

## RENE POLICISTICO

È una malattia **monogenica**, quindi ereditaria, che ha un interessamento renale, ma non solo. Non può più definirsi una malattia rara perché ha un'**incidenza tra 1:400 e 1:1000 nati vivi**. Si manifesta con la presenza di cisti a livello renale, il quale aumenta molto di dimensioni rispetto al rene normale. Fino a 5 anni fa non si conosceva: il gene responsabile di questa patologia, la/le proteine per le quale questo gene codificava, a cosa servivano queste proteine, perché si formavano le cisti e soprattutto perché si ingrandivano queste cisti. E non avevamo, essendoci un'aridità di informazioni a monte, nessun mezzo per impostare una terapia né patogenetica né sintomatologica.

Oggi circa il **10% della popolazione dialitica** (riferita ai Paesi dove sono state fatte statistiche, quindi i Paesi del Mondo Occidentale) è **affetta da rene policistico**. Fortunatamente oggi si sa molto di più riguardo questa patologia (gene responsabile, proteina codificata, funzione della proteina, perché si formano le cisti, perché si ingrandiscono) e quindi ci sono molti farmaci e terapie possibili per questa malattia. Spesso per i genitori non c'è molto da fare, ma sicuramente ci sono tante strategie terapeutiche attuabili sui figli; addirittura oggi possiamo prevedere, in base al tipo di patologia, se una persona andrà o meno in dialisi, se la malattia evolve o meno e quindi possiamo dare delle speranze che sono *più o meno* positive. Quindi tra le malattie rare, questa è quella più frequente.

Il rene policistico è la terza causa di end stage renal disease (ESRD) cioè tra tutte le malattie che provocano IR questa è al terzo posto; tra il 10 e il 15% dei pz dializzati sono affetti da rene policistico. La progressione della malattia, cioè il fatto che un soggetto inizia con un'azotemia normale e un GFR intorno a 80-100 e poi il GFR scende a 10 (quindi la malattia progredisce), è dovuto fondamentalmente al fatto che il parenchima renale normale viene man mano sostituito da cisti, che ingrandendosi determinano l'aumento/peggioramento dell'IR.

Ci sono due geni responsabili del rene policistico: PKD1 e PKD2. C'è anche un terzo gene detto PKD3, la cui esistenza è stata presupposta in base al fatto che non tutti i pz con rene policistico hanno mutazioni dei geni PKD1 e PKD2; meglio ancora, il fatto che un soggetto abbia una mutazione di PKD1 e/o PKD2 non significa che debba avere per forza la malattia. Inoltre, c'è bisogno di un HIT ("colpo"), di un trigger, di un altro evento, che sia in grado di attivare questi geni e scatenare la malattia. In circa il 10% della popolazione, non è possibile evidenziare alcuna familiarità per mutazioni di questi geni, quindi ci sono le cosiddette malattie "de novo", cioè malattie che compaiono in assenza di ascendenti in famiglia con la mutazione.

Nel rene policistico i reni sono davvero enormi e c'è coinvolgimento anche di altri organi, soprattutto il cervello. Quindi non è una malattia di esclusivo interesse nefrologico, ma di interesse sistemico, anche se viene trattata dal nefrologo perché il rene è la localizzazione più frequente e più importante delle cisti.

**Patogenesi.** Ci sono due attori: il **cilio**, allungamento primordiale presente in ogni cellula (non solo quelle dell'epitelio tubulare renale). Disfunzioni del cilio sono dette *ciliopatie*. Poi abbiamo i **geni PC1/ TRPP1 e PC2/TRPP2 che sono i geni per la policistina 1 e 2** che sono delle proteine estremamente importanti; il gene più importante è PC1, molto lungo e costituito da una parte intra-membrana e una parte extra-membrana.

I soggetti che hanno una mutazione interessante il primo gene sono più frequenti: 85% soggetti è affetto da mutazione di PKD1, mentre solo il 15% soggetti è affetto da mutazione di PKD2. Inoltre, i pz con mutazioni di PKD1 hanno un'evoluzione più rapida e vanno in dialisi più precocemente, ad un'età media di circa 53 anni (i soggetti PKD2 invece finiscono in dialisi intorno ai 63 anni).

Per poter formarsi le cisti ci vogliono due momenti:

- le cellule epiteliali tubulari devono proliferare e formare le cisti
- le cisti si devono ingrandire

Il gene, pur essendo espresso in tutte le cellule, viene attivato solo in una cellula, che inizia a moltiplicarsi come una vera e propria cellula tumorale, quindi si allunga, si formano delle estroflessioni, che poi si staccano dal tubulo e questa piccola vescicola poi si ingrandisce. (ne parla meglio dopo).

Il sospetto di **diagnosi** si ha quando all'**anamnesi** si apprende che familiari del pz hanno avuto reni grandi che sono poi finiti in dialisi (trattamento sostitutivo); questo già basta per sospettare il rene policistico.

All'**E.O.** il pz con rene policistico ha **rene palpabile** (normalmente i reni non sono palpabili) e si presenta **granuloso e ricco di protuberanze** alla palpazione. A volte la stessa ispezione porta sospetto di rene policistico perché un pz di 50 aa con mutazione di PKD1 presenta un addome enorme

**L'ecografia è l'indagine di primo livello:** è sicura e poco invasiva, di facile esecuzione, ottima anche per le gravide (non utilizza mezzi di contrasto). All'eco si vedrà un numero di cisti impressionante (10-100 cisti).

Quindi se un pz ha un numero di cisti notevole che si accompagna ad ingrandimento del rene, non ci sono dubbi, si può fare sicuramente diagnosi di rene policistico, specialmente se si associa ad anamnesi positiva.

La diagnosi è semplice se la malattia è conclamata. La diagnosi precoce invece è un po' più complicata, soprattutto se non c'è anamnesi familiare positiva (circa il 10% della popolazione). Se il soggetto ha un PKD2 mutato, la sensibilità ecografica va riducendosi perché il decorso sarà più lento rispetto ad una mutazione di PKD1, quindi fare una diagnosi di certezza diventa molto più complicato. Il tutto dipende anche dall'età perché ovviamente per un soggetto sopra i 30 aa con PKD1 mutato l'ecografia sarà molto più specifica e ci consentirà di fare diagnosi di certezza se vediamo multiple cisti e abbiamo anamnesi positiva. Al di sotto dei 30 aa invece ci conviene andare più con i "piedi di piombo", ricorrere eventualmente ad altre indagini e vedere cosa succede.

Nel 2010 è stato pubblicato un articolo che affronta il problema della diagnosi ecografica in soggetti affetti da rene policistico con anamnesi familiare positiva:

- Tra i 15 e i 39 anni, per poter fare diagnosi di certezza di rene policistico in pz con anamnesi familiare positiva bisogna avere almeno 3 cisti tra dx e sx (unilateral/bilateral);
- Tra i 40 e i 59 anni, ci vogliono almeno 2 cisti in ciascun rene;
- Oltre i 60 anni, ci vogliono almeno 4 cisti in ciascun rene
- Meno di 2 cisti in individui a rischio con età  $\geq 40$  anni è sufficiente ad escludere la patologia.

Man mano che uno diventa meno giovane, più alto deve essere il numero di cisti per diagnosi di rene policistico, così come più uno è giovane, minore è il numero di cisti necessario per diagnosticare il rene policistico.

Però per fare diagnosi non ci fermiamo all'ecografia, soprattutto quando ci sono dei dubbi, ma facciamo un'ulteriore indagine che è la **TAC**, che è un'**indagine di secondo livello**. L'ecografia è facile da fare, pronta, priva di effetti collaterali, ma è operatore dipendente perché le cisti più piccole (es. diametro 0,5-0,6cm) si riescono a vedere solo se l'ecografista ha una buona esperienza. Quindi le limitazioni dell'ecografia sono il fatto di essere operatore dipendente e la sua sensibilità, che varia in base all'età e ai geni mutati (cfr paragrafo precedente). La TAC invece è molto più specifica, anche se tra la TAC e la RM, **il mezzo diagnostico più acclamato è la RM**, sia per fare diagnosi sia per il follow-up perché molto spesso quello che si chiede al collega radiologo non è solo la diagnosi, ma di monitorare grandezza e numero di cisti perché la progressione della malattia verso l'insufficienza renale è correlata alla grandezza delle singole cisti e alla grandezza del rene, quindi quanto più il rene diventa grande e il parenchima renale viene sostituito da cisti, tanto maggiore sarà la progressione verso insufficienza renale. Quindi l'iter di indagini per diagnosi e follow-up della malattia è ecografia → TAC → RM. Spesso la TAC viene bypassata e si fa direttamente la RM, ma quando la RM non è disponibile la TAC è una sua valida sostituta.

Gli studi sul rene policistico sono iniziati nel 2000.

Il primo dato, molto empirico e criticabilissimo è stato l'osservazione che nei pazienti senza azotemia (prima si utilizzava l'azoto plasmatico come indice di ???) si osservava che il volume renale era costante; i pazienti con iperazotemia avevano invece un volume renale aumentato. Quindi in base a questi dati si concluse, in modo scientificamente poco corretto ma clinicamente rilevante, che l'iperazotemia era connessa con l'aumento di volume renale.

A questo dato si sono aggiunti altri esempi come quelli dei bambini: i bambini sani senza familiarità per rene policistico presentavano un aumento di volume dei reni molto minore rispetto a bambini con familiarità positiva, in cui il volume renale aumentava molto di più nello stesso arco di tempo (l'aumento di volume renale nei bambini sani è un fatto fisiologico attribuibile alla crescita, mentre nei bambini con familiarità per rene policistico alla crescita fisiologica si aggiunge anche quella legata alla malattia). Quindi si è dedotto che l'evoluzione verso l'insufficienza renale era dovuto al fatto che i reni aumentavano di volume. Poi, più correttamente, si è preso in considerazione il GFR e si è visto che il GFR diminuisce man mano che il volume del rene tende ad aumentare.

Sono stati fatti circa tre studi che hanno tutti dimostrato che l'evoluzione verso l'insufficienza renale era dovuta all'aumento di volume del rene e su questo non c'è più ombra di dubbio.

A questo punto il problema è che se vogliamo evitare l'evoluzione verso l'insufficienza renale dobbiamo innanzitutto studiare come si formano le cisti e poi come queste si ingrandiscono, perché è proprio questo la causa dell'insufficienza renale.

Lo studio CRISP (New England Journal of Medicine) è stato condotto da Grantham, che nel 2006 ha messo insieme tutti i dati raccolti in letteratura in uno studio ad policentrico, internazionale, in cui si metteva in evidenza e in relazione l'evoluzione della malattia con il volume totale del rene. Ha diviso tutta la popolazione studiata (tramite RMN, che consentiva di misurare il volume totale del rene) in tre grandi gruppi:

- **A lenta evoluzione:** con l'andare avanti dell'età il volume totale del rene aumenta di poco (resta più o meno costante) es. pz a 40 aa con volume totale renale minore di 1000cc;
- **A evoluzione intermedia:** aumento di volume in modo moderato. Pz di circa 40 aa con volume totale renale di 2000cc
- **A rapida evoluzione:** aumento di volume rapido. Pz di 40 aa con volume totale di 4000cc

Quindi la evoluzione della malattia dipende dal volume del rene. Quanto più velocemente il volume del rene aumenta, tanto più velocemente il rene del pz andrà incontro a decadimento funzionale con possibilità di finire in dialisi.

Sono stati osservati pazienti con tante cisti e poco parenchima renale sano (**distribuzione generalizzata**), ma anche pz con poche cisti molto grandi (**distribuzione segmentale**) → a parità di volume renale un pz può avere, in base a numero e dimensioni delle cisti, più o meno parenchima renale sano. Quindi **l'affermazione che l'IR è legata fundamentalmente ad un ingrandimento del rene potrebbe essere non vera per tutti i pz con rene policistico** perché pz con cisti grandi evolvono più lentamente verso IRC.

## Diagnosi molecolare

Possiamo fare diagnosi molecolare sia di PKD1 sia di PKD2 ma questo non ci risolve al 100% la problematica perché: 1) potrebbe esistere un terzo gene PKD3 che non conosciamo ancora; 2) c'è bisogno di un fattore ambientale affinché le mutazioni si attivino; 3) la diagnosi molecolare, essendo molto complessa, non ci permette ancora di identificare la mutazione che ci interessa.

Le mutazioni interessano soprattutto la policistina 1 e 2; sono mutazioni missenso, frameshift, splicing, ma questo lo lasciamo ai genetisti.

I limiti della diagnosi molecolare: - 91% delle mutazioni sono state trovate in pz affetti da ADPKD;  
- solo il 65% di questo 90% ha mutazioni di delezione che possono essere facilmente identificate mediante diagnosi molecolare;  
- Il restante 26% dei pz ha mutazioni non definite che richiedono indagini approfondite per poter essere utilizzate nella pratica clinica.

Quindi **se un soggetto non ha una mutazione per questi due geni (diagnosi molecolare negativa), non vuol dire che non ha la malattia** perché bisogna tener presente che nel 10% dei pz non la trovo proprio e nel 65% dei pz in cui la trovo, la presenza della mutazione non implica la presenza di malattia. Questo rende la diagnostica molecolare nel rene policistico un po' complicata perché non consente di fare diagnosi di certezza nel 100% dei casi, a volte bisogna *wait and see*, cioè facciamo un follow-up nel corso del tempo e se la malattia dovesse appalesarsi, allora faremo diagnosi di certezza.

Il rene policistico è una malattia sistemica che dà luogo a complicanze legate o meno alle formazioni cistiche. Le cisti si possono trovare a livello del rene (100% casi; possiamo avere emorragie, rottura cisti, infezioni), ma anche a livello del fegato (75%; sono estrogeno-dipendenti), milza (5%), pancreas (10%), ovaio (25%), aracnoide (8%), vescicole seminali, quindi qualsiasi organo o apparato può essere interessato dalle cisti.

Le formazioni non cistiche sono:

- Aneurismi cerebrali (5-20%); oggi si fa un'indagine a livello cerebrale per constatare eventuali aneurismi quando il pz ha avuto sintomatologia (mal di testa, lipotimie) altrimenti inspiegabile e in tutti i pz con familiarità (parenti che hanno avuto o sono deceduti per emorragia cerebrale).
- Valvulopatie cardiache (25%) = prolasso della mitrale
- Dilatazione della radice aortica;

- Dissecazione aortica;
- Ernie inguinali (15%), ombelicali, iatali, diverticoli nel colon;
- Ipertrofia ventricolare sinistra, osservata anche nei normotesi (il rene policistico in genere si accompagna ad ipertensione, ma ci possono essere fenomeni di ipertrofia miocardica anche nei normotesi).

L'IR, come sappiamo, si accompagna in genere ad anemia. È importante quindi notare che i pz con rene policistico in IR **non sono anemici**.

Complicanze:

- 1) Dolore acuto e/o cronico;
  - Espansione/rottura delle cisti;
  - Cisti emorragica con/senza ematuria;
  - Infezione delle cisti e del tratto urinario;
  - Nefrolitiasi (circa 20%) con ipocitratemia e riduzione del pH urinario, che sono considerati fattori prognostici negativi per la calcolosi. I pz con rene policistico hanno doppia frequenza di calcolosi rispetto a quelli con rene normale.
- 2) Iperensione (80%)
- 3) IR progressiva

Ci possono essere **alterazioni endocrine** legate alle **maggiore secrezione di renina** e questo può portare a ipertensione. Inoltre, **l'aumentata secrezione di eritropoietina** spiega il perché c'è di rado l'anemia nonostante l'IR.

Trattamento delle complicanze:

- Iperensione: ACE-inibitori e riduzione del sale nella dieta;
- Infezioni del tratto urinario: antibiotici;
- Calcoli: somministrazione di citrati, se i calcoli sono dovuti a ipocitratemia;
- Dolore: analgesici ed eventualmente antibiotici per prevenire infezioni;
- IR: 1) terapia conservativa (ACE-inibitori e dieta normo/ipoproteica che tendono a rallentare l'evoluzione della IR);
- 2) terapia sostitutiva (dialisi);
- 3) terapia trapiantologica: bisogna prima fare una nefrectomia a causa delle notevoli dimensioni del rene (in genere quando si fa il trapianto di rene, non si fa nefrectomia e il nuovo rene viene trapiantato in fossa iliaca dx o sx); la nefrectomia porta dei problemi perché spesso il rene è contiguo col fegato quindi se si vuole asportare il rene, spesso bisogna intervenire anche sulla massa epatica; inoltre, asportando il rene si vanno a togliere 1-1,5 litri di sangue che, in soggetti in IR che hanno già Hb bassa, potrebbe provocare dei problemi. Per ciò la nefrectomia si fa solo in centri specializzati.

## Struttura del cilio

Il cilio è una struttura, una protuberanza, appartenente a tantissimi tipi di cellule. Questa appendice cellulare presenta sulla sua superficie una serie di proteine molto importanti che hanno il ruolo di sentire quello che c'è all'esterno della cellula. all'interno di questa struttura ciliare ci sono due proteine: la

policistina 1 e la policistina 2 complessate insieme. Il cilio è una protuberanza che nel corso dell'evoluzione si è tramandata ed è presente dagli organismi più semplici a quelli più complessi. Dov'è presente il cilio? A livello degli spermatozoi, tube di Falloppio, cellule ependimali, cellule respiratorie (la fibrosi cistica, per esempio, è una malattia dovuta alla disfunzione del cilio delle cellule respiratorie che compromette in modo molto severo la funzionalità polmonare), cellule embrionali, orecchio interno (alcune forme di sordità sono legate a disfunzione del cilio), e ovviamente a livello del rene, fegato, cellule pancreatiche, fotorecettori, osteociti. Quando il cilio non funziona abbiamo una serie di malattie piuttosto complesse dette **ciliopatie**. Possono dar luogo a malattie cardiache, epatiche, polmonari, oculari, cerebrali, anche a livello olfattorio le anosmie (perdita dell'olfatto) sono spesso correlate a disfunzioni del cilio. Quando ci sono disfunzioni del cilio a livello renale ci sono diverse malattie, alcune delle quali estremamente rare e altre un po' più frequenti; tra le malattie renali da disfunzione ciliare ricordiamo: la sindrome di Bardet-Biedl (pazienti ciechi, con polidattilia, obesità diabete), la sindrome di Meckel, la nefronofitisi, la sindrome di Joubert, la sindrome di Jeune e ovviamente il rene policistico (quella più frequente).

Il complesso PK1/PK2 cosa fa?

- Sintesi proteica
- Divisione e crescita cellulare
- Apoptosi
- Espressione genica
- Differenziazione cellulare secondo una direzione/asse
- Polarità cellulare

Quindi PK1 e PK2 non intervengono solo nella patogenesi del rene policistico, ma hanno una funzione pleiotropica, cioè intervengono a livello di qualsiasi meccanismo cellulare, dalla morte alla divisione.

Cosa fanno PK1 e PK2 per la genesi e l'ingrandimento delle cisti renali?

Abbiamo UNA cellula tubulare che porta questo gene mutato; per fenomeni ancora sconosciuti questo gene si attiva, si sveglia e la cellula tende a proliferare. Proliferando dà luogo ad una vescicola che si stacca dal lume tubulare, diventa indipendente, e tende ad accumulare al suo interno liquidi e cresce.

La cellula tubulare ha una sua polarità: riassume liquido dal lume nel suo interstizio. Ha una sua nascita, vita e morte, tende a riprodursi, ma per potersi riprodurre ha bisogno di avere una sua polarità (**polarità planare cellulare**). Essendo una cellula che si sviluppa lungo l'asse delle y (asse longitudinale), per potersi riprodurre, è necessario che la riproduzione avvenga lungo questo asse (**divisione cellulare direzionale**). Questo sia nella fase di gestazione, di accrescimento e di sostituzione delle cellule nell'arco della vita. Quindi questo tipo di riproduzione fa sì che il tubulo si allunghi in senso longitudinale. Nel paziente con rene policistico succede che la polarità e la divisione cellulare avviene quasi lungo l'**asse delle x**, quindi **la cellula si divide lungo l'asse trasversale** invece che su quello longitudinale. C'è un **difetto di polarità di divisione mitotica della cellula**, che è una delle proprietà vicariate da PK1 e PK2. La cellula invece di allungarsi, si allarga. Per questo motivo la cellula cresce in una direzione sbagliata.

Come fanno le cisti ad aumentare di volume?

Il cilio presenta diverse proteine tra cui il complesso policistina 1/policistina 2. La policistina 2 è soprattutto un CANALE CATIONICO che fa passare ioni carichi positivamente. Questo cilio è presente a livello del lume

tubulare dove c'è fluido, che ha una sua velocità che varia in base alla velocità di filtrazione glomerulare; quindi esiste un flusso tubulare che viene "sentito" dal cilio che tende ad inclinarsi (bend) se il flusso è maggiore e a raddrizzarsi se il flusso è minore. Quindi c'è uno stress di natura fisica che fa inclinare il cilio. Questo stress (il flusso), nel momento in cui viene percepito, fa piegare il cilio e **aprire i canali della policistina2** e passano cationi, soprattutto  $\text{Ca}^{2+}$  che entra nella cellula e viene sequestrato dal RE e viene in qualche modo rilasciato all'interno della cellula sempre tramite PK1 e 2 che è presente anche sul RE. In genere c'è una corrispondenza tra la quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  che entra nella cellula tubulare e la quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare. Normalmente la presenza di quantità "normali" di  $\text{Ca}^{2+}$  è in grado di attivare una serie di meccanismi:

- attivazione delle fosfodiesterasi e adenilciclastasi sesta (AC-VI) che attivano i recettori V2R (recettori dell'ormone antidiuretico), che vengono attivati o meno in base alla quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare.
- Cosa più importante, il  $\text{Ca}^{2+}$  agisce sul cAMP, che normalmente viene represso. Il cAMP cellulare agisce in modo negativo, down-regolando la cascata cellulare del complesso mTOR (importante perché a questo livello agiscono farmaci come la ciclosporina, che sono farmaci anti-rigetto). Il cAMP inoltre ha la capacità di inibire un altro canale che è il CFTR (canale al cloro importantissimo perché è quello che, per mezzo di mutazioni che lo tengono sempre aperto, determina la fibrosi cistica a livello polmonare). Normalmente il CFTR a livello della membrana tubulare è chiuso, e questo fa sì che il cloro non possa essere secreto a livello del lume tubulare. CFTR quindi è un canale silente, che viene aperto solo in determinate circostanze.

Quindi normalmente il flusso luminale attiva il cilio, che determina il passaggio regolare del  $\text{Ca}^{2+}$  che è un secondo messaggero che permette di fare una serie infinita di azioni. A livello renale il  $\text{Ca}^{2+}$  attiva i recettori dell'ADH che svolge la sua funzione di riassorbire acqua in relazione al  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare. Cosa più importante il cAMP è in grado di inibire il CFTR.

Quando abbiamo un pz con rene policistico, le sue cellule tubulari hanno un cilio con policistina 1 e 2 alterate, quindi la quantità di canali del  $\text{Ca}^{2+}$  presenti sulle ciglia è ridotta perché la policistina 2, pur se presente, non funziona. Quindi il flusso luminale piega il cilio, che dovrebbe trasportare  $\text{Ca}^{2+}$ , ma la quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  che viene ad essere trasportata nella cellula è ridotta, quindi tutti quei meccanismi inibitori che c'erano prima, adesso non ci sono più. Di conseguenza ci sarà un aumento dell'AC-VI, ma soprattutto del cAMP e questo porta all'**attivazione della PKA, attivazione della cascata mTOR**, ma soprattutto all'**apertura dei canali CFTR**. Praticamente cosa succede per far ingrandire le cisti? Partiamo da una piccolissima cisti (non visibile nemmeno con la RM), formatasi perché le cellule si sono staccate dal lume (a causa di PK1 e PK2 che, essendo mutati, determinano mitosi in senso sbagliato). Una delle cellule che forma questa cisti è una cellula normale che ha però queste mutazioni di PK1 e PK2. A livello della membrana baso-laterale di questa cellula ci sono: Na/K ATPasi (proteina principe che tende a polarizzare la cellula che permette di riassorbire Na e Cl), NKCC1 (canale sodio potassio cloro), canali K. Normalmente, grazie alla Na/K ATPasi, sia il Na che il K tendono ad essere accumulati nella cellula e poi ad essere espulsi. Per effetto del ricircolo di Na e K attraverso la membrana baso-laterale questa diventa iperpolarizzata per cui favorisce l'entrata di cloro dall'interstizio all'interno della cellula. Normalmente il cloro non ha la capacità di essere secreto a livello luminale perché i CFTR sono chiusi, quindi in condizioni normali il cloro ricircola attraverso la membrana. Se invece il CFTR è aperto, il cloro che si accumula esce e va nel lume tubulare e va nella vescicoletta cistica che si è formata. Nel momento in cui il cloro si accumula in queste cellule della cisti, determina iperosmolarità all'interno di queste cellule, quindi il liquido sarà ipertonico; attraverso questa giunzione intercellulare si stabilisce quindi una driving force che richiama acqua e Na. Quindi all'interno

della vescicoletta, per effetto di un unico primum movens (CFTR aperto), si accumula cloro; l'ipertonicità che si viene a creare richiama acqua e Na nella vescicoletta. Questo accumulo di sostanze porta ad un aumento di pressione nel lume della vescicola, che determina attivazione della mitosi perché c'è uno stretching che induce un processo di duplicazione delle cellule che delimitano la vescicola, che, essendo mutate, si replicano in senso sbagliato portando quindi ad un allargamento e aumento di dimensioni delle vescicole.

Capire questo meccanismo e le mutazioni/alterazioni che lo determinano è molto importante perché abbiamo dei farmaci che agiscono a livello di questa cascata.

- GLIBENCLAMIDE: blocca il ricircolo del K quindi il Na non entra nella cellula.
- BUMETANIDE: agisce sull'NKCC1, che blocca questo co-trasporto e fa sì che il cloro non entra.
- OUBAINA: agisce sulla Na/K ATPasi
- **CFTR BLOCKER**: agiscono solo sui canali al cloro, bloccandoli. E se il cloro non entra, la cisti non si forma. Questi farmaci prevengono sia la formazione sia l'ingrandimento della cisti. Sono farmaci ancora in sperimentazione.
- RAPAMICINA: blocca la cascata mTOR; si utilizza oggi nei trials, dà buoni risultati e fa sì che le cisti non si ingrandiscano.
- **TOLVALTAN**: è un inibitore dell'ADH cellulare, che evita che l'ADH, legandosi al suo recettore, attivi il cAMP cellulare, quindi impedisce l'aumento del cAMP e di conseguenza impedisce l'apertura dei canali CFTR. Dà ottimi risultati e provoca una slow-rate nell'ingrandimento delle cisti.
- SOMASTATINA: inibitore del cAMP.