

Opening lecture

20 anni di progressi nella ricerca sul rene policistico

Alessandra Boletta IRCCS Ospedale San Raffaele, Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, Milano - Italy
Vice Presidente, comitato scientifico AIRP

Rappresentare in poche righe i progressi compiuti negli ultimi vent'anni nella ricerca sul rene policistico non è semplice, ma una visione d'insieme mostra che ci sono stati notevoli e ben riconoscibili passi avanti.

Progressi nella genetica. Vent'anni fa conoscevamo già i due principali geni responsabili della malattia (*PKD1* e *PKD2*), identificati negli anni '90, ma non era chiara la funzione delle proteine da essi codificate, le policistine. Oggi sappiamo che sono proteine di membrana che formano un grosso canale ionico localizzato sul ciglio primario, una sorta di antenna cellulare. Queste proteine svolgono una funzione essenziale nel prevenire la formazione delle cisti sia nel rene che nel fegato.

Inoltre, sono stati identificati altri geni più rari, detti minori, la cui mutazione può causare forme atipiche di PKD. Le proteine da essi codificate permettono il corretto funzionamento del ciglio primario o il trasporto delle due policistine verso il ciglio stesso. Questi geni, oggi riconosciuti a pieno titolo come geni PKD, ampliano lo spettro genetico della malattia.

Progressi nella preclinica. Vent'anni fa si iniziava a riconoscere che i modelli murini fossero fondamentali per chiarire la funzione dei geni *Pkd1* e *Pkd2* e per valutare possibili terapie. L'inattivazione mirata di questi geni nel rene del topo mostrò infatti un quadro PKD molto simile a quello umano. Una delle scoperte principali fu l'accumulo del mediatore cellulare cAMP nelle cisti. Da qui nacque la prima strategia terapeutica mirata a ridurre questo accumulo: l'inibizione del recettore della vasopressina nel tubulo renale. La molecola sviluppata, il Tolvaptan, mostrò efficacia nei modelli animali e poi nell'uomo, diventando il primo farmaco approvato specificamente per l'ADPKD a livello mondiale.

Progressi negli studi clinici e nello sviluppo di terapie per ADPKD. Il Tolvaptan non rappresentò solo la prima terapia registrata per l'ADPKD, ma dimostrò anche la reale possibilità di sviluppare farmaci efficaci per questa patologia. Il suo percorso di sviluppo contribuì infatti a definire meglio l'evoluzione clinica della malattia e a individuare marker utili come endpoint negli studi clinici. Ciò aprì la strada a un'accelerazione significativa nella valutazione preclinica e clinica di nuove molecole.

Metabolismo cellulare: un aspetto centrale della patologia. Nel nostro laboratorio abbiamo scoperto che le cellule delle cisti renali ed epatiche dipendono dal glucosio per

produrre energia. Da ciò è nata una strategia basata sul 2-DG, che entra nelle cellule e ne blocca l'utilizzo del glucosio, permettendoci di avvicinarci all'inizio del primo studio clinico nell'uomo. Abbiamo anche visto che l'aumento della glicolisi danneggia il mitocondrio, spingendo le cellule a usare glutamina. Abbiamo identificato l'enzima chiave, l'asparagina sintetasi (ASNS), il cui silenziamento nei modelli animali rallenta la malattia; stiamo sviluppando un inibitore specifico. Infine, l'inibizione combinata di ASNS e di 2-DG potenzia l'effetto terapeutico, indicando una strategia promettente di *combination therapy*.

Uno sguardo al futuro. Negli ultimi vent'anni la ricerca ha posto le basi per strategie farmacologiche volte a rallentare la malattia, mentre recenti avanzamenti tecnologici fanno sperare in approcci più risolutivi, come il gene editing per correggere le mutazioni o la terapia genica per sostituire i geni *PKD1* e *PKD2*. Studi su modelli animali sono promettenti, anche se la grande dimensione dei geni e la complessità del tessuto renale rendono queste soluzioni ancora lontane dall'applicazione clinica. Scoperte recenti offrono nuove prospettive anche per il rene policistico recessivo (ARPKD), per cui si intravede un percorso terapeutico analogo a quello del dominante descritto sopra.

Conclusioni. Negli ultimi vent'anni sono emerse scoperte importanti. E AIRP? L'Associazione, nata vent'anni fa per aiutare i pazienti e sostenere medici e ricercatori, ha favorito il dialogo tra pazienti, clinici, ricercatori e volontari, contribuendo a far avanzare la conoscenza e la ricerca. Una presenza costante e accogliente, cementata da legami di stima e amicizia. Un grazie ad AIRP per aver accompagnato anche noi ricercatori in questo percorso.

Ringraziamenti

AB ringrazia tutti i membri del suo laboratorio, presenti e passati, che hanno contribuito con il loro lavoro al successo del laboratorio. Il laboratorio Boletta è grato ad AIRP per essere stata sempre al suo fianco. Questo breve scritto è dedicato alla memoria della cara Anna Sternfeld.

Disclosures

Conflitto di interessi: AB ha svolto attività di consulenza per varie aziende negli ultimi vent'anni fra cui Otsuka, Janssen, Regulus, DinaQOR. AB è co-inventore per due famiglie di brevetti volti all'inibizione metabolica nel rene policistico.

Finanziamenti: Gli Autori dichiarano che questo lavoro non ha ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro

Keywords: ADPKD, ARPKD, Ciglia primarie, clinical trial, glucosio, metabolismo, policistine.

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandra Boletta
email: boletta.alessandra@hsr.it

Bibliografia

- Chebib FT, Hanna C, Harris PC, Torres VE, Dahl NK. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Review. JAMA. 2025;333(19):1708-1719. [CrossRef PubMed](#)
- Torres VE, Ahn C, Barten TRM, et al. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary. Kidney Int. 2025;107(2):234-254. [CrossRef PubMed](#)
- Boletta A, Caplan MJ. Physiologic mechanisms underlying polycystic kidney disease. Physiol Rev. 2025;105(3):1553-1607. [CrossRef PubMed](#)
- 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](#)
- Clerici S, Podrini C, Stefanoni D, et al. Inhibition of asparagine synthetase effectively retards polycystic kidney disease progression. EMBO Mol Med. 2024;16(6):1379-1403. [CrossRef PubMed](#)

Where we were standing in 2005...

AI response (Perplexity):

Overall, the 2005 perspective was of a complex genetic disorder with **no curative treatment**, with therapeutic efforts focused on **symptom control**, blood pressure management, and **early-stage clinical trials targeting cyst growth pathways**

BRIEF COMMUNICATIONS

Torres VE et al, Nature Medicine, 2004

Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease

calcium homeostasis⁴, may underlie the proliferative and secretory phenotype of cystic epithelium⁵⁻⁷. OPC31260, an antagonist of VPR2R, the major cAMP agonist in the collecting duct, has recently been shown to be an effective therapy in two models orthologous to human autosomal recessive PKD (ARPKD, PKC rat) and nephrosophyllin (py mouse)⁸.

In this study, we tested the efficacy of OPC31260 in an animal model of ADPKD. The *Plg2^{tm108}* mouse (orthologous to human PKD) was selected because, unlike *Plg2^{+/+}* or *Plg2^{+/tm108}* models, it reliably develops renal cysts within 3 months and is most amenable to study⁹. Renal cAMP levels and expression of aquaporin-2 and VPR2R were higher in *Plg2^{tm108}* than in wild-type mice (Fig. 1a,b). As in ARPKD, the cysts in ADPKD patients are predominantly derived from the collecting duct¹⁰, and a defect in urine concentration is one of its earliest manifestations¹¹. *Plg2^{tm108}* renal cysts originate predominantly from the



In collaborazione con Regione Lombardia

FIGURA 1 - Nel 2005 non vi erano terapie e nel 2004 era appena stato pubblicato uno studio sull'utilizzo di Tolvaptan in modelli animali.

Multiple Exceptional Discoveries Completely Changed the Landscape of our Understanding of ADPKD

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D., Olivier Devuyst, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D., Jared J. Grantham, M.D., Eiji Higashihara, M.D., Ph.D., Ronald D. Perrone, M.D., Holly B. Krass, M.S., John Ouyang, Ph.D., and Frank S. Czerwiec, M.D., Ph.D., for the TEMPO 3:4 Trial Investigators*

ABSTRACT

The course of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is often associated with pain, hypertension, and kidney failure. Preclinical studies indicated that vasopressin V₂-receptor antagonists inhibit cyst growth and slow the decline of kidney function.

2013



From the Division of Nephrology and Transplantation, Department of Internal Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA (V.E.T.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (A.B.C.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (O.D.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (R.T.G.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (J.G.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (E.H.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (R.D.P.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (H.B.K.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (J.O.); the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (F.S.C.); and the Division of Nephrology, University of California, San Francisco, CA (for the TEMPO 3:4 Trial Investigators)*



In collaborazione con Regione Lombardia

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D., Olivier Devuyst, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D., Ronald D. Perrone, M.D., Gary Koch, Ph.D., John Ouyang, Ph.D., Robert D. McQuade, Ph.D., Jaime D. Blas, Ph.D., Frank S. Czerwiec, M.D., Ph.D., and Olga Sergeyeva, M.D., M.P.H., for the REPRISE Trial Investigators*

ABSTRACT

2017



In collaborazione con Regione Lombardia

FIGURA 2 - I due studi clinici sull'uomo che provarono l'efficacia di Tolvaptan nel paziente furono pubblicati nel 2013 e nel 2017. I risultati portarono all'approvazione da parte della FDA.

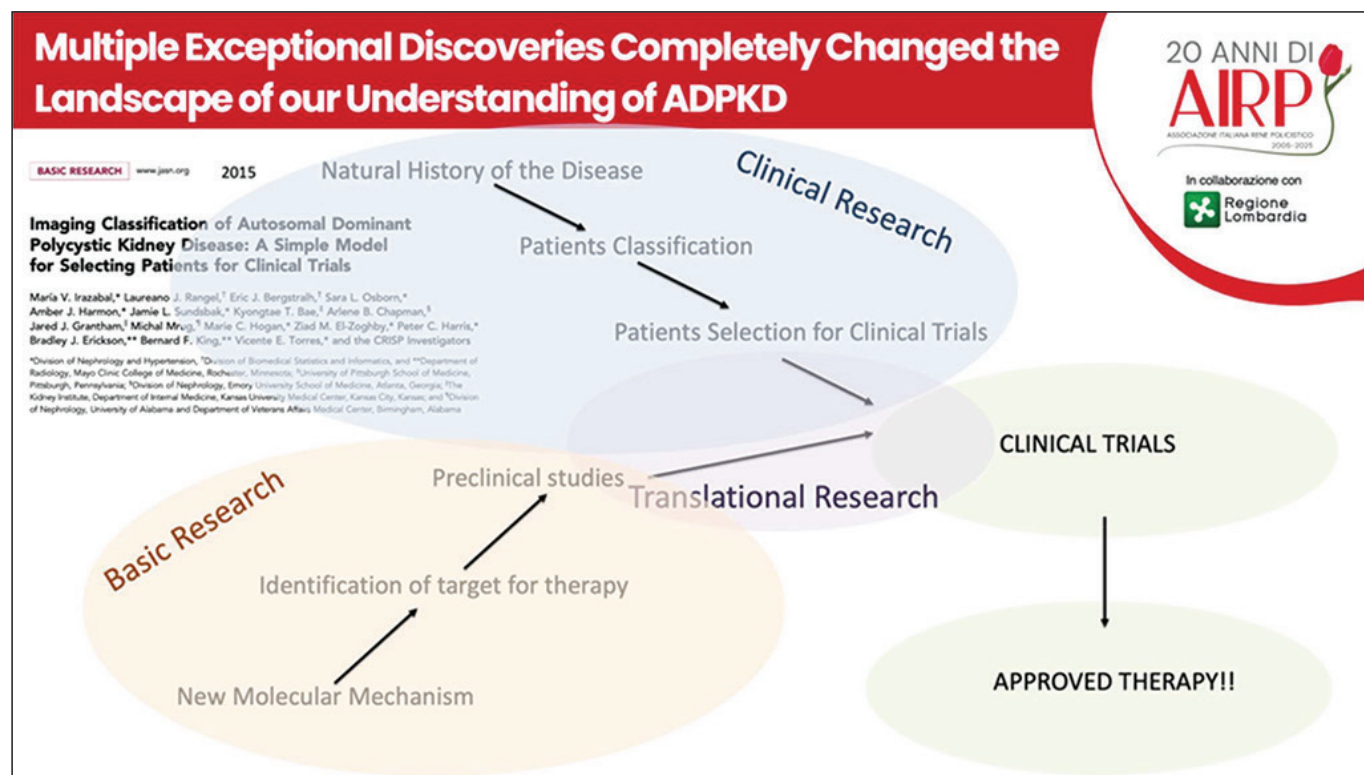


FIGURA 3 - Gli studi clinici sul paziente disegnarono un percorso per sviluppare un farmaco in questa patologia, con la definizione di end-point clinici.

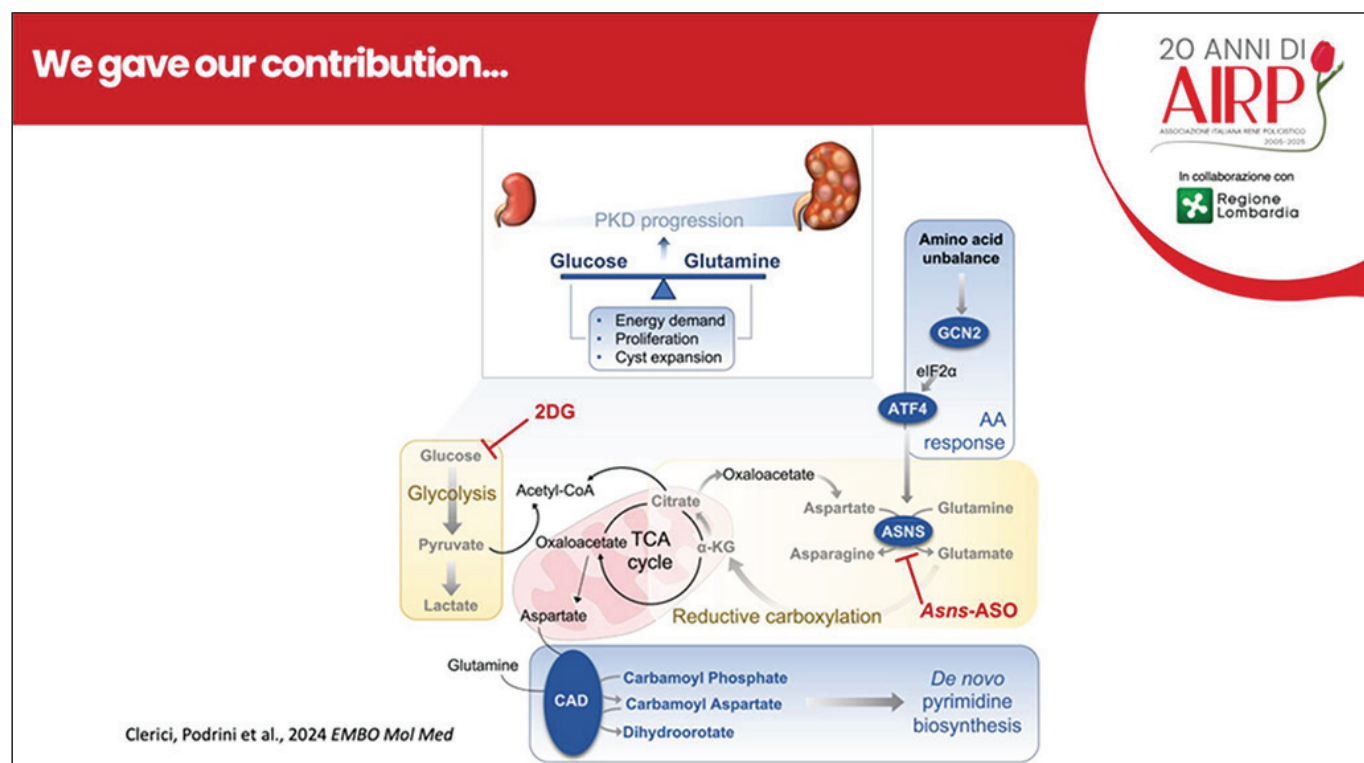


FIGURA 4 - Il nostro laboratorio ha definito la centralità del metabolismo cellulare nella patogenesi e disegnato due possibili terapie, anche combinabili.

What does the Future Look Like?

- Polycystin-1 **Correctors** or potentiators?
- problems: which mutations?
- **Gene Editing**: correcting the genome *in vivo*, in the kidney
- problems: how efficient?
- **Gene Therapy**: transferring PC-1 or mini-genes
- problems: gene too big; really a mini-gene can make it?



FIGURA 5 - Per il futuro lanciamo uno sguardo a tecnologie molto innovative, ma ancora lontane dallo sviluppo in clinica.



In collaborazione con
 Regione Lombardia

20 Settembre 2025 • 8:30 – 18:00

Regione Lombardia • Auditorium Testori
Piazza Città di Lombardia, 1 • Milano

AIRP: 20 anni di impegno nella lotta al Rene Policistico, **al fianco dei Pazienti.**

GRAZIE



FIGURA 6 - Un grazie speciale ad AIRP e ai suoi protagonisti. Un ricordo affettuoso di Anna Sternfeld, qui in visita nel laboratorio Boletta (2013).