

Dieci anni di AIRP

La ricerca e l'impegno

Contenuti scientifici del Meeting Internazionale di Roma

Il decennale AIRP è stato celebrato con il *Meeting* internazionale del 19 Settembre scorso a Roma all'Istituto Superiore di Sanità. Importanti relatori del mondo della nefrologia hanno dato vita a un incontro ricco di approfondimenti su ADPKD e ARPDK, con particolare attenzione alla diagnosi precoce e alla gestione terapeutica di queste patologie. Fondamentale, come sempre, la partecipazione dei pazienti, con le loro domande, le loro curiosità e i loro racconti di esperienze personali. Pubblichiamo, in questo numero, gli abstract delle relazioni presentate al *Meeting*.





York Pei

YORK PEI

Director, Hereditary Kidney Disease Program, University Health Network, Toronto - Canada

NdR: È l'unica clinica degli adulti in Canada che offre assistenza completa per i pazienti con malattia renale ereditaria, tra cui *test* genetici, misurazione volumetrica di carico di malattia, procedure terapeutiche radiologiche interventistiche e terapie farmacologiche sperimentali.

LA GENETICA NELL'ADPKD

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più comune malattia renale ereditaria nel mondo ed è la causa del 5-10% dell'insufficienza renale terminale (ESRD) nei paesi sviluppati. Le mutazioni di PKD1 e PKD2 rispettivamente rappresentano circa l'85% e il 15% delle famiglie accertate attraverso probandi con malattia renale avanzata cronica (CKD). Tuttavia, studi recenti suggeriscono che le forme lievi di ADPKD, come quelle causate da PKD2, sono comuni nella popolazione generale (rispetto ai pazienti individuati negli ambulatori CKD). I pazienti PKD1 hanno un esordio più precoce dell'insufficienza renale terminale rispetto ai pazienti PKD2 (età media: 53.4 vs 72.7 anni, rispettivamente). Tuttavia, PKD1 non è una malattia uniforme, ma presenta un significativo effetto allelico con una forma grave di malattia associata a mutazioni troncanti, una malattia moderata associata a inserimenti/delezioni "inframe" e una malattia lieve associata a mutazioni non troncanti. Inoltre, la presenza di complesse condizioni genetiche sottostanti, come una malattia bilineale, il mosaicismo somatico e geni modificatori possono portare a una significativa variabilità della malattia renale in famiglie con ADPKD.

I recenti progressi nel risequenziamento mirato ad alta efficienza dell'esoma sono stati impiegati con successo e con costi ridotti nell'ambito della ricerca per l'individuazione delle mutazioni di PKD1 e PKD2; questo approccio può essere adattato per la ricerca di mutazioni di altri geni della malattia cistica ed essere utilizzato per svelare casi con malattia genetica complessa tra cui la malattia bilineale e il mosaicismo somatico. Queste innovazioni, a loro volta, hanno il potenziale, in un prossimo futuro, di utilizzare la diagnostica basata sulle mutazioni per la prognosi clinica in ADPKD.

GENETICS IN ADPKD

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease worldwide and accounts for ~5-10% of end stage renal disease (ESRD) in developed countries. Mutations of PKD1 and PKD2, respectively, account for ~85% and ~15% of families ascertained through probands with advanced chronic renal disease (CKD). However, recent studies suggest that mild forms of ADPKD such as PKD2 are common in the general population (vs. patients from CKD clinics). PKD1 patients have an earlier onset of ESRD than PKD2 patients (median age: 53.4 vs. 72.7 years, respectively). Nevertheless, PKD1 is not a uniform disease but exhibits a significant allelic effect with severe disease associated with truncating mutations, moderate disease with inframe insertions/deletions, and mild disease with non-truncating mutations. Additionally, the presence of complex genetic underpinning such as bilineal disease, somatic mosaicism and modifier genes can result in significant renal disease variability within family in ADPKD.

Recent advances with high throughput targeted exome re-sequencing have been successfully employed in a research setting for PKD1 and PKD2 mutation screening at reduced costs, can be adapted to screen additional cystic disease genes, and can be used to unravel cases with complex genetic including bilineal disease and somatic mosaicism. These innovations, in turn, have the potential to transform mutation-based diagnostics for clinical prognostication in ADPKD in the near future.



Francesco Scolari

FRANCESCO SCOLARI

Direttore SC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Montichiari - AO Spedali Civili di Brescia;
Professore Associato di Nefrologia, Università di Brescia, Brescia

[... l'alleanza fra medici, ricercatori e associazioni dei pazienti è strategica e propedeutica per il raggiungimento dell'obiettivo comune, quello di bloccare la progressione della malattia...]

MANIFESTAZIONI RENALI, EXTRARENALI E TERAPIA SOSTITUTIVA IN CORSO DI ADPKD

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più frequente malattia genetica renale (12.5 milioni di persone affette nel mondo); rappresenta la quarta causa di necessità di dialisi (7-10% dei pazienti) e colpisce entrambi i sessi e tutte le razze e le etnie. La malattia è caratterizzata da un progressivo incremento del volume del rene, per la comparsa di numerosi cisti renali bilaterali che crescono in modo graduale e costante.

L'ADPKD è una malattia sistemica perché, oltre ad avere manifestazioni renali (1. cisti renali, 2. dolore renale, 3. emorragia renale, 4. ipertensione, 5. infezione delle vie urinarie e delle cisti renali, 6. nefrolitiasi, 7. insufficienza renale progressiva) presenta anche manifestazioni gastrointestinali (1. cisti epatiche, 2. cisti pancreatiche, 3. diverticolosi del colon, 4. ernia addominale, 5. colangiocarcinoma, 6. fibrosi epatica) e anomalie cardiovascolari (1. aneurismi intracranici, 2. valvulopatie cardiache, 3. aneurismi aortici, 4. aneurismi coronarici, 5. ipertrofia ventricolare sinistra).

I fattori di rischio che concorrono alla progressione della malattia renale in corso di ADPKD sono:

- clinici (ipertensione precoce, presenza di macroematuria e di complicanze urologiche, precoce diminuzione del GFR e, soprattutto, del volume renale, che si correla in modo inverso con il GFR);
- genetici (mutazioni a carico del gene PKD1 e mutazioni PKD1 troncanti) e ambientali (uso di caffeina, eccessiva assunzione di proteine, basso introito di acqua, fumo);
- laboratoristici (proteinuria, microalbuminuria, livelli di copeptina).

Concludendo, l'ADPKD è una malattia sistemica; la sua gestione ottimale richiede un *team* multidisciplinare coordinato dal nefrologo; esistono ancora aree di controversia, la cui soluzione richiede ulteriori studi e una più intensa collaborazione, nazionale e internazionale; l'identificazione dei fattori di rischio di progressione e di vie di segnalazione patogenetiche offre, oggi, nuovi *target* terapeutici per una cura efficace della malattia.

RENAL AND EXTRARENAL MANIFESTATIONS AND RENAL REPLACEMENT THERAPY IN ADPKD

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic kidney disease (12.5 million people in the world). ADPKD is the fourth most common cause of end-stage renal disease (7-10%) and affects all races, ethnicities and genders. The disease is characterized by multiple bilateral renal cysts, determining a progressive increase in the total kidney volume.

ADPKD is a systemic disease. In addition to the renal manifestations (1. renal cysts, 2. renal pain, 3. renal hemorrhage, 4. hypertension, 5. urinary tract infection and infection of renal cysts, 6. nephrolithiasis, 7. progressive renal failure) ADPKD is characterized by gastro-intestinal manifestations (1. hepatic cysts, 2. pancreatic cysts, 3. colonic diverticula, 4. abdominal hernia, 5. cholangiocarcinoma, 6. congenital hepatic fibrosis) and cardiovascular abnormalities (1. intracranial aneurysms, 2. valvular heart disease, 3. aortic aneurysms, 4. coronary aneurysms, 5. left ventricular hypertrophy).

The risk factors for the progression of the renal disease in the course of ADPKD are:

- *clinical (early hypertension, early occurrence of gross hematuria and urological complications, early decrease in GFR and especially in the total kidney volume, which is inversely related to the GFR decline);*
- *genetic (PKD1 mutations: the best outlook; non-truncating PKD1 mutations: intermediate outlook; truncating PKD1 mutations: the worst outlook);*
- *environmental (caffeine abuse, high protein intake, low water intake, smoking); biochemical (proteinuria, microalbuminuria, serum copeptin levels).*

In conclusion, the ADPKD is a systemic disease; its optimal management requires a multidisciplinary team coordinated by a nephrologist; there are still controversial areas, requiring further studies and a national and international collaboration. The identification of risk factors for progression and of signalling pathogenetic pathways now offers new therapeutic targets for an effective treatment of the disease.



Yves Pirson

YVES PIRSON

Professore dell'Université Catholique de Louvain
Consulente Nefrologo presso Cliniques Universitaires Saint-Luc UCL, Bruxelles - Belgio

Cliniques Universitaires Saint-Luc UCL a Bruxelles è l'ospedale accademico dell'Università cattolica di Louvain, la più grande scuola di medicina nella parte francofona del Belgio. La Divisione di Nefrologia ha una lunga tradizione nel campo di ricerca d'avanguardia, cura clinica e insegnamento. Un'attenzione particolare, da più di 30 anni, è stata rivolta ai disturbi renali ereditari (Prof. Y. Pirson). Dal 2006, la Clinica delle malattie renali genetiche include quattro nefrologi adulti, due nefrologi pediatrici e un genetista con la formazione in nefrologia, offrendo assistenza integrata alle famiglie con malattia renale ereditaria.

COMPLICANZE IN CORSO DI ADPKD: GLI ANEURISMI

L'aneurisma intracranico, ICA, ha un'incidenza del 9–12% nei pazienti con ADPKD, mentre è del 2-3% nella popolazione generale. Non ci sono fattori chiari di rischio di rottura di ICA in pazienti con ADPKD, a parte una storia familiare di rottura. L'età media dei pazienti maschi alla quale si verifica la rottura è più bassa rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (41 rispetto a 51 anni). Tutto sommato, non sembra esserci una differenza nella frequenza di rottura tra pazienti ADPKD e popolazione generale.

Non si raccomanda uno *screening* ad ampio spettro alla ricerca di ICA perché: 1) rivela soprattutto ICA piccoli, con bassa probabilità di rottura; 2) un intervento "profilattico" di riparazione di un ICA non rotto può essere rischioso. Elementi a favore dello *screening* in un paziente con una buona aspettativa di vita sono la storia familiare di ICA/emorragia subaracnoidea, precedenti rotture di ICA, professioni ad alto rischio (per esempio, piloti di aereo) e ansietà del paziente nonostante un'adeguata informazione. La RM con sequenze TOF senza mezzo di contrasto (gadolinio) è il metodo di *screening* di elezione. La gestione di ICA non rotti dovrebbe essere discussa con un *team* multidisciplinare in un centro altamente specializzato. Gli individui con ICA non rotti piccoli e non trattati dovrebbero venire rivalutati ogni 6-24 mesi. Si raccomanda altamente di smettere di fumare e di tenere sotto controllo i fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti con storia familiare di ICA e *screening* negativi dovrebbero essere ricontrollati con intervalli di 5-10 anni.

Bibliografia: (Kidney Int 2015; 88: 17).

COMPLICATIONS IN ADPKD: ANEURYSMS

Intracranial aneurysms (ICAs) occur in 9-12% of patients with ADPKD compared with 2-3% in the general population. There are no clear risk factors for ICA rupture in patients with ADPKD, other than family history of rupture. Mean age at rupture is lower than in the general population (41 vs. 51 years). Overall, it appears to be no difference in the rate of rupture between ADPKD and the general population.

Widespread screening of ICA is not recommended because it yields mostly small ICAs with a low risk of rupture and prophylactic repair of an unruptured ICA may be risky. Indications for screening in patients with good life expectancy include family history of ICA or subarachnoid hemorrhage, previous ICA rupture, high-risk professions (e.g., airline pilots), and patient anxiety despite an adequate information. Time-of-flight MRI without gadolinium enhancement is the screening method of choice. Management of unruptured ICAs should be discussed with a multidisciplinary team in an expert center. Individuals with small, untreated and unruptured ICAs should be reevaluated every 6-24 months. Smoking cessation and control of cardiovascular risk factors are strongly recommended. Patients with a family history of ICA and a negative screening should be rescreened at 5-10-year intervals.

References: (Kidney Int 2015; 88: 17).



Loreto Gesualdo

LORETO GESUALDO

Professore ordinario e Direttore dell'Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

[“... che il nutrimento sia la tua medicina e la medicina il tuo nutrimento” - “Il cibo è per tutti noi la miglior cura” - “... se fossimo in grado di fornire la giusta dose di nutrimento e di esercizio fisico, né in difetto né in eccesso, avremmo trovato la strada per la salute” (Ippocrate).]

STILE DI VITA E ALIMENTAZIONE NEL PAZIENTE CON ADPKD

La malattia policistica dell'adulto (ADPKD) è una malattia genetica caratterizzata da ipertensione, calcolosi uratica, infezioni delle vie urinarie, aumentato rischio cardio-vascolare e malattia renale cronica progressiva. È stato dimostrato che l'aderenza a corretti stili di vita (alimentazione di tipo mediterraneo, attività fisica, abolizione del fumo, terapia idropinica) può ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari e la mortalità. Le evidenze scientifiche degli ultimi anni dimostrano un'indissolubile relazione tra alimentazione e salute. Infatti, alcuni modelli di terapia nutrizionale, come l'alimentazione mediterranea a normale-basso contenuto proteico (0.9-0.8 gr/proteine/kg), hanno mostrato un ruolo determinante nella prevenzione del rischio cardio-vascolare e del danno renale cronico. Questo tipo di alimentazione prevede il consumo di carboidrati, prevalentemente di tipo integrale, frutta e verdura, leguminose, pesce, olio extravergine d'oliva e vino rosso e una riduzione delle quantità di carni rosse e formaggi. Nell'impostazione di una corretta alimentazione, cinque sono gli elementi che meritano particolare attenzione: l'acido urico, il fosforo, il sodio, il potassio e le proteine. L'acido urico proviene dal metabolismo del fruttosio. È stato dimostrato che l'assunzione di grandi quantità di fruttosio induce ipertrigliceridemia, iperuricemia e ipertensione. Pertanto, tutti gli alimenti ricchi di fruttosio (bibite gassate, ecc.) devono essere eliminati dall'alimentazione del paziente affetto da ADPKD per prevenire l'insorgenza di ipertensione e di calcolosi uratica. Il fosforo è un altro elemento che si associa a un aumentato rischio cardio-vascolare e renale. Il fosforo è contenuto negli alimenti in forma organica e inorganica. Il più pericoloso è quello inorganico, contenuto in insaccati, formaggi, bibite gassate e dolci, in quanto riassorbibile al 100%. Il meno assorbibile (circa il 20%) è quello organico contenuto nei vegetali e nelle leguminose perché legato all'acido fitico, a differenza del fosforo organico contenuto nelle carni rosse e nel pesce, che è riassorbibile per il 40-60%. Pertanto, una buona alimentazione del paziente affetto da ADPKD deve prevedere alte quantità di cereali integrali, frutta, verdura e leguminose e basse quantità di carni rosse, bibite gassate e formaggi. Inoltre, molta attenzione deve essere posta alle quantità di sodio e potassio. Bisogna evitare di superare i 5 grammi di cloruro di sodio al giorno introdurre basse quantità di potassio e bicarbonato. Molta attenzione deve essere posta alla quantità e alla qualità delle proteine, che non devono mai superare gli 0.8 gr/kg/die e che devono essere prevalentemente di tipo vegetale. Infine, non bisogna trascurare il microbiota intestinale, vero organo in grado di adattarsi alle variazioni dell'alimentazione e in grado di condizionare la nostra epigenetica e, quindi, l'insorgenza di patologie, come, per esempio, la malattia renale cronica, e di modulare il fenotipo di ADPKD.

La composizione del microbiota appartiene a ognuno di noi ed è dotata di una sua plasticità fortemente modulabile in base all'alimentazione, agli *stress* fisici e psichici e agli antibiotici. Nei pazienti con CKD, inoltre, la perdita della funzione dei nefroni identifica il colon come sistema sostitutivo renale. Pertanto, a livello dell'epitelio intestinale, si osserva una massiva escrezione di urea, acido urico e ossalati, che inducono un'alterazione del microambiente e della popolazione microbica dell'intestino, causando disbiosi. Le restrizioni alimentari (frutta ricca di potassio e leguminose ricche di fosforo vegetale) imposte al paziente con CKD peggiorano ulteriormente la disbiosi, in quanto aumentano la fermentazione proteolitica, piuttosto che quella saccarolitica. Questo tipo di fermentazione aumenta la produzione di tossine uremiche, gli anioni organici (per esempio, cresoli e indoli), potenti stimolatori dello *stress* endoteliale e, quindi, responsabili dell'aumentato rischio cardio-vascolare e di un'accelerata progressione del danno renale.

In conclusione, l'alimentazione di tipo mediterraneo, ricca di proteine vegetali e povera di proteine animali, apportando grandi quantità di fibra solubile e insolubile, potassio e bicarbonati, potrebbe ridurre, nel paziente affetto da ADPKD, il rischio cardio-vascolare e la progressione del danno renale, modulando il microbiota intestinale e abbattendo le concentrazioni degli anioni organici (cresoli e indoli) prodotti dal metabolismo batterico di tipo proteolitico.

LIFESTYLE AND NUTRITION IN PATIENTS WITH ADPKD

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is a genetic disorder characterized by high blood pressure, uric acid kidney stones, urinary tract infections, increased risk of cardiovascular disease and progressive chronic kidney disease. It has been shown that the adherence to healthy lifestyles (diet of Mediterranean type, physical activity, smoking cessation) can

reduce the incidence of cardiovascular diseases and mortality. There is an indissoluble relationship between diet and health. In fact, some models of nutritional therapy, such as Mediterranean diet with normal-low protein amount (0.9 to 0.8 gr/protein/kg), show a key role in the prevention of cardiovascular risk and chronic renal damage.

Consumption of carbohydrates, mainly whole grains, fruits and vegetables, legumes, fish, olive oil, red wine and low amounts of red meat and cheese is the basis of this success. In the setting of proper nutrition, five items deserve special attention: uric acid, phosphorus, sodium, potassium and proteins. Uric acid comes from the metabolism of fructose. It has been shown that the intake of large amounts of fructose induces hypertriglyceridemia, hyperuricemia and hypertension. Therefore, all foods rich in fructose (sodas, etc.) must be removed from ADPKD diet to prevent the onset of hypertension and uric acid stones. Phosphorus is another element that is associated with an increased risk for cardiovascular and renal damage. The phosphorus content in food may be organic and inorganic. The inorganic phosphorus can be found in sausages, cheese, soft drinks, desserts, and is 100% absorbable. The organic phosphorus present in vegetables and in leguminous plants is less absorbable (about 20%) because it is linked to phytic acid. On the other hand, the organic phosphorus in red meat and fish is resorbable for 40-60%. Therefore, nutritional therapy of patients with ADPKD must provide high amounts of whole grains, fruits, vegetables and legumes and low amounts of red meat, soft drinks and cheese.

Furthermore, much attention must be paid to the amounts of sodium and potassium. Patients with ADPKD must avoid exceeding 5 grams of sodium chloride per day and must introduce the right amounts of potassium and bicarbonate. Much attention must be given to the quantity and quality of protein that must never exceed 0.8 gr/kg/day and that must be predominantly of vegetable type. Finally, we must not neglect the gut microbiota, a true organ able to modulate our epigenetic and thus the onset of diseases, such as chronic kidney diseases, and the phenotype of ADPKD.

The composition of the microbiota belongs to each of us and it has its plasticity that may be modulated by physical and psychological stress, antibiotics and diet. In patients with CKD, the loss of the function of nephrons identifies the colon as the renal replacement system. Therefore, the gut epithelium excretes a massive concentration of urea, uric acid and oxalates which induce an alteration of the microenvironment with dysbiosis. Dietary restrictions (fruits rich in potassium and legumes rich in vegetable organic phosphorus) imposed to patients with CKD worsen further dysbiosis as they increase the proteolytic rather than the saccharolitic fermentation. This type of fermentation increases the production of uremic toxins, organic anion (eg. cresols and indoles), potent stimulators of endothelial stress, and therefore agents responsible for the increased cardio-vascular risk and accelerated progression of renal damage.

In conclusion, the Mediterranean diet, rich in vegetables and low in animal proteins, apporting large amounts of soluble and insoluble fiber, potassium and bicarbonate, may reduce the cardiovascular risk and the progression of renal damage in patients with ADPKD by modulating the intestinal microbiota and by reducing the concentrations of organic anions (cresols and indoles) produced by the bacterial metabolism of proteolytic type.



Alessandra Boletta

ALESSANDRA BOLETTA

Direttore della Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, Ospedale San Raffaele, Milano

[Il principale interesse scientifico è la comprensione delle basi molecolari della malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD). “Il contatto con i pazienti suscita in me sempre sentimenti contrastanti: da un lato ci si sente sempre inadeguati e non sufficientemente rapidi nel dare delle risposte (la ricerca è molto lenta), mentre, dall’altro, la conoscenza di persone affette dalla malattia e la constatazione del loro disagio e dei loro problemi rappresentano una forte spinta a fare sempre di più e a mantenere lo sguardo fisso sul traguardo, che è l’identificazione di una cura”.]

PROGETTO DI RICERCA AIRP: LE DISFUNZIONI METABOLICHE NEL RENE POLICISTICO APRONO NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Nel nostro laboratorio ci occupiamo di studiare le basi molecolari della malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD). La malattia è causata da una mutazione nel gene PKD1 nell’85% dei casi oppure nel gene PKD2 nel rimanente 15%. La malattia è dovuta alla perdita di funzionalità di uno di questi due geni oppure del complesso formato dalle due proteine codificate da questi due geni: la policistina 1 o la policistina 2, rispettivamente.

In uno studio già pubblicato in passato abbiamo dimostrato che le cellule che fiancheggiano le cisti renali hanno un profondo difetto metabolico e, in particolare, hanno un’alterazione a livello del metabolismo del glucosio (Rowe et al., Nat Med 2013). Abbiamo dimostrato che le cellule dei tessuti policistici sono avidi di glucosio e che tendono a trasformarlo in acido lattico per generare energia. Abbiamo pensato di sfruttare questa loro caratteristica per contrastare la crescita delle cisti. In un primo studio, avevamo utilizzato una molecola molto simile al glucosio, il 2-deossi-D-glucosio e dimostrato che, in un modello molto aggressivo di malattia, era efficace nel rallentare la progressione della malattia. Il 2-deossi-D-glucosio assomiglia in tutto al glucosio, eccetto per il fatto che, una volta entrato nella cellula, questa non è in grado di utilizzarlo per generare energia e, così, smette di crescere. L’effetto finale è il rallentamento dell’espansione delle cisti. In uno studio più recente, abbiamo voluto testare l’efficacia di questa stessa molecola, utilizzata a dosi molto più basse e per un periodo prolungato, su modelli di malattia molto più simili alla patologia umana, cioè a esordio tardivo e con decorso lento. I nostri studi hanno dimostrato che, anche su questi modelli animali di malattia, il 2-deossi-D-glucosio è efficace nel rallentare l’espansione delle cisti e l’aumento di volume del rene. Lo studio è stato svolto seguendo nel tempo gli animali utilizzando la risonanza magnetica, in modo simile a quanto si fa nell’uomo per valutare il volume renale. I nostri studi ci permettono di concludere che, anche in modelli animali molto simili alla patologia umana, questa molecola funziona bene e questo apre nuove prospettive per testare l’utilizzo di 2-deossi-D-glucosio sui pazienti.

THE AIRP RESEARCH PROJECT: METABOLIC DISFUNCTIONS IN POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE OPEN NEW PERSPECTIVES FOR THERAPY

In our laboratory we study the molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). The disease is caused by a mutation in the PKD1 gene in 85% of cases, or in the PKD2 gene in the remaining 15%. The disease is due to loss-of-function of one of these two genes or of the complex formed by the two proteins encoded by these two genes: polycystin 1 or polycystin 2, respectively.

In a study published in the past we already showed that cells mutant for Pkd1 have a profound metabolic defect and in particular have an alteration at the level of glucose metabolism (Rowe et al., Nat Med 2013). We demonstrated that tissue and cells in PKD are glucose-avid and tend to use it in the glycolytic pathway to generate energy. We decided to explore the possibility to target this alteration as a potential therapy. In a first study we used a molecule similar to glucose, 2-deoxy-D-glucose (2DG) and demonstrated that in a very aggressive murine model of the disease 2DG was effective in slowing the progression of the disease. The 2-deoxy-D-glucose looks very similar to glucose but once entered into the cell it cannot be used to generate energy and so it is able to slow the growth of the disease. The net effect is the slowdown in the expansion of cysts. In a more recent study, we wanted to test the effectiveness of this same molecule, used in much lower doses and for a prolonged period of time, on models of disease much more similar to the human disease, namely late onset and slow progression. Our studies showed that also on these animal models of disease 2DG is effective in slowing the expansion of the cysts and the increase in the volume of the kidney. The study was carried out by following over time the animals using magnetic resonance imaging, similarly to what is done in humans, to assess the kidney volume. Our studies allow us to conclude that even in animal models very similar to the human disease this molecule works well and this opens new perspectives for testing the use of 2DG for patients.



Riccardo Magistrone

RICCARDO MAGISTRONE

Ospedale San Raffaele, Milano; Policlinico di Modena, Modena; Columbia University, NYC - USA

[... Abbiamo disegnato uno studio in cui un numero limitato di pazienti affetti da ADPKD, con funzione renale non severamente ridotta e reni ingranditi, sarà trattato con dosi crescenti di 2-DG e sarà monitorato clinicamente...]

PROGETTO DI RICERCA AIRP: LE DISFUNZIONI METABOLICHE NEL RENE POLICISTICO APRONO NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Sulla base dei dati preclinici pubblicati dalla Dr.ssa Alessandra Boletta, abbiamo ipotizzato che un analogo intervento terapeutico di inibizione del metabolismo glucidico applicato all'uomo possa rappresentare una nuova strategia per ritardare la progressione della malattia in ADPKD. Il 2-deossi-glucosio non è autorizzato in nessun paese per l'utilizzo clinico, sebbene sia stato suggerito un suo possibile ruolo come farmaco antitumorale, antinfiammatorio, antivirale e antiepilettico. Sono stati pubblicati alcuni studi clinici di fase I e fase II nell'ambito della ricerca antitumorale, ma non esiste alcuna esperienza con questo farmaco in ADPKD. Complessivamente, i dati pubblicati disponibili sulla sperimentazione clinica suggeriscono una sostanziale tollerabilità del farmaco a dosaggi paragonabili a quelli adoperati nei modelli animali di ADPKD negli esperimenti condotti dalla Dr.ssa Boletta. I principali elementi di tossicità per i quali bisogna mantenere un'elevata sorveglianza clinica riguardano i sintomi di tipo ipoglicemico e le possibili alterazioni del ritmo cardiaco. In considerazione della mancanza di dati sulla popolazione ADPKD, abbiamo ritenuto necessario programmare uno studio di fase I per studiare la dose non tossica somministrabile ai pazienti e per la registrazione degli effetti tossici che potrebbero eventualmente scaturire dall'utilizzo del 2-DG.

Abbiamo disegnato uno studio in cui un numero limitato di pazienti affetti da ADPKD, con funzione renale non severamente ridotta e reni ingranditi, sarà trattato con dosi crescenti di 2-DG e sarà monitorato clinicamente. Quando un numero critico di pazienti avrà manifestato sintomi suggestivi di tossicità da farmaco, considereremo come dose tollerabile quella immediatamente inferiore a quella determinante gli effetti tossici. Lo studio avrà una durata complessiva di 12 mesi.

AIRP RESEARCH PROJECT: METABOLIC DYSFUNCTION OF POLYCYSTIC KIDNEY DISCLOSES NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Based on preclinical data published by Dr. Alessandra Boletta, we hypothesized that a similar therapeutic intervention of glucose metabolism inhibition applied to humans may represent a new strategy to delay disease progression in ADPKD. The 2-deoxy glucose is unauthorized in all countries for clinical use although it has been suggested it could have a possible role as a cancer, anti-inflammatory, antiviral and anti-epileptic drug. Some clinical trials of phases I and II were published in cancer research, but there is no experience with this drug in ADPKD. Overall, the available published data on clinical trials suggest a substantial tolerability at doses comparable to those used in animal models of ADPKD in the experiments conducted by Dr. Alessandra Boletta. The main elements of toxicity, for which high clinical surveillance is needed, concern hypoglycemia-like symptoms and alteration of cardiac electrophysiology. Given the lack of data on ADPKD population, we felt it necessary to program a phase I study for the identification of the maximum non-toxic dose that can be administered to patients and for the registration of the toxic effects which might arise from the use of 2-DG.

We designed a study in which a limited number of patients with ADPKD, with not severely reduced renal function and enlarged kidneys, will be treated with increasing doses of 2-DG and will be clinically monitored. When a critical number of patients will experience symptoms suggestive of drug toxicity, we will consider as tolerable doses those immediately below the dose determining the toxic effects. The study will last 12 months.



Giuseppe Remuzzi

GIUSEPPE REMUZZI

Direttore del Dipartimento di Medicina dell'Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII (ex Ospedali Riuniti) di Bergamo, Bergamo

Fin dall'inizio della sua attività, il Prof. Remuzzi ha affiancato al lavoro clinico in Ospedale un'intensa attività didattica e di ricerca. Da quando l'Istituto Mario Negri ha aperto la sua sede a Bergamo, coordina tutte le attività di ricerca della sede di Bergamo dell'Istituto Mario Negri e, dal 1992, del Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò" a Ranica.

IL RUOLO DELLA SOMATOSTATINA

[...] Decenni di funzionalità renale nella norma caratterizzano la storia naturale della malattia (ADPKD), nonostante l'ingrossamento progressivo dei reni per la trasformazione delle cisti (Grantham et al., *N Engl J Med* 2006). I risultati indicano che la presenza di modificazioni diffuse nel tessuto renale e di cisti macroscopiche ("tessuto renale intermedio") rappresenta un possibile utile fattore predittivo del declino della funzionalità renale in pazienti con PKD (Antiga et al., *C J Am Soc Nephrol* 2006). Tre anni di terapia con Octreotide-LAR hanno efficacemente limitato la crescita del volume renale nei pazienti con ADPKD, un effetto che è stato in gran parte spiegato dalla ridotta crescita delle cisti renali, associata, nel tempo, a una protezione quasi totale della perdita di funzionalità renale.

L'octreotide ha ridotto il volume del fegato, un effetto che si è protratto fino ai 2 anni successivi alla sospensione della terapia. Questi risultati, combinati con un buon profilo di sicurezza, sono incoraggianti nel cammino percorso per identificare un nuovo trattamento efficace e sicuro per limitare la crescita incontrollata di reni policistici e, si spera, di fegato policistico, che si associano all'ADPKD.

SOMATOSTATINE

[...] *Decades of normal renal function characterize the natural history of the disease despite progressive enlargement and cystic transformation of the kidneys (Grantham et al., N Engl J Med 2006). The findings indicate that the presence of diffuse change in renal tissue beyond macroscopic cysts ("intermediate renal tissue") represents a possible useful novel predictor of renal function decline in PKD patients (Antiga et al., C J Am Soc Nephrol 2006).*

Three-year Octreotide-LAR therapy effectively limited kidney volume growth in participants with ADPKD, an effect that was largely explained by blunted growth of kidney cysts and associated with almost complete protection against renal function loss over time.

Octreotide reduced liver volumes, an effect that was sustained 2 years after treatment withdrawal. These findings, combined with a remarkably good safety profile, are encouraging on the way to identify a new effective and safe treatment to limit the uncontrolled growth of polycystic kidneys and, hopefully, of polycystic livers that so frequently are associated with ADPKD.



Vicente E. Torres

VICENTE E. TORRES

M.D., Ph.D., Nephrology Mayo Graduate School of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Minnesota - USA

NdR: Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., is the director of the Mayo Clinic Translational Polycystic Kidney Disease (PKD) Center, supported by the National Institutes of Health (NIH) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

IL RUOLO DEL TOLVAPTAN

La vasopressina e le vie di segnale correlate al cAMP hanno dimostrato di contribuire in modo importante allo sviluppo di cisti in ADPKD, fornendo il razionale per lo studio di antagonisti del recettore V2 della vasopressina sulla proliferazione cellulare, sulla secrezione di fluidi e sulla cistogenesi. L'eliminazione genetica della vasopressina circolante e diversi antagonisti del recettore V2 hanno dimostrato la loro efficacia in diversi modelli animali di malattia renale policistica, fornendo una giustificazione per gli studi clinici randomizzati di tolvaptan.

Sono stati discussi il disegno e i risultati del fondamentale studio clinico "Tolvaptan, efficacia e sicurezza nella gestione della malattia renale policistica autosomica dominante e suoi risultati" (TEMPO 3:4). Questo ampio studio di fase 3, multicentrico, in doppio cieco e controllato con *placebo* ha dimostrato che la somministrazione di tolvaptan in tre anni è stata in grado di rallentare l'allargamento dei reni di circa il 50% e il declino della funzione renale di circa il 30%. Un'estensione dello studio non "in cieco" di (TEMPO 3:4) ha dimostrato che il vantaggio ottenuto al termine dello studio (TEMPO 3:4) è mantenuto per almeno due anni. La somministrazione di tolvaptan sembra essere relativamente sicura, anche se, in un piccolo numero di pazienti, si sono verificate anomalie della funzione epatica che richiederanno una stretta sorveglianza. Sulla base dei risultati di (TEMPO 3:4), la somministrazione di tolvaptan è stata approvata per il trattamento dei pazienti affetti da ADPKD negli stadi di insufficienza renale 1-3 e con evidenza di malattia rapidamente progressiva in Giappone, in Canada e nell'Unione Europea. Il tolvaptan non è stato approvato negli Stati Uniti, dove la *Food and Drug Administration* ha richiesto ulteriori dati di sicurezza ed efficacia nei pazienti con fasi più avanzate della malattia. È attualmente in corso un ampio studio clinico randomizzato (REPRISE) condotto in pazienti con ADPKD e CKD fasi 2-4. Sono stati considerati l'impatto di questi dati e le possibili implicazioni future sulla modifica del panorama del trattamento dell'ADPKD.

TOLVAPTAN

Vasopressin and the associated cAMP-related signalling pathways have been shown to contribute importantly to cyst development in ADPKD, providing the rationale for the investigation of vasopressin V2 receptor antagonists on cell proliferation, fluid secretion and cystogenesis. Genetic elimination of circulating vasopressin and several V2 receptor antagonists demonstrated its efficacy in several animal models of polycystic kidney disease, providing the justification for randomized clinical trials of tolvaptan. The design and the results of the pivotal Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO 3:4) were discussed. This large, phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study showed that the administration of tolvaptan over three years was able to slow the enlargement of the kidneys by approximately 50% and the decline of renal function by approximately 30%. An open-label extension of (TEMPO 3:4) has shown that the benefit obtained at the end of (TEMPO 3:4) is maintained for at least two years. The administration of tolvaptan appears to be relatively safe, although abnormalities of liver function occurred in a small number of patients and will require close surveillance. On the basis of the results of (TEMPO 3:4), the administration of tolvaptan was approved in Japan, Canada and the European Union for the treatment of ADPKD in patients with CKD stages 1-3 and evidence of a rapidly progressive disease. Tolvaptan has not been approved in the United States, where the Food and Drug Administration requested additional safety and efficacy data in patients with more advanced stages of the disease. A large randomized clinical trial (REPRISE) is currently conducted in patients with ADPKD and CKD stages 2-4. The impact of these data and the potential future implications in changing the ADPKD treatment landscape were considered.