

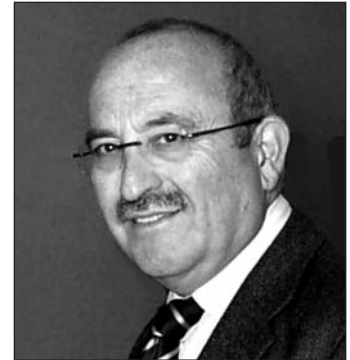
NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE NEL RENE POLICISTICO

M. Rathaus

Direttore, Unità di Emodialisi, Dipartimento di Nefrologia e Ipertensione
Meir Medical Center, Kfar Saba and Sackler School of
Medicine, Tel Aviv University
Israele

M. RATHAUS

Nato a Roma nel 1946, laureato all'Università della Sapienza nel 1971. Dal 1974 vive in Israele, dove dirige l'Unità di Emodialisi nella Divisione di Nefrologia e Ipertensione nel Centro Medico "Meir" in Kfar Saba. Dal 1992 è Professore di Medicina nella Università di Tel Aviv. Principale interesse nel campo della ricerca: disfunzione endoteliale e ipertensione nell'insufficienza renale cronica.



New therapies for ADPKD

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is one of the most common causes of chronic renal failure. Currently, there are no established specific treatments to prevent or slow down the progression of the disease. The last decade, however, has witnessed a significant effort to improve the prognosis of patients with ADPKD. Patients with chronic renal failure are now offered different therapies such as a low-protein diet, angiotensin II converting enzyme inhibitors or receptor blockers, and statins. In addition, a number of important breakthroughs have greatly advanced our understanding of the pathogenesis of ADPKD. These have led to several novel therapeutic approaches directed either at inhibiting the proliferation of cyst epithelium (antisense C-myc oligonucleotides, EGFR tyrosine kinase inhibitors, caspase inhibitors, paclitaxel, rapamycin, CDK inhibitors) or at decreasing cyst fluid secretion (Na transport inhibition, vasopressin V2 receptor antagonists, somatostatin).

Some of these novel approaches have not yet been tested in the clinical setting, others are the object of ongoing studies. It seems likely that in the next few years treatment of patients with ADPKD will radically change from one of passive follow-up to one of active treatment, probably with protocols combining different drugs targeting the different pathogenetic mechanisms of the disease. (G Ital Nefrol 2007; 24: 526-34)

KEY WORDS:

ADPKD,
Cyclic AMP,
Rapamicin,
Polycystic kidneys,
Somatostatin

PAROLE CHIAVE:

ADPKD,
AMP ciclico,
Rapamicina,
Rene policistico,
Somatostatina

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. M. Rathaus
Dept. of Nephrology and Hypertension,
Meir Medical Center
44281 Kfar Saba, Israel
e-mail: Maurorat@clalit.org.il

INTRODUZIONE

La malattia policistica dei reni (ADPKD) è una delle più comuni cause di insufficienza renale cronica (IRC), al terzo posto globalmente. Fino a tempi recenti, la strategia terapeutica delineata nel classico testo di Hamburger nel lontano 1979 è rimasta al centro del trattamento di questi pazienti: "Non esiste un trattamento specifico per il rene policistico. Le infezioni delle vie urinarie devono essere prevenute e, se necessario, curate aggressivamente. Procedure invasive delle vie urinarie vanno per quanto possibile evitate. L'ipertensione va trattata... ..in quanto influisce negativamente sul decorso della malattia. La dieta iposodica deve essere moderata. Sono da evitare attività che

possono provocare traumi addominali. Quando l'insufficienza renale terminale sopravviene, bisogna considerare dialisi e trapianto" (1). Questo approccio essenzialmente passivo costituisce ancora il nucleo del trattamento e rimane, probabilmente, l'unico per la maggior parte dei pazienti. La lentezza dell'evoluzione della malattia, misurata in decenni, ha contribuito all'atteggiamento in certo modo "fatalistico" di medici e pazienti, sia per la relativa "benignità" della condizione che per la difficoltà di valutare gli effetti di qualunque intervento terapeutico. La determinazione della filtrazione glomerulare (GFR) non è particolarmente utile, anche perché il GFR è relativamente conservato fino agli stadi più avanzati. Recentemente, si è potuto dimostrare, con diverse modalità radiologiche, in par-

ticolare la risonanza magnetica, differenze misurabili nelle dimensioni dei reni in tempi relativamente brevi. Ciò promette di facilitare in maniera decisiva la soluzione di questo problema (si veda lo studio CRISP, i cui risultati sono stati pubblicati recentemente (2), e il suo proseguimento CRISP II).

L'ultimo decennio ha visto il delinarsi di un grande sforzo nel cercare di migliorare la prognosi dei pazienti con ADPKD. Possiamo dividere i differenti approcci in "terapie generiche", intendendo con questo termine trattamenti che vengono oggi proposti per tutti i pazienti con malattie renali croniche e insufficienza renale progressiva, e "terapie specifiche", mirate ai diversi meccanismi patogenetici implicati nella formazione e crescita delle cisti.

TERAPIE "GENERICHE" (TAB. I)

DIETA IPOPROTEICA

Una riduzione dell'assunzione di proteine nella dieta è considerata una misura che dovrebbe avere effetti positivi sul decorso di tutte le malattie renali. Questo concetto, apparentemente non controverso, è tuttavia difficile da dimostrare in studi controllati. Per esempio, la recente pubblicazione dei risultati a lungo termine dello studio MDRD, non ha dimostrato un effetto della restrizione proteica in pazienti con differenti malattie renali, fra essi una coorte di pazienti con ADPKD (3).

CONTROLLO DELL'IPERTENSIONE

Il controllo dell'ipertensione è il cardine di ogni regime terapeutico per l'insufficienza renale cronica. Mentre l'inibizione dell'angiotensina II, con l'uso di inibitori dell'ACE (ACE-i) o con inibitori recettoriali dell'angiotensina II (ARB) si è dimostrato particolarmente efficace nella nefropatia diabetica e in altre glomerulopatie, non esistono, a tutt'oggi, dati certi sugli effetti di queste terapie nell'ADPKD. Uno studio in un piccolo gruppo di pazienti è sembrato dimo-

strare un effetto positivo degli ACE-i rispetto ai diuretici (4). Una meta-analisi comprendente 142 pazienti ADPKD seguiti per un periodo medio di 2.3 anni, non ha dimostrato alcuna differenza nei livelli di creatinemia tra i pazienti trattati con ACE-i rispetto a quelli curati con farmaci diversi (5). Uno studio di una popolazione relativamente numerosa di bambini e adolescenti con ADPKD è attualmente in corso (6). Un altro studio (HALT-PKD) che ha l'obiettivo di paragonare la terapia "standard" con ACE-i ad una terapia "intensiva" con una combinazione ACE-i-ARB è attualmente nello stadio del reclutamento (7). Un importante punto da tenere in considerazione nel trattamento dell'ipertensione nei pazienti con ADPKD è l'uso dei diuretici. Questi pazienti sono spesso poliurici a causa di un difetto di concentrazione e nella capacità di conservare sodio (8). L'uso dei diuretici, pur non essendo controindicato in assoluto, deve essere evitato per quanto possibile e, se usati, questi farmaci devono essere somministrati con cautela. Il rischio di ipovolemia e conseguente deterioramento della funzione renale deve sempre essere tenuto presente.

STATINE

Le dislipidemie, comuni nei pazienti affetti da IRC, oltre che essere ben noti fattori di rischio CV (9) possono essere anche fattori di rischio per la progressione dell'IRC e diversi studi hanno dimostrato un effetto protettivo degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) (10). Oltre all'effetto sui livelli dei lipidi, questi farmaci influenzano la produzione di sostanze vasoattive e citochine (11), e la proliferazione di vari tipi di cellule renali (12). Studi nei ratti Han:SPRD, un modello di rene policistico, hanno dimostrato una riduzione significativa della dimensione e volume delle cisti a seguito del trattamento con lovastatina (13). La simvastatina ha prodotto un aumento del flusso plasmatico renale e un miglioramento della risposta vasodilatatrice all'acetilcolina in pazienti con ADPKD (14). Non sono disponibili dati sugli effetti a lungo termine delle statine in pazienti con ADPKD.

TABELLA I - TERAPIE GENERICHE

	Rif.	Soggetti	Effetto
Dieta ipoproteica	3	Umani	-
Inibizione dell'ACE e ARB	4,7	Umani	-, ?
Statine	13, 14	Animali, Umani	+
Nefrolitiasi	15	Umani	+
Decompressione	17	Umani	-

NEFROLITIASI E BILANCIO DELL'ACIDO URICO

La nefrolitiasi è una comune complicazione dell'ADPKD, verificandosi in circa il 20% dei pazienti. Comunemente i calcoli sono formati da acido urico e/o ossalato di calcio. Diversi difetti tubulari sono stati osservati in questi pazienti: trasporto anormale dell'ammonio, diminuito pH delle urine e ipocitraturia. Il trattamento della nefrolitiasi nei reni policistici è simile a quello nei pazienti senza ADPKD. La litotripsia non è controindicata (15). L'iperuricemia è proporzionale al declino del GFR e il metabolismo dell'acido urico è normale nei pazienti con funzione renale normale (16).

EFFETTO MASSA E DECOMPRESSIONE MECCANICA

Le cisti originano da una piccola parte dei nefroni. Tuttavia, il progressivo aumento di dimensioni e di numero delle cisti comprime il normale tessuto circostante, e induce un vero e proprio processo infiammatorio cronico, caratterizzato da infiltrazione di macrofagi, neovascolarizzazione e fibrosi progressiva (17). L'importanza dell'effetto massa delle cisti ha portato, già molti anni fa, a tentativi di "decomprimere" il tessuto renale per via percutanea o chirurgica. Questi tentativi non hanno avuto l'esito sperato sul decorso della malattia (18) e il loro uso è oggi indicato solo in casi in cui le masse intraaddominali provochino sintomi intollerabili, disturbi da compressione o, a volte, in preparazione del trapianto renale.

TEST DI VERIFICA

1) Il metodo più accurato per seguire il decorso dei pazienti con ADPKD è:

- La misurazione del GFR attraverso la *clearance* della creatinina
- Il calcolo del GFR attraverso la formula del MDRD
- La valutazione del numero delle cisti con l'ultrasonografia
- La determinazione delle dimensioni dei reni con la risonanza magnetica
- L'esame isotopico con DMSA.

2) L'uso di farmaci inibitori dell'angiotensina II:

- È indicato anche nei pazienti normotesi
- Non è stata dimostrata la superiorità di questi farmaci rispetto ad altri tipi di farmaci antiipertensivi

- Deve essere associato all'uso aggressivo di diuretici
- È inutile se il paziente non aderisce ad una dieta ipoproteica
- È indicato solamente nei pazienti con ipertensione severa.

3) L'uso di farmaci inibitori della HMG-CoA reduttasi:

- Ha ridotto il volume delle cisti in animali da esperimento
- Ha ridotto il numero delle cisti in pazienti con ADPKD
- Può provocare vasocostrizione renale
- Non ha avuto nessun effetto in animali da esperimento
- Ha effetti sinergici con quelli della caffeina *in vitro*.

4) Quale di queste affermazioni, nei pazienti con ADPK, riguardo all'acido urico non è esatta:

- La nefrolitiasi da acido urico è più frequente che nella popolazione generale
- I calcoli renali contengono frequentemente anche ossalati
- I livelli ematici dell'acido urico sono frequentemente elevati in maniera sproporzionata al livello dell'insufficienza renale
- La nefrolitiasi da acido urico occorre in circa il 20% dei pazienti
- La nefrolitiasi è spesso associata a ipocitraturia.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TERAPIE "SPECIFICHE"

Una descrizione dettagliata degli attuali concetti sulla patogenesi del rene policistico esula dagli scopi di questa rassegna. Tuttavia, una breve disamina è indispensabile per inserire in un contesto logico le nuove proposte terapeutiche, attualmente in fase di valutazione.

Le mutazioni dei geni PKD1 (85% dei casi) o PKD2, i cui prodotti proteici son rispettivamente la policistina 1 (PC1) e la policistina 2 (PC2), danno luogo ad un fenotipo virtualmente identico (19, 20). La maggior parte delle cisti origina dai tubuli collettori corticali, le cui cellule epiteliali, genotipicamente monoclonali, subiscono una profonda trasformazione dal normale fenotipo tubulare ben differenziato, non-proliferativo e riassorbi-

tivo, a uno dedifferenziato, caratterizzato da aumentata proliferazione e apoptosi e principalmente secretorio (20). La più importante funzione delle policistine è l'aumento dei livelli intracellulari di Ca^{2+} . Questa funzione è esercitata in diversi organelli e compartimenti cellulari dove le policistine sono localizzate, in particolare tramite il rilascio dal reticolo endoplasmatico e l'ingresso del Ca^{2+} attraverso la membrana cellulare. In riferimento a ciò, la PC2 agisce come un canale del calcio attivato dal voltaggio (21). I livelli di Ca^{2+} intracellulare svolgono un ruolo critico nei processi proliferativi, stimolando la produzione dell'AMP ciclico (cAMP) e modulando la risposta mitogena al cAMP. Nell'epitelio delle cisti, caratterizzato da bassi livelli di Ca^{2+} intracellulare, il cAMP, di concerto con il fattore di crescita dell'epidermide (EGF) e il suo recettore (EGFR) attiva la B-Raf, una chinasi normalmente quiescente. Questa, a sua volta, attiva la cascata costituita dal recettore delle tirosine chinasi, Raf-1, MEK-1, e ERK. In presenza di livelli normali di Ca^{2+} intracellulare, questa risposta mitogena al cAMP è bloccata (22).

Un recente sviluppo, di grande interesse per il suo potenziale terapeutico, è la dimostrazione che la PC1, formando un complesso con la tuberina (la proteina la cui mutazione causa la sclerosi tuberosa), agisce come un inibitore endogeno costitutivo dell'attività della mTOR (23). L'inibizione dell'attività della mTOR arresta il ciclo cellulare in G1 e causa apoptosi.

La secrezione di fluidi da parte dell'epitelio delle cisti è mediato da differenti meccanismi di trasporto tubulare: la Na-K-ATPasi basolaterale e il cotrasportatore Na-2Cl-K (NKCC2) (24), i canali del cloro purinergici (25), e in particolare il *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) (26). Quest'ultimo è stimolato dal cAMP e, oltre a causare la secrezione di cloro nelle cisti, sopprime il canale del sodio epiteliale (ENaC), normalmente responsabile del riassorbimento di sodio (24). L'acqua entra nelle cellule attraverso l'Aquaporina 2, la cui inserzione nella membrana apicale (e conseguente attivazione) è stimolata dalla vasopressina, via i recettori-V2 e il cAMP (27, 28).

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

policistico, possono essere divise concettualmente in due categorie: quelle rivolte ad inibire la proliferazione dell'epitelio cistico (basate sul concetto, in certo modo rivoluzionario, del rene policistico come malattia neoplastica) (29), e quelle rivolte a diminuire la secrezione di fluidi nelle cisti. Considerando il doppio ruolo svolto dal cAMP, che stimola sia la proliferazione dell'epitelio cistico che la secrezione di fluidi, è chiaro che i due aspetti sono strettamente connessi.

IL RENE POLICISTICO COME MALATTIA NEOPLASTICA (TAB. II)

OLIGONUCLEOTIDI ANTISENSO C-MYC

Fra i primissimi studi sui meccanismi della proliferazione dell'epitelio cistico, sono quelli che hanno dimostrato un aumento dell'espressione dell'oncogene c-myc nell'epitelio cistico di roditori e umani (30). Conseguentemente, l'uso di oligonucleotidi antisense in modelli murini ha inibito la progressione della malattia policistica renale in C57BL/6J-cpk (31) e di quella epatica in BALB/c-cpk *cystic* (32). Studi preliminari in pazienti con ADPKD e insufficienza renale sono stati effettuati (33). Tuttavia non sono disponibili dati sugli effetti a lungo termine.

INIBITORI DELLA EGFR TIROSIN KINASI

L'asse EGF-TGF α -EGFR svolge un importante ruolo nella proliferazione dell'epitelio cistico e l'espressione dell'EGFR è aumentata negli epitelii cistici renali ed epatobiliari (34, 35). Inibitori del EGFR *tirosin kinasi* si sono dimostrati efficaci sulla progressione delle cisti in alcuni modelli animali (36), ma non in altri (37). Non sono attualmente disponibili studi sull'uomo.

INIBIZIONE DELLE CASPASI

Recenti studi, per ora limitati a modelli animali, hanno dimostrato che il trattamento con un inibitore

TABELLA II - TERAPIE ANTIPROLIFERATIVE PER L'ADPKD

	Rif.	Soggetti	Effetto
Oligonucleotidi antisense C-myc	31, 32	Animali	+
Inibitori della EGFR <i>tirosin kinasi</i>	36, 37	Animali	+, -
Inibizione delle caspasi	38	Animali	+
Sirolimus (Rapamicina)	23, 40, 41	Animali, Umani	+
Inibizione della CDK	43	Animali	+

delle caspasi (IDN-8050) ha un effetto antiproliferativo sulle cisti, accompagnato da rallentamento del deterioramento della funzione renale (38). Studi con inibitori delle caspasi sono attualmente in corso per il trattamento di altre patologie umane, ma non sono ancora disponibili nello ADPKD.

PACLITAXEL (TAXOLO)

Questa sostanza, che agisce iper-stabilizzando i microtubuli, è attualmente usata per la cura di diversi tipi di carcinoma e anche per la prevenzione della restenosi degli *stent* coronarici. Diversi studi animali hanno dato risultati promettenti (39), ma non sono ancora stati effettuati tentativi nell'uomo.

SIROLIMUS (RAPAMICINA)

Il sirolimus (rapamicina) è un farmaco dotato di potente azione immunosoppressiva e antiproliferativa, esercitata attraverso l'inibizione della kinasi proteica mTOR. Il farmaco diminuisce la crescita delle cisti renali in differenti modelli animali di rene policistico (40, 41). Osservazioni preliminari in pazienti trattati con rapamicina dopo trapianto renale, hanno dimostrato un rallentamento della crescita delle cisti, in confronto con pazienti trattati con altri farmaci (23). Nelle cellule epiteliali delle cisti è stato dimostrato che l'attività della mTOR è elevata. Come precedentemente ricordato, dati recenti suggeriscono che la PC1 agisca (formando un complesso con la tuberina) come un inibitore endogeno della mTOR (23). Se mutato, come nell'ADPKD, tale meccanismo inibitorio viene compromesso e ciò favorirebbe lo sviluppo delle cisti. Studi in pazienti con ADPKD sono attualmente in corso (42).

INIBIZIONE DELLA KINASI DIPENDENTE DA CICLINA (CDK)

Nonostante il promettente potenziale terapeutico delle terapie antiproliferative, esiste chiaramente una certa preoccupazione per i possibili effetti collaterali tossici legati al loro uso per lunghi periodi (per tutta la vita?). In generale, questi farmaci non sono usati per periodi prolungati e probabilmente non esiste una sistematica documentazione degli effetti collaterali, valutati su tempi lunghi. In un interessante studio, pubblicato recentemente, si è potuto dimostrare che la somministrazione di un inibitore della CDK (roscovitina) è efficace a lungo termine, anche se somministrata per brevi periodi (*pulse treatment*) (43). Un farmaco capace di agire senza richiedere la somministrazione giornaliera continua, ha certamente un grande potenziale per una eventuale terapia a vita.

TEST DI VERIFICA

1) I livelli di calcio intracellulare nell'epitelio delle cisti:

- Sono aumentati
- Sono diminuiti
- Sono normali
- Non hanno nessun effetto sui processi proliferativi
- Diminuiscono la secrezione di cloro da parte dell'epitelio cistico.

2) Un gruppo di farmaci che hanno recentemente dimostrato di inibire la crescita delle cisti sono:

- Antagonisti del TNF
- Antagonisti delle *protein kinasi*
- Oligonucleotidi antisense per la telomerasi
- Inibitori del EGFR *tyrosin kinasi*
- Stimolatori del EGFR *tyrosin kinasi*.

3) Il probabile meccanismo d'azione della rapamicina è:

- Inibizione dell'azione dei *killer T-cells*
- Inibizione della fibrosi interstiziale
- Inibizione della m-TOR che normalmente è inibita dalla PC1
- Stimolazione della m-TOR che normalmente è inibita dalla PC2
- Inibizione della sintesi dell'Aquaporina 2.

INIBIZIONE DELLA SECREZIONE DI FLUIDO NELLE CISTI (TAB. III)

I CANALI DEL SODIO

Uno dei primi meccanismi di secrezione dei fluidi cistici studiati, è stata la funzione dei canali del sodio. L'amiloride e vari analoghi dell'amiloride che inibiscono differenti meccanismi di trasporto del sodio sono efficaci nel diminuire reversibilmente la velocità di crescita delle cisti *in vitro* (44). Non sono stati effettuati studi per accertare se questo farmaco possa avere un effetto clinico.

RUOLO DELLA VASOPRESSINA E DEI SUOI RECETTORI (V2)

In considerazione dei diversi ruoli svolti dal cAMP nell'epitelio cistico, sia nei processi proliferativi che in quelli secretori, è evidente il razionale del tentativo di diminuirne i livelli. La vasopressina è il più importante stimolo della produzione di cAMP nelle cellule principali dei dotti collettori corticali, da cui, come si è detto, derivano la maggior parte delle cisti (2). La

TABELLA III - TERAPIE RIVOLTE A DIMINUIRE LA SECREZIONE DI FLUIDI NELLE CISTI

	Rif.	Soggetti	Effetto
Canali del sodio (amiloride)	44	<i>In vitro</i>	+
Vasopressina e recettori V2	45, 48, 49	Animali	+
Somatostatina	51	Umani	+

TABELLA IV - COMPLICAZIONI EXTRARENALI DEL ADPKD

	Frequenza	Trattamento
Cisti epatiche e pancreatiche	~ 50%, F>M	Evitare trattamenti con estrogeni*, trattamento chirurgico se indicato
Prolasso della valvola mitrale	25%	Profilassi dell'endocardite batterica
Aneurisma dell'aorta toracica	raro	Tattamento chirurgico
Aneurismi cerebrali	5-10%	Controllo dell'ipertensione, evitare il fumo, trattamento chirurgico
Diverticolosi intestinale	50%	
Ernie addominali e inguinali		
Preeclampsia	20%	Trattamento aggressivo dell'ipertensione

*(54)

semplice diminuzione della produzione endogena di vasopressina a seguito dell'aumento dell'assunzione di acqua si è dimostrata in grado di ridurre la crescita delle cisti in animali sperimentali (45). Questo dato costituisce, senza dubbio, un'ulteriore ragione per raccomandare cautela nell'uso dei diuretici, onde evitare l'ipovolemia che costituisce un robusto stimolo non osmotico alla produzione della vasopressina. Inoltre, studi *in vitro* hanno dimostrato che la caffeina, a concentrazioni compatibili con l'uso di quantità non eccezionali di caffè, tè o bibite contenenti caffeina, aumenta i livelli di cAMP (46). Anche se la somministrazione di caffeina a ratti Han:SPRD non ha avuto effetti misurabili sulla proliferazione delle cisti (47), limitare l'uso di prodotti contenenti caffeina sembra una precauzione logica. L'uso di antagonisti della vasopressina, che agiscono bloccando il recettore V2, ha dimostrato di avere effetti positivi in differenti modelli animali (48, 49). Studi in pazienti con ADPKD son attualmente in corso (50).

SOMATOSTATINA

L'osservazione fortuita di un chiaro effetto di prevenzione della crescita delle cisti in una paziente trattata con octreotide, ha condotto il gruppo di Remuzzi a realizzare uno studio sugli effetti della somatostatina. Il probabile meccanismo di azione della somatostatina è

attraverso l'inibizione della secrezione del cloro da parte dell'epitelio cistico. I risultati in un piccolo gruppo di pazienti seguiti per un periodo di 6 mesi, sono stati promettenti (51). Uno studio a lungo termine, promosso dallo stesso gruppo, è attualmente nella fase di reclutamento dei pazienti (52).

MANIFESTAZIONI EXTRARENALI

La descrizione delle manifestazioni extra-renali nell'ADPKD e del loro trattamento è al di fuori degli obiettivi di questa rassegna. Le principali fra queste sono elencate nella Tabella IV. Il lettore interessato è rimandato all'eccellente e tuttora attuale rassegna di Perrone (53). In questa sede è, tuttavia, opportuno accennare che, mentre le cisti epatiche non esprimono recettori V2 della vasopressina, almeno alcuni degli altri meccanismi delineati per la patogenesi delle cisti renali sono coinvolti in quella delle cisti epatiche e alcuni studi animali hanno dimostrato la possibilità di influenzare la proliferazione e la crescita delle cisti epatiche (20, 32).

IN CONCLUSIONE

L'ultimo decennio ha visto una serie di significativi passi in avanti nella comprensione della patogenesi dell'insufficienza renale nel ADPKD. Di pari passo, si è

avuta una messe di tentativi terapeutici, sia in animali sperimentali che in pazienti. Alcune delle possibili direzioni non sono state ancora esplorate adeguatamente nel contesto clinico, e costituiranno probabilmente l'oggetto di ulteriori studi. Numerosi importanti *trial* sono attualmente in corso. I prossimi anni vedranno senza dubbio una profonda trasformazione delle strategie terapeutiche per l'ADPKD. L'approccio sostanzialmente passivo ancor oggi in uso, verrà sostituito dal trattamento attivo, possibilmente con una combinazione di terapie mirate ai diversi meccanismi implicati nella patogenesi di questa condizione.

TEST DI VERIFICA

1) L'assunzione di grandi quantità di liquidi può avere effetti positivi sul decorso dell'ADPKD perché:

- La diminuzione dell'osmolalità ematica riduce i livelli della vasopressina
- Induce ipervolemia e diminuisce i livelli di angiotensina II
- Diminuisce la filtrazione glomerulare del sodio
- Previene la disidratazione
- Aumenta la produzione interstiziale di cAMP.

2) Farmaci che possono diminuire la produzione di cAMP nelle cisti:

- Agonisti dei sensori del calcio (calcimimetici)
- Inibitori dei recettori V1 della vasopressina
- Inibitori dei recettori V2 della vasopressina
- Calcioantagonisti
- Antagonisti dell'endotelina.

3) L'azione della somatostatina è mediata da:

- Inibizione del trasporto del calcio
- Inibizione del trasporto del potassio
- Inibizione del trasporto del sodio
- Stimolazione del trasporto del sodio
- Inibizione del trasporto del cloro.

4) La progressione delle cisti epatiche può essere rallentata da:

- Inibitori dei recettori V2 della vasopressina
- Oligonucleotidi antisense C-myc
- Trattamento con estrogeni
- Metilprednisolone
- Amiloride.

RIASSUNTO

La malattia policistica dei reni (ADPKD), è una delle più comuni cause di insufficienza renale cronica (IRC). Tuttavia, non esistono a tutt'oggi, nell'uso clinico, terapie specifiche, capaci di prevenire o rallentare la progressione della malattia. L'ultimo decennio ha visto il delinearsi di un grande sforzo nel cercare di migliorare la prognosi dei pazienti con ADPKD. Diversi trattamenti "generici" (dieta ipoproteica, farmaci anti-angiotensina II, statine) sono oggi proposti a tutti i pazienti con malattie renali croniche e IRC. Proposte terapeutiche "specifiche" sono emerse alla luce della migliore comprensione della patogenesi del ADPKD. Queste possono essere divise concettualmente in due categorie: quelle che vedono il rene policistico come "una malattia neoplastica" e mirano ad inibire la proliferazione dell'epitelio cistico (oligonucleotidi antisense C-myc, inibitori della EGFR tirosina kinasi, inibizione delle caspasi, Paclitaxel, Rapamicina, inibizione della CDK) e quelle rivolte a diminuire la secrezione di fluidi nelle cisti (inibitori del trasporto del sodio, inibitori della vasopressina e dei suoi recettori V2, Somatostatina).

Alcune delle possibili direzioni non sono state ancora esplorate adeguatamente nel contesto clinico, e costituiranno probabilmente l'oggetto di futuri studi. Numerosi importanti *trial* sono attualmente in corso. I prossimi anni vedranno senza dubbio una profonda trasformazione delle strategie terapeutiche per l'ADPKD, sostituendo all'attuale approccio sostanzialmente passivo uno attivo, probabilmente basato su una combinazione di terapie mirate ai diversi meccanismi patogenetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Kissane JM. Congenital and hereditary diseases of the kidney. In: Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP, Ed. *Nephrology*. Wiley-Flammarion, 1979; 890-1.
2. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-30.
3. Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, et al. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 879-88.
4. Eccler T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, et al. Diuretics versus angiotensin - converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001; 21: 98-103.
5. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 265-71.
6. Cadnapaphornchai MA, Fick-Brosnahan GM, Duly I, et al. Design and baseline characteristics of participants in the study of antihypertensive therapy in children and adults with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Contemp Clin Trials* 2005; 26: 211-22.
7. <http://www.nih.gov/news/pr/jan2006/niddk-24.htm> (Accesso il 15/2/2007).
8. Martinez-Maldonado M, Yium JJ, Eknayan G, et al. Adult polycystic kidney disease: Studies of the defect in urinary concentration. *Kidney Int* 1972; 2: 107-13.
9. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl. 99): S87-93.
10. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.
11. Steffens S, Mach F. Drug insight: Immunomodulatory effects of statins - potential benefits for renal patients? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 378-87.
12. Buemi M, Senatore M, Corica F, et al. Statins and progressive renal disease. *Med Res Rev* 2002; 22: 76-84.
13. Gile RD, Cowley BD Jr, Gattone VH, O'Donnell MP, Swan SK, Grantham JJ. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 501-7.
14. van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, Souverein JHM, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2152-7.
15. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 513-9.
16. Kaehny WD, Tangel DJ, Johnson AM, Kimberling WJ, Schrier RW, Gabow PA. Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. *Am J Med* 1990; 89: 49-52.
17. Zeier M, Fehrenbach P, Gebertyh S, Mohring K, Waldherr R, Ritz E. Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 1259-65.
18. Higashihara E, Nutahara K, Minowada S, Homma Y, Aso Y. Percutaneous reduction of cyst volume of polycystic kidney disease: effects on renal function. *J Urol* 1992; 147: 1482-4.
19. Wilson PD. Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151-64.
20. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 40-55.
21. Vassilev PM, Guo L, Chen XZ, et al. Polycystin-2 is a novel cation channel implicated in defective intracellular Ca(2+) homeostasis in polycystic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 341-50.
22. Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA, Hedge AM, Wallace DP. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 178-87.
23. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5466-71.
24. Grantham JJ. Understanding polycystic kidney disease: A systems biology approach. *Kidney Int* 2003; 64: 1157-62.
25. Schwiebert EM, Wallace DP, Braunstein GM, et al. Autocrine extracellular purinergic signaling in epithelial cells derived from polycystic kidneys. *Am J Physiol* 2002; 282: F763-75.
26. Davidow CJ, Maser RL, Rome LA, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates transepithelial fluid secretion by human autosomal dominant polycystic kidney disease epithelium in vitro. *Kidney Int* 1996; 50: 208-18.
27. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004; 66: 964-73.
28. Torres VE. Cyclic AMP, at the hub of the cystic cycle. *Kidney Int* 2004; 66: 1283-5.
29. Grantham JJ. Time to treat polycystic kidney diseases like the neoplastic disorders that they are. *Kidney Int* 2000; 57: 339-40.
30. Cowley BD, Smardo FL, Grantham JJ, Calvet JP. Elevated c-myc protooncogene expression in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 8394-8.
31. Ricker JL, Mata JE, Iversen PL, Gattone VH. C-myc antisense oligonucleotide treatment ameliorates murine ARPKD. *Kidney Int* 2002; 61 (Suppl. 1): 125-31.
32. Ricker JL, Gattone VH, Calvet JP, Rankin CA. Development of autosomal recessive polycystic kidney disease in BALB/c-cpk/cpk mice. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1837-47.
33. Gattone VH. Emerging therapies for polycystic kidney disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 535-42.
34. Orellana SA, Sweeney WE, Neff CD, Avner ED. Epidermal growth factor receptor expression is abnormal in murine polycystic kidney. *Kidney Int* 1995; 47: 490-9.
35. Sweeney WE, Avner ED. Functional activity of epidermal growth factor receptors in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1998; 275: F387-94.
36. Torres VE, Sweeney WE, Wang X, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 2003; 64: 1573-9.
37. Torres VE, Sweeney WE, Wang X, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition is not effective in PCK rats. *Kidney Int* 2004; 66: 1766-73.
38. Tao Y, Kim J, Faubel S, et al. Caspase inhibition reduces tubular apoptosis and proliferation and slows disease progression in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 6954-9.
39. Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, et al. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994; 368: 750-3.
40. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Med* 2005; 16: 46-5.
41. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 598-604.
42. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00346918?order=1> <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00286156?order=2>. (Accesso il 15/2/2007).
43. Nikolay O, Bukanov, Laurie A, et al. Long-lasting arrest of murine polycystic kidney disease with CDK inhibitor roscovitine. *Nature* 2006; 444: 949-52.
44. Grantham JJ, Uchic M, Cragoe EJ Jr, et al. Chemical modification of cell proliferation and fluid secretion in renal cysts. *Kidney Int* 1989; 35: 1379-89.

Nuove prospettive terapeutiche nel rene policistico

45. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2220-7.
46. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2723-9.
47. Tanner GA, Tanner JA. Chronic caffeine consumption exacerbates hypertension in rats with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1089-95.
48. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature Med* 2003; 9: 1323-6.
49. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10: 363-4.
50. http://www.pkdcure.org/site/PageServer?pagename=mn_Aprilclinicaltrials (Accesso il 15/2/2007).
51. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 206-16.
52. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00309283?order=1> (Accesso il 15/2/2007).
53. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int* 1997; 51: 2022-36.
54. Sherstha R, McKinley C, Russ P, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997; 26: 1282-6.