

## Bardoxolone: un nuovo potenziale agente terapeutico nel trattamento del rene policistico autosomico dominante?

### In depth review

Sonia Celentano<sup>1</sup>, Giovanna Capolongo<sup>1</sup>, Rosa Maria Pollastro<sup>1</sup>

1 Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Napoli, Italia

#### Corrispondenza a:

Dott.ssa Sonia Celentano  
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Università della Campania L. Vanvitelli  
via Pansini n° 5, Nuovo Policlinico 80131 Napoli  
Tel. +39 0815666671. Fax +390815666652  
E-mail: sonia.cele@libero.it



Sonia Celentano

#### ABSTRACT

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più frequente causa di insufficienza renale cronica su base genetica. La storia naturale della malattia è caratterizzata dallo sviluppo di multiple cisti renali bilaterali che progressivamente sovvertono l'architettura del parenchima provocando aumento del volume renale totale (TKV) e decadimento della funzione renale. La crescita delle cisti attiva la risposta del sistema immunitario con infiammazione interstiziale e fibrosi che contribuiscono alla progressione della malattia. Negli ultimi anni l'armamentario terapeutico a disposizione del nefrologo nel trattamento dell'ADPKD si è arricchito di nuovi strumenti e in questo contesto il bardoxolone si classifica tra i potenziali agenti terapeutici. Si tratta di un derivato semisintetico dei triterpenoidi, una famiglia di composti largamente in uso nella medicina tradizionale asiatica che da secoli sfrutta le molteplici proprietà di queste molecole. Il bardoxolone esercita effetti antiossidanti promuovendo l'attivazione di Nrf2 (Nuclear factor erythroid2-derived – 2) e la downregolazione del segnale pro infiammatorio di NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Diverse evidenze supportano l'uso del bardoxolone nel trattamento della malattia renale cronica (CKD) documentando un effetto sull'incremento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Il suo utilizzo, tuttavia, è limitato in pazienti a rischio di insufficienza cardiaca. Lo studio FALCON chiarirà l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel trattamento dell'ADPKD.

**PAROLE CHIAVE:** rene policistico, infiammazione, bardoxolone, filtrazione glomerulare

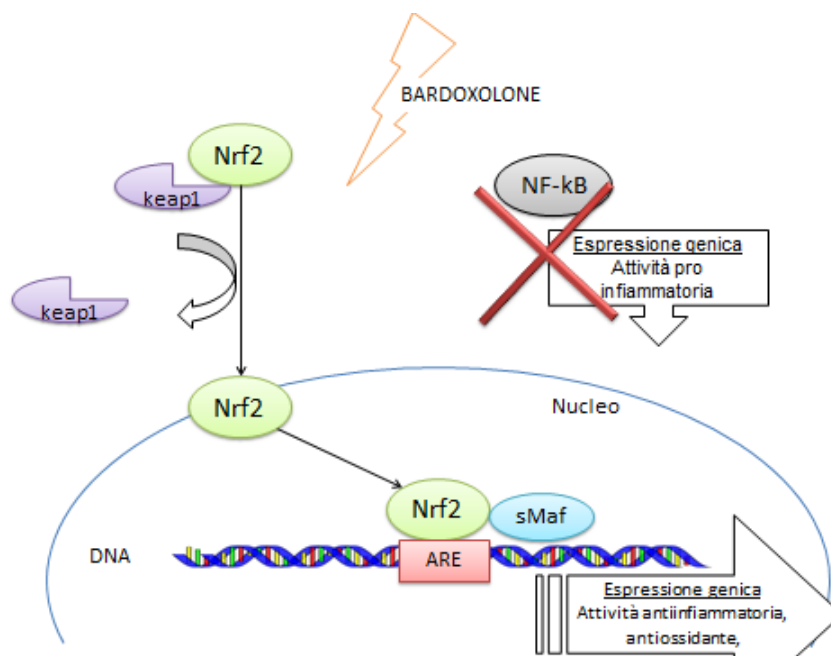
## Introduzione

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più frequente nefropatia geneticamente trasmessa [1–2]. Si tratta di un disordine monogenico in cui sono state identificate mutazioni a carico di tre geni coinvolti: PKD1 (78% dei casi), PKD2 (15% dei casi) e GANAB (circa 0.3% dei casi) [3]. Una variante di rene policistico di recente interesse è rappresentata dalla forma di malattia renale tubulointerstiziale autosomico dominante (ADTKD); l'eziologia è multipla: geni coinvolti sono MUC1, UMOD, REN, HNF1b. La storia naturale della malattia è caratterizzata dallo sviluppo di multiple cisti renali bilaterali che progressivamente sovvertono l'architettura del parenchima provocando aumento del volume renale totale (TKV) e decadimento della funzione renale. L'ADPKD si inserisce in un gruppo di patologie note come ciliopatie in quanto i due geni potenzialmente implicati PKD1 e PKD2 codificano rispettivamente per la policistina 1 (PC1) e policistina 2 (PC2) entrambe espresse sul cilio primario [4]. Un tempo considerato un residuo vestigiale, in realtà quest'organello svolge un ruolo chiave nel rilevare segnali provenienti dall'ambiente esterno alla cellula [5–6]. Le policistine contribuiscono a regolare il destino delle cellule; in particolare, esse mediano la differenziazione, la proliferazione, la sopravvivenza e l'apoptosi, l'autofagia [7–8]. Mutazioni a carico dei geni che codificano per le policistine si associano ad alterazione del signaling intra-cellulare che, coinvolgendo a cascata numerosi mediatori, determina la formazione di cisti [9]. L'alterazione del segnale del  $Ca^{2+}$ /cAMP è la via di trasmissione del segnale più studiata, tuttavia molti altri meccanismi di trasduzione sono modulati direttamente o indirettamente dalle policistine, in particolare MAPK, Wnt, JAK-STAT, Hippo, Src e mTOR. La crescita delle cisti attiva la risposta del sistema immunitario con infiammazione interstiziale e fibrosi che contribuiscono alla progressiva perdita della funzione renale. Data la complessità dei pathways di trasduzione del segnale alterati nella malattia, emerge la possibilità di sfruttare diversi target terapeutici per inibire la cistogenesi e preservare la funzione renale.

## Bardoxolone: proprietà farmacologiche

Il metil bardoxolone, conosciuto anche come "CDDO-Me" e "RTA 402", è un derivato semisintetico dei triterpenoidi. Tali composti sono noti da secoli nella medicina tradizionale asiatica per le proprietà antiossidanti, antibatteriche, antiinfiammatorie e antitumorali [10–11]. I triterpenoidi presenti in natura come l'acido oleanolico e l'acido ursocolico hanno deboli effetti clinici, per potenziare la loro efficacia sono stati introdotti derivati sintetici come CDDO (acido 2-ciano-3,12-diossolan-1,9-dien-28-oico) e il suo derivato metilico bardoxolone. I derivati dell'acido oleanolico sono stati testati misurando la capacità di inibire la risposta dell'enzima inducibile NOS (ossido nitrico sintasi) nei macrofagi dell'animale da esperimento stimolati da interferone gamma. Il bardoxolone ha dimostrato attività 10000 volte più potente rispetto al suo precursore naturale [12]. Gli effetti sono mediati dall'attivazione di Nrf2 (Nuclear factor erythroid2-derived – 2), fattore di trascrizione coinvolto nella regolazione di circa 250 geni ad azione citoprotettiva, antiossidante e di detossificazione della fase 2 [13–14]. La struttura e l'attività del bardoxolone ricordano quella della 15-deossi-delta<sup>12,14</sup>-prostaglandina J2 che è un attivatore naturale di Nrf2 e agisce come modulatore endogeno dell'infiammazione [15]. Nrf2 si ritrova a livello citoplasmatico sottoforma di complesso inattivo grazie al legame con KEAP-1 (Kelch like-ECH-associated protein 1), che ne promuove la ubiquitinazione. L'effetto farmacologico si realizza attraverso la reazione chimica nota come "Michael addition" tra i siti elettrofili della molecola e i siti nucleofili delle proteine, come i gruppi tiolici dei residui di cisteina di Keap 1. Questa reazione scinde il complesso inattivo Nrf2/KEAP-1 e favorisce l'accumulo di Nrf2 nel nucleo, dove forma un eterodimero con altri fattori di trascrizione, come le proteine MAF (MAFF, MAFG, MAFK), e si lega all'elemento ARE

(antioxidant response element) nella regione promotrice di molti geni ad attività antiossidante avviandone la trascrizione [16–17]. Il bardoxolone, inoltre, è in grado di inibire l'attività proinfiammatoria di un altro fattore di trascrizione: NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [18–19]. Il farmaco, attraverso il legame ai residui di cistina a livello di IκB chinasi, previene il rilascio di NF-κB: si assiste a down regolazione del segnale pro infiammatorio (Figura 1).



**Fig. 1 Il bardoxolone attiva Nrf2 e stimola la risposta antiinfiammatoria e sopprime il segnale pro-infiammatorio mediato da NF-κB**

Nrf2 ha un ruolo centrale nella difesa contro lo stress ossidativo; nell'animale da esperimento la soppressione della risposta a Nrf2 comporta nefropatia lupus like e peggiora i danni da stress ossidativo del diabete mellito [20–21]. Uno studio proteomico su topi wild-type e Nrf2  $-/-$  ha fornito evidenza che il bardoxolone attiva la via Keap1 / Nrf2 in maniera selettiva [22]. Il trattamento dei topi wild-type con bardoxolone a 3 mg / kg per via intraperitoneale ha indotto significativamente l'espressione di 43 proteine. Tuttavia, il trattamento effettuato su topi Nrf2  $-/-$  ha avuto effetti solo 2 proteine dimostrando l'alto grado di selettività per il segnale Keap1 / Nrf2.

Un ulteriore effetto descritto assume particolare significato in ambito nefrologico: il triterpenoide RTA 405, strutturalmente correlato al bardoxolone, inibisce la contrazione mediata da angiotensina II nelle cellule mesangiali [23]. Ex vivo, RTA 405 ha dimostrato di inibire la contrazione indotta da angiotensina II sui vasi glomerulari, contrastando i cambiamenti morfologici che riducono la filtrazione glomerulare. È stato osservato un miglioramento della clearance renale in assenza di cambiamenti nel flusso plasmatico renale e nella pressione arteriosa sistemica.

### Il bardoxolone nei trials clinici di interesse nefrologico

I primi trials che hanno sperimentato l'uso del bardoxolone hanno valutato l'effetto antitumorale di questo farmaco nei tumori solidi e nel linfoma [24–25]. Uno studio di fase I ha arruolato 47 pazienti che ricevevano bardoxolone alla dose giornaliera di 5-1300 mg una volta al giorno per 21 giorni. Lo studio ha registrato un incremento dell'eGFR (estimated glomerular filtration rate) del 26% dopo 21 giorni. Gli effetti sulla funzione renale inoltre erano sostenuti nel tempo e più spiccati per pazienti con eGFR minore di 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> al baseline. Questo dato ha suggerito

l'impiego del bardoxolone in campo nefrologico. I risultati favorevoli si confermavano nel trial BEAM [26–27], studio multicentrico randomizzato di fase 2 che ha arruolato 227 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e eGFR compreso tra 20 e 45 ml/min/1.73. I pazienti venivano randomizzati a ricevere in rapporto 1:1:1:1 placebo o bardoxolone alla dose giornaliera di 25, 75 o 150 mg. I pazienti trattati con bardoxolone registravano un incremento dell'eGFR rispetto al placebo a 24 settimane (differenza rispetto al placebo da 8.2 a 11.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a seconda della dose). Al follow up di 52 settimane i risultati si mantenevano costanti e l'incremento del eGFR rispetto al baseline persisteva anche dopo 4 settimane dalla sospensione. Gli eventi avversi più comuni erano spasmi muscolari e ipomagnesemia. Non si è registrato un aumento del rischio di insufficienza cardiaca o eventi cardiovascolari.

Tuttavia, l'entusiasmo iniziale è stato frenato dal numero di reazioni avverse cardiovascolari registrate in uno studio con più ampia numerosità campionaria. Lo studio BEACON ha raccolto i dati di 2185 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e stadio 4 di malattia renale cronica [28]. Si tratta di uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco a bracci paralleli in cui i pazienti ricevevano placebo o bardoxolone alla dose di 20 mg/die. Il trial è stato interrotto prematuramente (follow up mediano 9 mesi) dopo che la Independent Data Monitoring Committee ne aveva sconsigliato il proseguimento per ragioni di sicurezza. Nei due gruppi si è registrata una uguale incidenza di outcome primario composito di ESRD e morte per cause cardiovascolari (6%; HR 0,98; IC al 95% 0,70-1,37; P=0,92). Nel gruppo assegnato al bardoxolone, 43 pazienti hanno raggiunto l'ESRD e 27 sono stati i decessi per cause cardiovascolari; nel gruppo placebo la stima è di 51 casi di ESRD e 19 pazienti deceduti per cause cardiovascolari. Il gruppo di trattamento attivo ha registrato un più alto numero di ospedalizzazioni o decessi per insufficienza cardiaca (96 pazienti vs 55 pazienti, HR 1,83; IC al 95% 1,32-2,55; P <0,001). Altri eventi avversi registrati erano peggioramento della proteinuria, perdita di peso corporeo, aumento delle transaminasi ed effetti gastroenterici. L'interpretazione dei dati non è univoca.

Il bardoxolone ha una struttura chimica simile alle prostaglandine, responsabili, come è noto, di vasodilatazione. Secondo alcuni autori è possibile che l'effetto sull'eGFR e il peggioramento della proteinuria siano frutto di dilatazione della arteriola afferente e aumento della pressione intraglomerulare [29–30–31]. L'iperfiltrazione si associa ad un peggioramento della proteinuria e un più rapido declino della funzione renale, come accade nei primi stadi nella storia naturale della nefropatia diabetica. Questi effetti vanno in direzione diametralmente opposta a quelli determinati dagli ACE inibitori [32–33–34]. Secondo altri autori l'incremento del GFR avverrebbe per incremento della superficie glomerulare con conservata pressione intraglomerulare [23]. Il bardoxolone peggiora lo scompenso cardiaco nella popolazione a rischio: vi è una tendenza alla ritenzione di fluidi con aumento della pressione arteriosa, con conseguente aumento di precarico e postcarico. Il sovraccarico idrico che si realizza nei pazienti trattati mostra caratteristiche simili a quelle osservate nel trattamento con antagonisti dell'endotelina: è possibile che attraverso la modulazione della via dell'endotelina si realizzi la ritenzione di sodio e acqua [35]. Un'analisi post hoc ha individuato come fattori di rischio per eventi cardiovascolari, ed in particolare per lo scompenso cardiaco, un precedente ricovero per insufficienza cardiaca ed elevati valori di pro-BNP (>200 pg/ml) [36–37]. L'analisi dimostra che escludendo questi fattori di rischio vi è una distribuzione bilanciata di eventi avversi tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo. Le principali reazioni avverse sono schematizzate nella Tabella I.

La possibilità di incrementare il GFR è un'attrattiva che risponde al bisogno pressante di ricercare farmaci per il trattamento dell'insufficienza renale sia acuta che cronica e l'infiammazione sembra essere il minimo comune denominatore dell'insufficienza renale da diversa eziologia. Dopo un periodo di stop il bardoxolone è tornato ad essere al centro di trials di interesse nefrologico.

REAZIONI AVVERSE	
<b>Cuore</b>	Aumento della mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco
<b>Rene</b>	Iperfiltrazione, aumento proteinuria
<b>Effetti gastrointestinali</b>	Nausea, riduzione dell'appetito, perdita di peso, aumento delle transaminasi
<b>Sistema immunitario</b>	Mancano dati su effetti antinfiammatori a lungo termine
<b>Altro</b>	Ipomagnesemia, crampi muscolari

**Tabella I: principali reazioni avverse**

L'esclusione dal trattamento dei pazienti a rischio ne migliora il profilo della tollerabilità. Il bardoxolone è stato pertanto testato nella sindrome di Alport (studio CARDINAL) [38] e in una coorte di pazienti Giapponesi affetti da CKD e diabete mellito di tipo II (TSUBAKI) [39]. Entrambi gli studi hanno confermato l'efficacia del bardoxolone nel migliorare il GFR (incremento medio di 6,9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> alla settimana 4, incremento di 12,7 mL/min 1.73m<sup>2</sup> alla settimana 12 nello studio CARDINAL). Visti i risultati preliminari positivi presentati da Reata Pharmaceuticals, la Food and Drug Administration (FDA) ha concesso al bardoxolone la designazione di farmaco orfano per la sindrome di Alport. Durante la sperimentazione non sono stati registrati eventi avversi gravi e i dati sulla sicurezza sono stati esaminati dal comitato indipendente di monitoraggio che ha autorizzato l'avvio della fase III di sperimentazione dello studio CARDINAL, tuttora in corso.

Lo studio Giapponese TSUBAKI ha inoltre fornito dettagli sugli effetti sul GFR misurato con il metodo dell'inulina. Una delle critiche mosse al bardoxolone, infatti, sostiene che gli effetti sul miglioramento del GFR siano conseguenza della perdita di peso e quindi della massa muscolare. In realtà sembra che gli effetti sul peso corporeo dipendano dalla riduzione della massa grassa [40]. Studi preclinici dimostrano che il trattamento migliora il metabolismo, riduce la sintesi di lipidi e aumenta la beta ossidazione. Non si è osservata variazione della creatinuria delle urine delle 24h nei pazienti in trattamento e l'incremento del eGFR è più precoce della perdita di peso. I dati sulla clearance dell'inulina confermano il reale aumento del GFR [41]. Questi risultati incoraggianti hanno promosso lo sviluppo del trial PHOENIX per testare gli effetti del bardoxolone in altre malattie renali: nefropatia a depositi di IgA, CKD associata a diabete mellito tipo I, FSGS (glomerulosclerosi focale segmentaria), ADPKD.

### **Razionale dell'uso del bardoxolone nell'ADPKD**

Nell'ADPKD l'infiammazione tissutale e lo stress ossidativo giocano un importante ruolo nell'instaurarsi del danno renale e contribuiscono alla sua progressione [42, 64]. Le alterazioni morfostrutturali si associano ad alterato "cross-talk" tra l'epitelio e le cellule infiammatorie, favorendo la crescita delle cisti e lo sviluppo di fibrosi. Le citochine prodotte dai fibroblasti interstiziali, dalle cellule infiammatorie e dalle cellule dell'epitelio tubulare attivano le vie di trasduzione del segnale cellulare come JAK-STAT e NF-kB [43]. La fibrosi associata all'ADPKD condivide alcuni aspetti classici della fibrosi nella malattia renale cronica: aumento della matrice extracellulare (ECM) e overespressione dei geni del collagene tipo 1 e 3, TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) e PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) [44]. Nell'ADPKD le alterazioni epiteliali sembrano precedere quelle interstiziali: si tratta di un processo bifasico con alterazioni nell'epitelio cistico seguito da cambiamenti morfo-strutturali nei fibroblasti interstiziali che causano un progressivo accumulo di ECM nel compartimento interstiziale [45]. L'infiltrato di cellule infiammatorie si associa a progressione della malattia e deterioramento della funzione renale. La

disfunzione delle policistine ha un ruolo diretto nell'iterazione dell'espressione di chemochine e, in particolare, si associa alla up regulation di MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) con reclutamento di macrofagi [46]. Infatti, l'aumentata escrezione urinaria di MCP-1 è correlata alla progressione della malattia e il dosaggio di MCP-1 nelle urine è stato proposto da alcuni autori nell'assessment dell'ADPKD [47–48]. Uno dei mediatori dell'infiammazione più studiati è la citochina pro-infiammatoria TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) la quale sembra avere implicazioni nella patogenesi dell'ADPKD. Infatti, i livelli di TNF- $\alpha$  aumentano progressivamente con l'età nei reni del modello murino di malattia cistica (topi cpk) e TNF è dosabile nel fluido cistico di pazienti affetti da ADPKD [49]. Il trattamento delle cellule embrionali di rene di topo con TNF- $\alpha$  si associa alla formazione di cisti e questo effetto è amplificato nei reni Pkd2 +/- . TNF- $\alpha$  agisce inoltre da stimolo per la formazione di cisti in vivo nei topi Pkd2 +/- . In base a tutte queste evidenze scientifiche vi è la necessità di contrastare la risposta infiammatoria abnorme nella cura dell'ADPKD da cui l'idea di considerare il bardoxolone come possibile agente terapeutico. Nello studio di fase II PHOENIX si è registrato un significativo incremento del eGFR a 12 settimane dal baseline (9.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (p<0.0001)) nella coorte di pazienti affetti da ADPKD [50]. Nei dati storico-anamnestici dei ventinove soggetti in studio si era precedentemente osservato un declino dell'eGFR che in media si attestava intorno a 4,8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. In pratica la terapia di 12 settimane sarebbe in grado di ripristinare la funzione renale dei due anni precedenti.

A partire da giugno 2019 è iniziato l'arruolamento per lo studio FALCON, uno studio multicentrico in doppio cieco placebo controllato che dovrebbe arruolare circa 300 pazienti affetti da ADPKD. I pazienti da 18 a 70 anni con eGFR compreso tra 30 e 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> saranno randomizzati a ricevere placebo/bardoxolone in rapporto 1:1. L'endpoint primario è la variazione di eGFR a 48 settimane e la stabilità dell'effetto sarà inoltre valutata dopo 4 settimane di sospensione di terapia. La dose prevista è di 5 mg, la titolazione avverrà in 6 settimane fino a 30 mg.

### Futuri scenari terapeutici

Accanto alle tradizionali terapie sintomatiche per l'ADPKD che mirano alla prevenzione e al controllo dei sintomi renali ed extrarenali [65, 66], sono oggi disponibili terapie eziopatogenetiche in grado di rallentare il decorso della malattia [51–52]. La comprensione dei meccanismi molecolari che sottendono alla cistogenesi ha promosso lo sviluppo di nuove "terapie target". Nel 2015 l'European Medicines Agency ha autorizzato l'impiego dell'antagonista recettoriale della vasopressina tolvaptan nel trattamento della malattia del rene policistico autosomico dominante. Numerose evidenze supportano l'utilizzo del vaptano per l'azione inibitoria sull'cAMP (adenosina monofosfato ciclico), considerato uno dei principali mediatori della cistogenesi [53–54]. L'analogo della somatostatina octeotride offre un'opzione terapeutica ai pazienti in stadio IV di malattia renale cronica [55]. Numerose altre molecole hanno dato risultati incoraggianti in studi in vitro e in vivo e sono oggi testate in trials clinici; un approccio interessante è dato dalla sperimentazione di farmaci già ampiamente testati sotto il profilo di sicurezza in uso nella pratica clinica per altre indicazioni. Tra questi si annoverano le statine [56–57] che inibiscono la via del mevalonato, implicata non solo nella sintesi del colesterolo, ma anche nei processi di trasmissione del segnale cellulare, e la metformina per la sua azione sul CFTR, il principale mediatore della secrezione intracistica [58]. Tuttavia, non tutte le molecole proposte come terapie innovative riescono a confermare l'efficacia nell'ambito della sperimentazione clinica. Ne è un esempio l'impiego di inibitori di mTOR (mammalian target of rapamycin). Nonostante gli effetti antiproliferativi dimostrati in modelli animali, i trials clinici hanno raggiunto risultati contrastanti a fronte di una elevata tossicità [59–61]. In aggiunta ai farmaci eziopatogenetici, sono da considerarsi terapie integrative le misure di supporto che agiscono sui fattori di rapida progressione [62]: controllo



dell'ipertensione attraverso farmaci inibitori del RAAS, aumento dell'introito idrico per l'effetto antagonizzante sulla vasopressina, misure dietetico comportamentali (ridotto apporto di sodio e proteine, abolizione del fumo di sigaretta, limitazione al consumo di caffeina). Grazie all'avanzamento delle tecniche diagnostiche e l'identificazione dei fattori di rischio di rapida progressione è possibile individuare quelle sottoclassi di pazienti che maggiormente potrebbero beneficiare delle terapie eziopatogenetiche. È auspicabile che l'aumento delle opzioni terapeutiche possa favorire strategie combinate ad effetto sinergico e terapie personalizzate nella prospettiva di realizzare la "medicina di precisione" [63]. In questo scenario si inserisce il bardoxolone ma è necessario attendere i risultati degli studi in corso per confermarne l'efficacia e definirne la sicurezza. Gli studi condotti fino a questo momento impongono cautela e raccomandano un'attenta selezione dei pazienti con l'esclusione dei soggetti a rischio di insufficienza cardiaca.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993 Jul 29; 329(5):332-42.
2. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. 2002 Jan 10 [Updated 2018 Jul 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/>
3. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II $\alpha$  Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1193–1207. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>
4. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2508-16.
5. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33(2):129-37.
6. Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5):1381-8.
7. Ávalos Y, Peña-Oyarzun D, Budini M, Morselli E, Criollo A. New Roles of the Primary Cilium in Autophagy. *Biomed Res Int* 2017; 2017:4367019.
8. Zhou J. Polycystins and Primary Cilia for Cell Cycle Progression. *Annu Rev Physiol* 2009; 71:83-113. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100621>
9. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; 124:2315-24.
10. Sporn MB, Liby KT, Yore MM, Fu L, Lopchuk JM, Gribble GW. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *J Nat Prod* 2011; 74(3):537-45. <https://doi.org/10.1021/np100826q>
11. Wang YY, Yang YX, Zhe H, He ZX, Zhou SF. Bardoxolone methyl (CDDO-Me) as a therapeutic agent: an update on its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8:2075-88. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S68872>
12. Honda T, Rounds BV, Bore L, Finlay HJ, Favalaro FG, Jr., Suh N, et al. Synthetic oleanane and ursane triterpenoids with modified rings A and C: a series of highly active inhibitors of nitric oxide production in mouse macrophages. *J Med Chem* 2000 Nov 2; 43(22):4233-46.
13. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53:401-26. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320>
14. Keum YS. Regulation of Nrf2-Mediated Phase II Detoxification and Anti-oxidant Genes. *Biomol Ther* (Seoul) 2012; 20(2):144-51. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.2.144>
15. Itoh K, Mochizuki M, Ishii Y, et al. Transcription factor Nrf2 regulates inflammation by mediating the effect of 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin j(2). *Mol Cell Biol* 2004; 24(1):36-45. <https://doi.org/10.1128/mcb.24.1.36-45.2004>
16. Yates MS, Tauchi M, Katsuoaka F, et al. Pharmacodynamic characterization of chemopreventive triterpenoids as exceptionally potent inducers of Nrf2-regulated genes. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(1):154-62.
17. Dinkova-Kostova AT, Liby KT, Stephenson KK, et al. Extremely potent triterpenoid inducers of the phase 2 response: correlations of protection against oxidant and inflammatory stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(12):4584-9.
18. Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 2012; 26(3):203-34. <https://doi.org/10.1101/gad.183434.111>
19. Gilmore TD 2006. Introduction to NF- $\kappa$ B: Players, pathways, perspectives. *Oncogene* 2006; 25:6680-4.
20. Yoh K, Itoh K, Enomoto A, et al. Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:1343-53.
21. Yoh K, Hirayama A, Ishizaki K, et al. Hyperglycemia induces oxidative and nitrosative stress and increases renal functional impairment in Nrf2-deficient mice. *Genes Cells* 2008; 13:1159-70.
22. Walsh J, Jenkins RE, Wong M, et al. Identification and quantification of the basal and inducible Nrf2-dependent proteomes in mouse liver: Biochemical, pharmacological and toxicological implications. *J Proteomics* 2014; 108(100):171-87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2014.05.007>
23. Ding Y, Stidham RD, Bumeister R, et al. The synthetic triterpenoid, RTA 405, increases the glomerular filtration rate and reduces angiotensin II-induced contraction of glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2013; 83(5):845-54. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.393>
24. Sova M, Saso L. Design and development of Nrf2 modulators for cancer chemoprevention and therapy: a review. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12:3181-97. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S172612>
25. Hong DS, Kurzrock R, Supko JG, et al. A phase I first-in-human trial of bardoxolone methyl in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(12):3396-406. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2703>
26. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365:327-33.
27. Cachafeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a



- link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2008; 74(S111):S4-9.
28. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(10):2061-8.
  29. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369(26):2492-503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306033>
  30. Tayek JA, Kalantar-Zadeh K. The extinguished BEACON of bardoxolone: not a Monday morning quarterback story [published correction appears in *Am J Nephrol* 2013; 37(5):507]. *Am J Nephrol* 2013; 37(3):208-11. <https://doi.org/10.1159/000346950>
  31. Lee SJ, Johnson JG, Smith CJ, Hatch FE. Renal effects of prostaglandin A1 in patients with essential hypertension. *Kidney Int* 1972; 1:254-62. <https://doi.org/10.1038/ki.1972.35>
  32. Onuigbo MA. Reno-prevention versus renoprotection: a critical re-appraisal of the evidence-base from the large RAAS blockade trials after ONTARGET – a call for more circumspection. 2009; 102:155-67.
  33. Onuigbo MA. Is renoprotection with RAAS blockade a failed paradigm? Have we learnt any lessons so far? *Int J Clin Pract* 2010; 64:1341-6.
  34. Onuigbo M. Renoprotection and the Bardoxolone Methyl Story – Is This the Right Way Forward? A Novel View of Renoprotection in CKD Trials: A New Classification Scheme for Renoprotective Agents. *Nephron Extra* 2013; 3(1):36-49. <https://doi.org/10.1159/000351044>
  35. Chin MP, Reisman SA, Bakris GL, O'Grady M, Linde PG, McCullough PA, et al.: Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *Am J Nephrol* 2014; 39:499-508.
  36. Chin MP, Wrolstad D, Bakris GL, Chertow GM, de Zeeuw D, Goldsberry A, et al. Risk factors for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *J Card Fail* 2014; 20:953-8.
  37. Chin MP, Bakris GL, Block G, Chertow G, Goldsberry A, et al. Bardoxolone methyl improves kidney function in patients with chronic kidney disease stage 4 and type 2 diabetes – post-hoc analyses from BEACON. *Am J Nephrol* 2018; 47:40-7. <https://doi.org/10.1159/000486398>
  38. Baigent C, Lennon R. Should We Increase GFR with Bardoxolone in Alport Syndrome? *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(2):357-9. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017101062>
  39. Nangaku M, Shimazaki R., Akizawa T. Bardoxolone Methyl Improved GFR Measured by Standard Inulin Clearance: The TSUBAKI Study. *Kidney Week 2017, Abstract SA-OR122. American Society of Nephrology.* <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2017/program-abstract.aspx?controlId=2826315>
  40. Chertow GM, Appel GB, Block GA, Chin MP, et al. Effects of bardoxolone methyl on body weight, waist circumference and glycemic control in obese patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2018; 32(12):1113-7.
  41. Shin S, Wakabayashi J, Yates MS, et al. Role of Nrf2 in prevention of high-fat diet-induced obesity by synthetic triterpenoid CDDO-Imidazolide. *Eur J Pharmacol* 2009; 620:138-44. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.022>
  42. Andries A, Daenen K, Jouret F, Bammens B, et al. Oxidative stress in autosomal dominant polycystic kidney disease: player and/or early predictor for disease progression? *Pediatric Nephrology* 2019; 34(6):993.
  43. Qin S, Taglienti M, Cai L, Zhou J, Kreidberg JA. c-Met and NF-κB-Dependent Overexpression of Wnt7a and -7b and Pax2 Promotes Cystogenesis in Polycystic Kidney Disease. *JASN* 2012; 23(8):1309-18. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011030277>
  44. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Chronic Kidney Disease: Evidence and Mechanisms of Action. *JASN* 2006; 17(11):2999-3012. <https://doi.org/10.1681/asn.2006050503>
  45. Norman J. Fibrosis and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(10):1327-36. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.06.012>
  46. Karihaloo A, Korashy F, Huen SC, et al. Macrophages promote cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(10):1809-14. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011010084>
  47. Messchendorp AL, Meijer E, Boertien WE, et al. Urinary Biomarkers to Identify Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients With a High Likelihood of Disease Progression. *Kidney Int Rep* 2017; 3(2):291-301. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.10.004>
  48. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(11):2399-418. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111184>
  49. Li X, Magenheimer BS, Xia S, et al. A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2008; 14(8):863-8. <https://doi.org/10.1038/nm1783>
  50. Toto RD. Bardoxolone – the Phoenix? *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(2):360-1. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017121317>
  51. Müller RU, Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease-state-of-the-art. *Clin Kidney J* 2018; 11(S1):i2–i13. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy103>
  52. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015; 88(1):17-27. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.59>

53. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(3):337-48. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456>
54. Müller RU, Haas CS, Sayer JA. Practical approaches to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease patients in the era of tolvaptan. *Clin Kidney J* 2018; 11(1):62-9. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx071>
55. Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G. Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Somatostatin analogues and mTOR inhibitors. *G Ital Nefrol* 2016; 33(5). pii: gin/33.5.19. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2016/10/trattamento-della-malattia-policistica-autosomica-dominante-del-rene-adpkd-analoghi-della-somatostatina-e-inibitori-mtor/>
56. Gile RD, Cowley BD, Gattone VH, et al. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(3):501-7. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90497-2](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90497-2)
57. Brosnahan GM, Abebe KZ, Rahbari-Oskoui FF, et al. Effect of statin therapy on the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. A secondary analysis of the HALT PKD trials. *Curr Hypertens Rev* 2017; 13:109-20. <https://doi.org/10.2174/1573402113666170427142815>
58. Seliger SL, Abebe KZ, Hallows KR, et al. A randomized clinical trial of metformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2018; 47:352-60.
59. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:598-604.
60. Walz G, Budde K, Mannaa M. et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:830-84.
61. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:820-9.
62. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(11):2399-418. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111184>
63. Lanktree MB, Chapman AB. New treatment paradigms for ADPKD: moving towards precision medicine. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13:750-68.
64. Zacchia M, Marchese E, Trani EM, Caterino M, Capolongo G, Perna A, Ruoppolo M, Capasso G. Proteomics and metabolomics studies exploring the pathophysiology of renal dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease and other ciliopathies. *Nephrol Dial Transplant* 2019; gfz121. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz121>
65. Piscopo G, Capolongo G. [Clinical Manifestations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)]. *G Ital Nefrol* 2016; 33(5). <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2016/10/la-clinica-della-malattia-policistica-autosomica-dominante-adpkd/>
66. Magistrone R, Capolongo G, Piscopo G. [Renal failure, management of uremic condition and replacement therapy]. *G Ital Nefrol* 2016; 33(5). <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2016/10/in-sufficienza-renale-gestione-dell'uremia-e-della-terapia-sostitutiva/>