

Rosanna Lambertucci

Ha intervistato

La Dott.ssa ALESSANDRA BOLETTA

Biologa Istituto San Raffaele Milano

Dott.ssa Boletta, cosa significa essere affetti dal "rene policistico"?

Il **rene policistico** è una malattia ereditaria che colpisce il sistema escretore.

La forma autosomica dominante (ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease), è una delle patologie genetiche più frequenti e si manifesta con l'accumulo di cisti su entrambi i reni, che arrivano a pesare fino a 6-7 volte più del normale. Un rene normale ha le dimensioni di un pugno umano. Tuttavia, in presenza di PKD, le cisti si sviluppano in entrambi i reni. Ci possono essere poche o molte cisti, e le cisti possono avere una grandezza che varia da una capocchia di spillo a un pompelmo. Quando si sviluppano molte cisti, i reni possono assumere le dimensioni di un pallone da football o più, e un peso fino a 17 chili ciascuno. Le cisti, ingrossandosi, comprimono il tessuto renale, che non riesce più a funzionare correttamente.

L'ADPKD si manifesta (in genere a partire dai 20 anni, ma con grande variabilità tra pazienti) con forti dolori all'addome e alla schiena, ipertensione e infine insufficienza renale. In molti casi le cisti interessano anche il fegato; alcuni pazienti, inoltre, presentano aneurismi intracranici, che costituiscono la complicazione più grave della malattia.

Il rene policistico è una malattia ereditaria, la forma dominante della malattia (ADPKD) viene trasmessa da una generazione alla generazione successiva da un genitore ammalato. Ciascun figlio di un genitore ADPKD ha una probabilità del 50% di ereditare la malattia.

A che punto è la ricerca?

Negli ultimi anni si sono fatti enormi progressi nel comprendere la funzione normale dei due geni mutati nella patologia del rene policistico autosomico dominante (i geni PKD1 e PKD2).

Inoltre, grazie all'utilizzo di modelli animali che riproducono la malattia è stato possibile testare l'efficacia di alcuni farmaci nel rallentare l'espansione delle cisti nei reni policistici di topi. Grazie a questi studi sono ora in fase di organizzazione i primi test clinici sui pazienti alcuni dei quali verranno iniziati anche in Italia. Nonostante vi siano grandi speranze, però, la strada potrebbe essere ancora molto lunga: non si sa se questi test clinici funzioneranno. Inoltre i farmaci ad oggi identificati, anche se funzionassero, porterebbero solo ad un rallentamento dell'espandersi delle cisti e un rallentamento della perdita di funzionalità dei reni e quindi non ad una vera e propria cura c'è ancora molto da fare.

La meta della cura definitiva di una malattia ereditata geneticamente consiste nello scoprire qual è la proteina difettosa e tentare di ripararla.

Non vi è al momento alcun rimedio per questa malattia. Un gene chiamato PKD1 è mutato in circa l'85% dei pazienti. Il prodotto di questo gene è una grossa proteina (policistina) che si trova sulla superficie dei tubuli renali. Si pensa che la sua funzione sia di interagire con la sostanza su cui le cellule renali poggiano (la matrice extracellulare) e di trasferire informazioni all'interno della cellula. Nei pazienti con una mutazione nel gene PKD1, questa informazione non è trasferita in modo corretto e questo fa sì che si formino cisti invece di tubuli.

Io ho sviluppato un sistema che permette di semplificare e capire questo processo usando delle cellule originariamente isolate dal rene e adattate a crescere in laboratorio, chiamate MDCK. Queste cellule non hanno la policistina sulla loro superficie e pertanto formano cisti e non tubuli, quando cresciute in laboratorio. Tuttavia, inserendo una sorta di "minigene" che contiene PKD1, non solo le cellule presentano la proteina sulla superficie, ma formano anche dei tubuli.

Questo sistema maneggevole può essere ora usato per studiare come la policistina interagisce con la matrice extracellulare e come trasferisce dentro la cellula l'informazione necessaria per formare tubuli invece di cisti. Capire questo processo è al momento la nostra unica speranza di poter un giorno intervenire e "aggiustare" la proteina alterata nei pazienti, per ristabilirne la normale funzione.