



*Agli inizi del 2016 partirà il primo studio clinico*



Milano, 5 novembre 2015 – È

possibile sconfiggere il rene policistico somministrando alle cellule malate una molecola di zucchero modificata che non può essere spezzata per produrre energia. Questi i risultati di uno studio condotto dai ricercatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, una delle 18 strutture di eccellenza del Gruppo Ospedaliero San Donato. La ricerca, finanziata dall'Associazione Italiana Rene Policistico e dalla Fondazione Telethon, è stata pubblicata sulla rivista scientifica *Journal of the American Society of Nephrology*.

L'équipe, coordinata da Alessandra Boletta, responsabile dell'Unità Basi molecolari delle malattie cistiche renali dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, e con il contributo di Marco Chiaravalli, ricercatore presso la stessa unità, ha testato l'efficacia della molecola 2-deossiglucosio (2DG), nella regressione o riduzione delle cisti renali.

L'ADPKD, o rene policistico, è una malattia genetica autosomica dominante, cronica e progressiva. Si caratterizza per la formazione di cisti in entrambi i reni che si espandono per numero e dimensione durante tutta la vita dell'individuo. L'espansione delle cisti comprime il tessuto sano fino a sostituirlo, causando la perdita di funzionalità dell'organo. La malattia colpisce circa 12 milioni di pazienti in tutto il mondo, di cui 60mila solo in Italia. Attualmente la dialisi e/o il trapianto d'organo sono le uniche terapie mirate a ritardare o fermare la malattia.

In studi precedenti, il team di ricercatori aveva dimostrato che la sindrome del rene policistico, causata dalla perdita di funzione del gene PKD1, è caratterizzata da un difetto intrinseco nella gestione della via della glicolisi, ovvero nella produzione dell'energia cellulare. Nello specifico, le cellule malate preferiscono utilizzare la via anaerobica – quella che porta alla produzione del lattato – pur trovandosi in presenza di ossigeno. Questo difetto intrinseco rende le cellule fortemente dipendenti dal glucosio (Rowe et al, Nat Med, 2013). Nello stesso studio, gli scienziati avevano utilizzato un inibitore della glicolisi, il 2-deossiglucosio (2DG) per rallentare la progressione del difetto renale, utilizzando un modello molto aggressivo di malattia.

In questo nuovo studio, i ricercatori hanno testato l'effetto della molecola 2DG su due nuovi modelli murini di ADPKD. Il 2DG è una molecola particolare che ha la caratteristica di essere riconosciuta dalle cellule come una “tradizionale” molecola di glucosio e quindi di essere assorbita dalla cellula stessa per produrre energia, ma, proprio a causa di una modifica strutturale, 2DG blocca la via glicolitica, rendendo la cellula incapace di produrre energia.

Nello specifico, in uno di questi modelli la malattia si è sviluppata lentamente, nell'arco di mesi, in modo simile a quanto accade nell'uomo. Il trattamento somministrato dagli scienziati, continuo e a basso dosaggio, si è dimostrato efficace e ha portato a un miglioramento del peso dei reni, del loro indice di cistogeneticità e dell'aspetto istologico.

“In questo secondo caso abbiamo iniziato il trattamento con un volume renale già aumentato e un parenchima compromesso, situazione verosimilmente paragonabile a quella in cui i pazienti dovrebbero entrare in un potenziale ciclo di trattamento”.

Continua la ricercatrice: “Questi risultati ci portano a essere ottimisti sul possibile uso del 2DG a scopo terapeutico, per la regressione o il rallentamento della malattia in pazienti affetti da ADPKD”.

Recentemente l'IRCCS Ospedale San Raffaele ha vinto un finanziamento ministeriale che consentirà all'unità diretta dalla dott.ssa Alessandra Boletta e in particolare al dott. Riccardo Magistroni, coordinatore del progetto, di partire agli inizi del 2016 con il primo studio clinico di safety dell'utilizzo del 2DG sul paziente con ADPKD. Oltre all'Ospedale San Raffaele saranno coinvolti l'Ospedale di Montichiari di Brescia e il Policlinico di Modena. Conclude la coordinatrice: “Siamo giunti a questo importante risultato anche grazie all'essenziale contributo dell'Associazione Italiana Rene Policistico che ci motiva a proseguire con i nostri studi per portare una terapia ai pazienti, oltre ad offrire sostegno economico al progetto”.

Lo studio è stato possibile grazie a finanziamenti dell'Associazione Italiana Rene Policistico, della Fondazione Telethon, del Ministero della Salute italiano e della PKD Foundation.

### **2-Deoxy-D-Glucose Ameliorates PKD Progression - Journal of American Society of Nephrology**

*Marco Chiaravalli<sup>1</sup>, Isaline Rowe<sup>1</sup>, Valeria Mannella<sup>1,2</sup>, Giacomo Quilici<sup>2</sup>, Tamara Canu<sup>3</sup>, Veronica Bianchi<sup>4</sup>, Antonia Gurgone<sup>4</sup>, Sofia Antunes<sup>3</sup>, Patrizia D'Adamo<sup>4</sup>, Antonio Esposito<sup>3</sup>, Giovanna Musco<sup>2</sup> and Alessandra Boletta<sup>1</sup>*

1. *Molecular Basis of Polycystic Kidney Disease Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy;*

2. *Biomolecular NMR Unit, Division of Genetics and Cell Biology, IRCCS San Raffaele Scientific*

*Institute, Milan, Italy;*

*3. Center for Experimental Imaging, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy;*

*4. Division of Neuroscience, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy*

*fonte: ufficio stampa*