

# Biologia molecolare e prospettive terapeutiche della malattia autosomica dominante del rene policistico, ADPKD

L. Monaco

Unità di Biotecnologia, Dibit, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

## Riassunto

La malattia autosomica dominante del rene policistico, ADPKD, è una malattia genetica molto diffusa, che si manifesta principalmente nel rene, con la formazione di cisti che si riempiono di fluido, accompagnata da un progressivo processo di infiammazione e di fibrosi. Il 50% dei pazienti raggiunge lo stadio finale della malattia renale all'età di 60 anni. *PKD1* e *PKD2*, i geni responsabili dell'85% e del 10% dei casi di ADPKD, sono stati identificati rispettivamente sui cromosomi 16 e 4. I relativi prodotti proteici corrispondono a proteine integrali di membrana: analisi di omologia con proteine note indicano la policistina 2 come un canale del calcio attivato dal voltaggio, in grado di interagire con la policistina 1, che ne regolerebbe l'attività mediante interazioni della sua porzione extracellulare con altre cellule e con la matrice extracellulare. Studi funzionali sulle policistine hanno confermato alcune di queste assunzioni. È stato proposto che a livello cellulare la patologia sia recessiva; infatti è stato dimostrato che occorre una seconda mutazione somatica sull'allele sano del gene per scatenare l'evento di cistogenesi. Questo apre una prospettiva di terapia genica della malattia, che richiede un miglioramento delle metodiche di trasferimento genico al rene a tutt'oggi esistenti.

*PAROLE CHIAVE: ADPKD, Policistina*

## Molecular biology and therapeutic prospects of autosomal dominant polycystic kidney disease ADPKD

*Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a common genetic disorder, whose main manifestation consists in cyst formation in the kidney. Renal cysts become fluid-filled, and the kidney progresses into inflammation and fibrosis. 50% of patients reach end-stage renal disease by the age of 60. PKD1 and PKD2, the genes responsible for 85% and 10% of the cases, have been identified on chromosomes 16 and 4, respectively. The corresponding protein products, polycystin 1 and 2, are presumably integral membrane proteins, on the basis of homologies with known proteins. Polycystin 2 is proposed to be a voltage-activated calcium channel, which interacts with and is regulated by polycystin 1. This could be due to polycystin 1 interacting with other cells and with the extracellular matrix via its large and complex extracellular domain. Some of these assumptions have been confirmed by functional studies on polycystins. It has been postulated that ADPKD is a recessive disorder at the cellular level, since a second somatic mutation in the non-affected allele of the gene is required for cyst formation. Therefore, a gene therapy approach to cure ADPKD would be conceivable, provided that the currently available methods of gene transfer to the kidney are improved. (Giorn It Nefrol 2000; 17: 332-8)*

*KEY WORDS: ADPKD, Polycystin*