sono state impiegate per il trattamento dell'ADPKD.

Il Tesevatinib consiste in un inibitore multichinasi che riduce la fosforilazione di c-Src, EGFR, Erb2 e pertanto riduce la proliferazione cellulare (67). La sua efficacia è stata valutata in un trial clinico di fase 2 (68), di cui non sono disponibili risultati, ma il suo impiego è comunque gravato da un gran numero di effetti collaterali: allungamento del QT, diarrea, rash aracneiforme.

Il Bosutinib è un inibitore di Src/Bcr-Abl il cui uso è stato approvato per il trattamento della leucemia mieloide cronica con cromosoma filadelfia positivo e dati preclinici suggeriscono la sua efficacia nel migliorare il fenotipo cistico di ADPKD (69). Recentemente, in un trial clinico randomizzato il suo impiego ha permesso una riduzione della velocità di accrescimento delle cisti, anche se non significativa. La terapia, tuttavia, è stata gravata da un alto tasso di abbandono causato dall'elevata incidenza di eventi avversi (diarrea, tossicità epatica) (70).

Curcumina

È un polifenolo naturale con proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antiproliferative (71), in grado di interferire con diverse vie del segnale, tra cui quelle di mTOR, NF- κ B, MAPK e Wnt (72). Mentre, in alcuni modelli animali di ADPKD, essa è stata in grado di rallentare la progressione della malattia, un trial clinico randomizzato controllato recentemente condotto in 68 bambini e giovani adulti affetti da ADPKD non ha mostrato alcuna efficacia della curcumina nel rallentare la progressione della patologia né nel migliorare la dilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale (73). Probabilmente la ragione di questa inefficacia risiede nella scarsa biodisponibilità orale conseguente all'esteso metabolismo epatico di primo passaggio.

Restrizione calorica

Alterazioni metaboliche sono sempre più evidenti nell'ADPKD; in alcuni modelli murini, la restrizione calorica ha permesso di rallentare la cistogenesi, attraverso l'attivazione di AMPK e la soppressione delle vie di segnale mediate da mTOR/S6 e IGF-1 (74).

Sulla base di queste premesse, verrà condotto un trial clinico randomizzato della durata di un anno che valuterà l'efficacia del deficit calorico e del digiuno intermittente sulla



variazione del volume renale in 28 pazienti obesi o in sovrappeso affetti da ADPKD (75).

Farmaci oggetto di studio in fase pre-clinica

Anticorpi contro il fattore di crescita vascolare endoteliale (anti-VEGF)

Nell'ADPKD vi sarebbe un'aumentata espressione di VEGF165 nelle cellule delle cisti e di VEGFR2 nelle cellule endoteliali che conduce a un'accentuata angiogenesi.

In alcuni modelli animali, l'inibizione dell'espressione di mRNA dei recettori VEGFR1 e VEGFR2 è stata in grado di ridurre la proliferazione delle cellule tubulari, la cistogenesi (76), l'aumento del volume dei reni e il declino della funzione renale. Al contrario, in altri modelli, l'impiego di un anticorpo anti VEGF-A ha aumentato la cistogenesi (77).

Attivatori della FosfoDiesterasi E (PDE)

L'ADPKD è caratterizzato da un incremento dei livelli intracellulari di cAMP. Nelle cellule l'omeostasi del cAMP è determinata dal bilancio tra sintesi (mediata dalla AC) e degradazione del cAMP (mediata dalla PDE) (78).

Recentemente, in alcune colture cellulari di ADPKD, si è visto che l'attivazione forzata della PDE4 ha permesso di ridurre notevolmente la formazione di cisti (79,80). Questa scoperta potrebbe aprire la strada all'attivazione farmacologica diretta della PDE4 per il trattamento dell'ADPKD.

2-Deossiglucosio (2-DG)

Nelle cellule di ADPKD vi è un elevato consumo di glucosio, conseguente al tipo di metabolismo di queste cellule, che consiste nella glicolisi anaerobia (o effetto Warburg). Per questo la riduzione della disponibilità di glucosio inibisce fortemente la proliferazione di queste cellule (81).

Il 2-DG consiste in un substrato suicida, in quanto viene avidamente captato dalle cellule di ADPKD ma, una volta entrato nella cellula, non può intraprendere il percorso metabolico della glicolisi. In diversi modelli di ADPKD, questa molecola è stata in grado di inibire fortemente la cistogenesi e quindi l'aumento del volume dei reni e il peggioramento della funzione renale (82,83).

Attivatori del canale TRPV4

Il canale TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4) è un osmosensore che regola l'ingresso di calcio nella cellula. Esso viene attivato in caso di riduzione dell'osmolarità extracellulare ed è iper-espresso nelle cellule epatiche di ADPKD. In vitro e in alcuni modelli animali, la sua attivazione farmacologica ha permesso di ridurre la proliferazione dei colangiociti e la crescita delle cisti (84).

Calciomimetici

L'attivazione del Calcium-Sensing receptor (CaSR) è associata a un aumento del calcio intracellulare e per questo i calciomimetici, bloccando questo recettore, sono stati proposti come possibile farmaco da impiegare nel trattamento dell'ADPKD, in quanto il loro impiego in modelli murini di ADPKD ha permesso di ridurre la crescita delle cisti e l'aumento del volume renale (85,86).

Inibitori delle Kinesi Ciclina Dipendenti (CDK)

La PC1 è in grado di arrestare la progressione del ciclo cellulare inibendo l'attività della CDK-2 mediata dall'up-regolazione della proteina p21. In alcuni modelli murini di ADPKD, l'impiego di due diversi inibitori delle CDK ha permesso di ridurre la cistogenesi e di migliorare il declino della funzione renale (87).

Menadione

Un'altra proteina coinvolta nella patogenesi e iper-espressa nell'ADPKD è la Cdc25A, responsabile della divisione cellulare. La sua inibizione con la vitamina K3 (menadione), in alcuni modelli animali, ha ridotto la proliferazione cellulare e l'accrescimento delle cisti (88).

Inibitori della via MAPK/ERK (anche nota come Ras-Raf-MEK-ERK)

Nelle cellule di ADPKD, la riduzione dei livelli intracellulari di ADPKD comporta l'iper-attivazione di questa via di kinesi, che conduce all'aumento della proliferazione cellulare. In diversi modelli animali, sono stati impiegati alcuni inibitori della via (il Sorafenib, un inibitore di B-Raf, e PD184352, un inibitore di MAPK/ERK) con risultati incoraggianti (89-92).

Modifiche epigenetiche del DNA

Nell'ADPKD vi è un aumento dell'espressione e dell'attività dell'Istone Deacetilasi 6 (HDAC6) e diversi suoi inibitori, impiegati in vitro e in vivo in alcuni modelli murini, si sono mostrati efficaci nel rallentare la cistogenesi (93-96).

Terapia cellulare

L'infusione endovenosa di cellule mesenchimali allogene in un modello murino di ADPKD ha permesso di migliorare l'ipertensione arteriosa e la fibrosi renale, senza tuttavia incidere sulla cistogenesi (97).

Inibitori dell'infiammazione

Nell'ADPKD vi è un'aumentata produzione di molecole pro-infiammatorie e chemochine, tra cui MCP-1 (Monocyte



Chemotactic Factor-1), che favorisce la comparsa di un cospicuo infiltrato di monociti e macrofagi nei reni policistici.

Alcuni farmaci in grado di inibire queste chemochine infiammatorie (per esempio, Bindarit, Etanercept, Celecoxib) hanno ridotto, in diversi modelli animali di ADPKD, la cistogenesi e il decadimento della funzione renale (98,99).

Conclusioni

Diversi farmaci sono stati o sono in fase di sviluppo come trattamento specifico dell'ADPKD. Dal momento che l'ADPKD è una malattia complessa con un alto grado di eterogeneità genetica e che i meccanismi coinvolti nella crescita delle cisti hanno anche funzioni importanti in vari processi fisiologici in tutto il corpo, potrebbe essere difficile progettare nuovi interventi in grado di preservare la funzione renale che blocchino efficacemente la crescita delle cisti senza causare gravi effetti avversi.

Pertanto, ancora grandi sforzi devono essere messi in atto al fine di poter individuare un trattamento efficace e con effetti collaterali assenti o accettabili.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(8):1356-1363. [CrossRef PubMed](#)
2. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet.* 2018;102(5):832-844. [CrossRef PubMed](#)
3. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al; Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1193-1207. [CrossRef PubMed](#)
4. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2315-2324. [CrossRef PubMed](#)
5. Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1381-1388. [CrossRef PubMed](#)
6. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;;67(5):792-810. [CrossRef PubMed](#)
7. Hopp K, Ward CJ, Hommerding CJ, et al. Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity. *J Clin Invest.* 2012;122(11):4257-4273. [CrossRef PubMed](#)
8. Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ, et al. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet.* 2004;13(24):3069-3077. [CrossRef PubMed](#)
9. Torres VE, Ong ACM. Cellular signaling in PKD: foreword. *Cell Signal.* 2020;71:109625. [CrossRef PubMed](#)
10. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH II. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med.* 2004;10(4):363-364. [Online CrossRef PubMed](#)
11. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: Results from the TEMPO 3:4 trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(5):803-811. [CrossRef PubMed](#)
12. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):477-489. [CrossRef PubMed](#)
13. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; REPRIS Trial Investigators. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1930-1942. [CrossRef PubMed](#)
14. Thomas M, Gois PHF, Butcher BE, Ta MHT, Van Wyk GW. Treatment persistence to tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a secondary use of data analysis of patients in the IMADJIN[®] dataset. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):400. [CrossRef PubMed](#)
15. Kramers BJ, van Gastel MDA, Boertien WE, Meijer E, Gansevoort RT. Determinants of Urine Volume in ADPKD Patients Using the Vasopressin V2 Receptor Antagonist Tolvaptan. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):354-362. [CrossRef PubMed](#)
16. Kramers BJ, Koorevaar IW, van Gastel MDA, et al. Effects of Hydrochlorothiazide and Metformin on Aquaresis and Nephroprotection by a Vasopressin V2 Receptor Antagonist in ADPKD: A Randomized Crossover Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(4):507-517. [CrossRef PubMed](#)
17. Kipp KR, Kruger SL, Schimmel MF, et al. Comparison of folate-conjugated rapamycin versus unconjugated rapamycin in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(2):F395-F405. [CrossRef PubMed](#)
18. Wei H, Wang JY. Role of Polymeric Immunoglobulin Receptor in IgA and IgM Transcytosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1-20. [CrossRef PubMed](#)
19. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al; HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255-2266. [CrossRef PubMed](#)
20. Irazabal M v., Abebe KZ, Bae KT, et al. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Nov 1;32(11):1857-1865. [CrossRef PubMed](#)
21. Warner G, Hein KZ, Nin V, et al. Food restriction ameliorates the development of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1437-1447. [CrossRef PubMed](#)
22. Nowak KL, Hopp K. Metabolic reprogramming in autosomal dominant polycystic kidney disease evidence and therapeutic potential. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(4):577-584. [CrossRef PubMed](#)
23. Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, et al. Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2020; 98(4):989-998. [CrossRef PubMed](#)
24. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91(2):493-500. [CrossRef PubMed](#)
25. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):693-697. [CrossRef PubMed](#)
26. Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, Grantham JJ. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):192-197. [CrossRef PubMed](#)



27. El-Damanawi R, Lee M, Harris T, et al. Randomised controlled trial of high versus ad libitum water intake in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of the DRINK feasibility trial. *BMJ Open*. 2018;8(5):e022859. [CrossRef PubMed](#)
28. Wong ATY, Mannix C, Grantham JJ, et al. Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ Open*. 2018;8(1):e018794. [CrossRef PubMed](#)
29. Torres VE. Water for ADPKD? Probably, yes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2089–91. [CrossRef PubMed](#)
30. Natoli TA, Modur V, Ibraghimov-Beskrovnaya O. Glycosphingolipid metabolism and polycystic kidney disease. *Cell Signal*. 2020;69:109526. [CrossRef PubMed](#)
31. Kartal Yandım M, Apohan E, Baran Y. Therapeutic potential of targeting ceramide/glucosylceramide pathway in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(1):13-20. [CrossRef PubMed](#)
32. A medical research study designed to determine if venglustat can be a future treatment for ADPKD patients. [Online](#) (Accessed August 2022)
33. To evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral AL01211 in healthy volunteers and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Subjects. [Online](#) (Accessed August 2022)
34. Lu Y, Sun Y, Liu Z, et al. Activation of NRF2 ameliorates oxidative stress and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sci Transl Med*. 2020;12(554):eaba3613. [CrossRef PubMed](#)
35. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53(1):401-426. [CrossRef PubMed](#)
36. Ahmad R, Raina D, Meyer C, Kharbanda S, Kufe D. Triterpenoid CDDO-Me blocks the NF-kappaB pathway by direct inhibition of IKKbeta on Cys-179. *J Biol Chem*. 2006;281(47):35764-35769. [CrossRef PubMed](#)
37. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365(4):327-336. [CrossRef PubMed](#)
38. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al; BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2492-2503. [CrossRef PubMed](#)
39. A trial of bardoxolone methyl in patients with ADPKD – FALCON [Online](#) (Accessed August 2022)
40. Hallows KR. Emerging role of AMP-activated protein kinase in coupling membrane transport to cellular metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(5):464-471. [CrossRef PubMed](#)
41. Lebeau C, Hanaoka K, Moore-Hoon ML, Guggino WB, Beauwens R, Devuyt O. Basolateral chloride transporters in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pflugers Arch*. 2002;444(6):722-731. [Online CrossRef PubMed](#)
42. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(7):1179-1187. [CrossRef PubMed](#)
43. Hallows KR, Raghuram V, Kemp BE, Witters LA, Foskett JK. Inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by novel interaction with the metabolic sensor AMP-activated protein kinase. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1711-1721. [CrossRef PubMed](#)
44. Yang B, Sonawane ND, Zhao D, Somlo S, Verkman AS. Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(7):1300-1310. [CrossRef PubMed](#)
45. Laselva O, Guerra L, Castellani S, Favia M, Di Gioia S, Conese M. Small-molecule drugs for cystic fibrosis: where are we now? *Pulm Pharmacol Ther*. 2022;72:102098. [CrossRef PubMed](#)
46. A study to evaluate the effects of GLPG2737 in participants with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) [Online](#) (Accessed August 2022)
47. King JD Jr, Fitch AC, Lee JK, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of the R domain inhibits PKA stimulation of CFTR. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297(1):C94-C101. [CrossRef PubMed](#)
48. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(6):2462-2467. [Online CrossRef PubMed](#)
49. Chang MY, Ma TL, Hung CC, et al. Metformin Inhibits Cyst Formation in a Zebrafish Model of Polycystin-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2017;7(1):7161. [CrossRef PubMed](#)
50. Sato Y, Qiu J, Hirose T, et al. Metformin slows liver cyst formation and fibrosis in experimental model of polycystic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G464-G473. [CrossRef PubMed](#)
51. Pastor-Soler NM, Li H, Pham J, et al. Metformin improves relevant disease parameters in an autosomal dominant polycystic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;322(1):F27-F41. [CrossRef PubMed](#)
52. Leonhard WN, Song X, Kanhai AA, et al. Salsalate, but not metformin or canagliflozin, slows kidney cyst growth in an adult-onset mouse model of polycystic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:436-445. [CrossRef PubMed](#)
53. Chang MY, Tsai CY, Chou LF, et al. Metformin induces lactate accumulation and accelerates renal cyst progression in Pkd1-deficient mice. *Hum Mol Genet*. 2022;31(10):1560-1573. [CrossRef PubMed](#)
54. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol*. 2018;19(1):282. [Online CrossRef PubMed](#)
55. Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int*. 2021;100(3):684-696. [CrossRef PubMed](#)
56. Brosnahan GM, Wang W, Gitomer B, et al. Metformin Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):518-526. [CrossRef PubMed](#)
57. Metformin vs tolvaptan for treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [Online](#) (Accessed August 2022)
58. Implementation of metformin therapy to ease decline of kidney function in Polycystic Kidney Disease (IMPEDE-PKD) [Online](#) (Accessed August 2022)
59. Patel V, Williams D, Hajarnis S, et al. miR-17~92 miRNA cluster promotes kidney cyst growth in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(26):10765-10770. [CrossRef PubMed](#)
60. Yheskel M, Lakhia R, Cobo-Stark P, Flaten A, Patel V. Anti-microRNA screen uncovers miR-17 family within miR-17~92 cluster as the primary driver of kidney cyst growth. *Sci Rep*. 2019;9(1):1920. [CrossRef PubMed](#)
61. A study of RGLS4326 in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [Online](#) (Accessed August 2022)
62. Sun W, Lee TS, Zhu M, et al. Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circulation*. 2006;114(24):2655-2662. [CrossRef PubMed](#)
63. Xue C, Zhang LM, Zhou C, Mei CL, Yu SQ. Effect of Statins on Renal Function and Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Dis*. 2020;6(6):407-413. [CrossRef PubMed](#)
64. Statin therapy in patients with early stage ADPKD. [Online](#) (Accessed August 2022)
65. Saini AK, Saini R, Singh S. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pioglitazone for its therapy: a comprehensive review with an emphasis on the molecular pathogenesis and pharmacological aspects. *Mol Med*. 2020;26(1):128. [CrossRef PubMed](#)
66. Blazer-Yost BL, Bacallao RL, Erickson BJ, et al. A randomized phase 1b cross-over study of the safety of low-dose pioglitazone for treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021;14(7):1738-1746. [CrossRef PubMed](#)
67. Sweeney WE, Frost P, Avner ED. Tesevatinib ameliorates progression of polycystic kidney disease in rodent models of autosomal recessive polycystic kidney disease. *World J Nephrol*. 2017;6(4):188-200. [CrossRef PubMed](#)



68. Study of the efficacy and safety of tesevatini in subjects with ADPKD [Online](#) (Accessed August 2022)
69. Sweeney WE Jr, von Vigier RO, Frost P, Avner ED. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(7):1331-1341. [CrossRef PubMed](#)
70. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, et al. Bosutinib versus Placebo for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3404-3413. [CrossRef PubMed](#)
71. Kahkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology.* 2019;27(5):885-900. [CrossRef PubMed](#)
72. Leonhard WN, van der Wal A, Novalic Z, et al. Curcumin inhibits cystogenesis by simultaneous interference of multiple signaling pathways: in vivo evidence from a Pkd1-deletion model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(5):F1193-F1202. [CrossRef PubMed](#)
73. Nowak KL, Farmer-Bailey H, Wang W, et al. Curcumin Therapy to Treat Vascular Dysfunction in Children and Young Adults with ADPKD: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(2):240-250. [Online CrossRef PubMed](#)
74. Kipp KR, Rezaei M, Lin L, Dewey EC, Weimbs T. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8):F726-F731. Accessed August 24, 2022. [CrossRef PubMed](#)
75. Daily caloric restriction and intermittent fasting in overweight and obese adults with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [Online](#) (Accessed August 2022)
76. Tao Y, Kim J, Yin Y, et al. VEGF receptor inhibition slows the progression of polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;72(11):1358-1366. [CrossRef PubMed](#)
77. Raina S, Honer M, Krämer SD, et al. Anti-VEGF antibody treatment accelerates polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301(4):F773-F783. [CrossRef PubMed](#)
78. Maurice DH, Ke H, Ahmad F, Wang Y, Chung J, Manganiello VC. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(4):290-314. [CrossRef PubMed](#)
79. Omar F, Findlay JE, Carfray G, et al. Small-molecule allosteric activators of PDE4 long form cyclic AMP phosphodiesterases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(27):13320-13329. [CrossRef PubMed](#)
80. MacKenzie SJ, Baillie GS, McPhee I, et al. Long PDE4 cAMP specific phosphodiesterases are activated by protein kinase A-mediated phosphorylation of a single serine residue in Upstream Conserved Region 1 (UCR1). *Br J Pharmacol.* 2002 Jun;136(3):421-33. [CrossRef PubMed](#)
81. Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med.* 2013;19(4):488-493. [CrossRef PubMed](#)
82. Riwanto M, Kapoor S, Rodriguez D, Edenhofer I, Segerer S, Wüthrich RP. Inhibition of Aerobic Glycolysis Attenuates Disease Progression in Polycystic Kidney Disease. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146654 [CrossRef PubMed](#)
83. Chiaravalli M, Rowe I, Mannella V, et al. 2-Deoxy-d-Glucose Ameliorates PKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):1958-1969. [CrossRef PubMed](#)
84. Gradilone SA, Masyuk TV, Huang BQ, et al. Activation of Trpv4 reduces the hyperproliferative phenotype of cystic cholangiocytes from an animal model of ARPKD. *Gastroenterology.* 2010;139(1):304-14.e2. [CrossRef PubMed](#)
85. Di Mise A, Tamma G, Ranieri M, et al. Activation of Calcium-Sensing Receptor increases intracellular calcium and decreases cAMP and mTOR in PKD1 deficient cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):5704. [CrossRef PubMed](#)
86. Gattone VH II, Chen NX, Sinderson RM, et al. Calcimimetic inhibits late-stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(7):1527-1532. [CrossRef PubMed](#)
87. Bukanov NO, Moreno SE, Natoli TA, et al. CDK inhibitors R-roscovitine and S-CR8 effectively block renal and hepatic cystogenesis in an orthologous model of ADPKD. *Cell Cycle.* 2012; 11(21):4040-4046. [CrossRef PubMed](#)
88. Masyuk T v., Radtke BN, Stroope AJ, et al. Inhibition of Cdc25A suppresses hepato-renal cystogenesis in rodent models of polycystic kidney and liver disease. *Gastroenterology* 2012;142(3): 622-633.e4. [CrossRef PubMed](#)
89. Okumura Y, Sugiyama N, Tanimura S, et al. ERK regulates renal cell proliferation and renal cyst expansion in inv mutant mice. *Acta Histochem Cytochem.* 2009;42(2):39-45. [CrossRef PubMed](#)
90. Calvet JP. MEK inhibition holds promise for polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1498-1500. [CrossRef PubMed](#)
91. Sas KM. Targeting B-Raf as a treatment strategy for polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(5):F942-F943. [CrossRef PubMed](#)
92. Yamaguchi T, Reif GA, Calvet JP, Wallace DP. Sorafenib inhibits cAMP-dependent ERK activation, cell proliferation, and in vitro cyst growth of human ADPKD cyst epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(5):F944-F951. [CrossRef PubMed](#)
93. Fan LX, Li X, Magenheimer B, Calvet JP, Li X. Inhibition of histone deacetylases targets the transcription regulator Id2 to attenuate cystic epithelial cell proliferation. *Kidney Int.* 2012;81(1):76-85. [CrossRef PubMed](#)
94. Cao Y, Semanchik N, Lee SH, et al. Chemical modifier screen identifies HDAC inhibitors as suppressors of PKD models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(51):21819-21824. [CrossRef PubMed](#)
95. Cebotaru L, Liu Q, Yanda MK, et al. Inhibition of histone deacetylase 6 activity reduces cyst growth in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90(1):90-99. [CrossRef PubMed](#)
96. Yanda MK, Liu Q, Cebotaru L. An inhibitor of histone deacetylase 6 activity, ACY-1215, reduces cAMP and cyst growth in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(4):F997-F1004. [CrossRef PubMed](#)
97. Franchi F, Peterson KM, Xu R, et al. Mesenchymal Stromal Cells Improve Renovascular Function in Polycystic Kidney Disease. *Cell Transplant.* 2015;24(9):1687-1698. [CrossRef PubMed](#)
98. Li X, Magenheimer BS, Xia S, et al. A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med.* 2008;14(8):863-868. [CrossRef PubMed](#)
99. Zoja C, Corna D, Locatelli M, et al. Effects of MCP-1 inhibition by bindarit therapy in a rat model of polycystic kidney disease. *Nephron.* 2015;129(1):52-61. [CrossRef PubMed](#)