

ARTICOLI ORIGINALI

Ruolo di NGAL nella progressione dell'insufficienza renale determinata da ADPKD



Grazia Maria Virzi^{1,2}, Fiorella Gastaldon^{1,2}, Valentina Corradi^{1,2}, Massimo de Cal^{1,2}, Dinna N Cruz², Maurizio Clementi³, Claudio Ronco^{1,2}

(1) Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale "San Bortolo" Vicenza

(2) IRRIV-International Renal Research Institute Vicenza

(3) Unità di Genetica Clinica Epidemiologica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

Corrispondenza a: Dr.ssa Virzi Grazia Maria; IRRIV-International Renal Research Institute Vicenza Ospedale San Bortolo, Vicenza Via Rodolfi, 37 – 36100 Vicenza, Italy; Tel:+39 0444757712 Mail: graziamaria.virzi@gmail.com

Abstract

INTRODUZIONE: La malattia autosomica dominante del Rene Policistico (ADPKD) è una malattia monogenica tra le più frequenti nell'uomo; ha penetranza variabile età-dipendente ed è geneticamente e clinicamente eterogenea con ampia variabilità a livello inter-familiare ed intra-familiare. Lo scopo principale di questo lavoro è quello di valutare il ruolo e l'eventuale uso nella clinica nefrologica di NGAL come marcatore renale specifico in pazienti ADPKD con genotipo noto. In particolare, lo studio si propone di investigare l'utilità di NGAL nel predire la progressione della malattia renale per identificare precocemente pazienti con prognosi peggiore. **METODI:** Cinquanta pazienti policistici con genotipo confermato (PKD1 n=33; PKD2 n=17) e con stadio Chronic kidney Disease (CKD) dal I al IV sono stati inclusi nello studio. Questi pazienti sono stati seguiti prospetticamente fino al termine del periodo di osservazione. I livelli di Creatinina, NGAL e l'eGFR sono stati misurati al baseline e al follow-up. La progressione della CKD è stata definita come il decremento del 15% in eGFR dal baseline al follow-up. **RISULTATI:** Al baseline, il valore mediano di NGAL era di 79pg/ml (IQR 64-130). Dodici pazienti (24%) hanno evidenziato una progressione della malattia renale come precedentemente definita. I pazienti sono stati divisi in due gruppi basandosi sul valore mediano di NGAL al baseline. Le curve di Kaplan-Meier non hanno evidenziato una relazione statisticamente significativa tra livelli più alti di NGAL e il decremento del 15% del eGFR rispetto al valore iniziale nei pazienti policistici arruolati. Nonostante ciò, NGAL correla in maniera inversa con l'eGFR iniziale ($r = -0,64$, $p < 0,001$). Inoltre, NGAL correla positivamente con la perdita di ml di filtrato nel periodo di follow-up ($NGAL/eGFR = -0,636$, $NGAL/diminuzione\ filtrato = 0,282$, tutti per $p < 0,05$). **CONCLUSIONI:** Questo studio evidenzia una relazione tra NGAL ed eGFR e tra NGAL e la perdita di ml di filtrazione, suggerendo un possibile ruolo di questo biomarcatore nell'insufficienza renale determinata da ADPKD. Nonostante ciò, non è direttamente dimostrabile l'utilità di NGAL nel predire la progressione dell'ADPKD verso l'insufficienza renale terminale. Ciò potrebbe essere spiegato dallo specifico meccanismo patogenetico coinvolto nella malattia, dall'ampia variabilità inter e intra familiare e dalla presenza di numerosi geni modificatori.

Parole chiave: adpkd, biomarcatori, ngal, progressione

Plasma NGAL and ADPKD progression

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a genetic disease with variable rate of progression. It is associated with inter- and intra-familial variability. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) has been implicated in pathological conditions and it is proposed as a biomarker for CKD progression.

Our aim was to evaluate whether NGAL could be a good marker for progression of ADPKD, as we hypothesized.

ADPKD patients with confirmed mutations (PKD1 n=33; PKD2 n=17) were enrolled and followed in a prospective study. Creatinine (sCr) and NGAL values were measured at baseline and on follow-up. Plasma NGAL was measured by Triage point of care test. CKD progression was defined as 15% decrease in eGFR from baseline to follow-up. Patients were divided into 2 groups based on median baseline NGAL and compared by the Kaplan-Meier curve.

We enrolled 50 ADPKD pts (60%M age 41yrs); mean sCr 1.3±0.7mg/dl and median eGFR was 62 mL/min/1.73m². NGAL values are inversely correlated with baseline eGFR (r=-0.64, p<0.001). There was weak correlation between baseline NGAL and subsequent change in eGFR (r=0.28, p=0.05). 9/50 of patients had NGAL below limits of detection (60pg/ml); median NGAL level was 79pg/ml. At follow-up, 12 patients (24%) had progression as defined. No statistically significant relationship between higher NGAL and ADPKD progression was observed.

We did not observe a relationship between NGAL and CKD progression in ADPKD patients; however 18% of patients had undetectable plasma NGAL levels. This raises doubt about the utility of the current NGAL assay as a biomarker for CKD progression in this population.

Key words: ngal, adpkd, biomarkers, progression

Introduzione

La malattia Autosomica Dominante del Rene Policistico (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD–MIM#173900, www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/) è una malattia ereditaria monogenica tra le più frequenti nell'uomo con un'incidenza di circa 1:1000 nati vivi [1] [2]. La malattia policistica renale dell'adulto è diffusa in tutto il mondo, senza eccezioni di razza e sesso. L'esperata proliferazione delle cellule epiteliali tubulari renali insieme a fenomeni di secrezione intracistica sono responsabili della formazione e accrescimento di numerose cisti piene di liquido nell'ADPKD che portano alla progressiva perdita dei nefroni funzionanti, a reni notevolmente ingranditi e alla progressiva perdita della funzionalità renale, rendendo necessaria una terapia renale sostitutiva [1]. Le cisti originano in ogni punto lungo il nefrone: glomeruli, tubuli prossimali, tubuli distali e dotti collettori; istologicamente sono rivestite da epitelio cuboidale e cilindrico. Questa malattia è caratterizzata da una trasmissione autosomica dominante, penetranza variabile età-dipendente ed è geneticamente eterogenea [3] (full text). ADPKD è una malattia solitamente ad esordio tardivo; infatti, la maggior parte dei pazienti con ADPKD non sviluppa manifestazioni cliniche della malattia fino alla quarta/quinta decade di età. Nell'85% dei casi, l'ADPKD è correlata a mutazioni nel gene PKD1, mentre il gene PKD2 è responsabile del restante 15%. I prodotti genici di PKD1 e PKD2 sono coinvolti in un meccanismo comune, che risulta alterato in presenza di difetti nell'una o nell'altra proteina. L'età di insorgenza della malattia, la gravità e il decorso clinico hanno una variabilità molto ampia in soggetti diversi, tra famiglie diverse (variabilità inter-familiare) e perfino tra membri di una stessa famiglia (variabilità intra-familiare) portatori della stessa mutazione. La diagnosi di ADPKD viene normalmente effettuata attraverso ecografia, TAC (tomografia assiale computerizzata) o RMN (risonanza magnetica nucleare). Nonostante la diagnostica per immagine sia molto attendibile e largamente applicata nei soggetti con più di 40 anni, nei soggetti giovani può produrre dei falsi negativi a causa del processo età-dipendente di formazione delle cisti [4] (full text) [5].

Inoltre un risultato “falso negativo”, a seguito di indagine ecografica, è più probabile in famiglie con mutazioni a carico di PKD2 che presentano un fenotipo meno aggressivo con comparsa più tardiva delle cisti [6]. Tutto ciò rende molto difficile un campionamento completo degli individui ADPKD e fa ipotizzare che le diverse manifestazioni della malattia siano condizionate, oltre che dal danno genetico primario, anche da una combinazione di fattori ambientali e fattori genetici in grado di influenzare severità, insorgenza e decorso clinico della malattia [7] (full text). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) è una proteina di 178 amminoacidi con una massa molecolare di 25KDa, che si lega in modo covalente alla gelatinasi prodotta dai neutrofili; dal punto di vista strutturale, appartiene alla famiglia delle lipocaline (famiglia proteica che trasporta piccole molecole idrofobiche), composta da 8 foglietti beta che formano una struttura a forma di calice [8] [9]. NGAL ha una funzione di trasporto di sostanze lipofile (ad esempio vitamina E ed acido arachidonico), del ferro ed è coinvolto nella differenziazione delle cellule epiteliali tubulari e dei nefroni [10] [11] (full text). Nell'uomo, oltre ad essere prodotta e secreta dai neutrofili, la proteina NGAL è fisiologicamente espressa a livelli molto bassi in numerosi tessuti umani, come rene, polmone, stomaco, colon, appendice, midollo osseo adulto, trachea, polmone, ghiandole salivari, utero e prostata [8]. NGAL recentemente ha suscitato notevole interesse per il suo possibile utilizzo in ambito nefrologico come molecola correlata al danno renale. Infatti, la sua espressione risulta marcatamente e rapidamente aumentata negli epiteli in risposta a numerosi stimoli dannosi; in particolar modo, risulta essere una delle molecole più precocemente espressa dalle cellule tubulari renali dopo danni di varia natura [11] (full text) [12] ed è, quindi, un ottimo strumento per la diagnosi precoce di danno renale acuto (AKI) [12] [13] (full text) [14] [15]. Alcuni recenti studi suggeriscono un possibile ruolo di NGAL nelle patologie renali croniche: la produzione di NGAL da parte delle cellule tubulari potrebbe riflettere l'entità del danno renale cronico [16] [17] [18] (full text) [19] [20] [21] [22]. Lo scopo principale di questo lavoro è quello di valutare il ruolo e l'eventuale uso nella clinica nefrologica di NGAL come marcatore renale specifico in pazienti ADPKD con genotipo noto. In particolare, lo studio si propone di investigare l'utilità di NGAL nel predire la progressione della malattia renale per identificare precocemente pazienti con prognosi peggiore.

Materiali e metodi

Pazienti e protocollo di studio

Cinquanta pazienti policistici con genotipo noto (PKD1 n=33; PKD2 n=17), con stadio Chronic kidney Disease (CKD) dal I al IV, seguiti regolarmente nel nostro ambulatorio dedicato, sono stati inclusi nello studio. Questi pazienti sono stati seguiti prospetticamente fino al termine del periodo di osservazione (fino al primo Marzo 2013). Tutti i pazienti inclusi nello studio, rispondevano ai criteri ecografici di Ravine et al per la diagnosi di ADPKD [5] [23] (full text) ed inoltre erano stati sottoposti all'analisi molecolare presso il nostro centro e quindi genotipizzati per PKD1 o PKD2 con l'analisi di linkage o con l'analisi mutazionale diretta. Nello studio non sono stati inclusi pazienti in terapia renale sostitutiva. Per ogni paziente sono stati eseguiti due prelievi (baseline e follow-up). Ogni partecipante allo studio ha potuto leggere, prendere coscienza della natura della ricerca, compilare e firmare il modulo di consenso informato. Tutti i soggetti hanno dato il loro consenso informato al trattamento dei dati genetici in forma anonima per scopi scientifici. Per ogni paziente sono stati raccolti le informazioni anagrafiche e demografiche, i dati clinici e la storia familiare.

I livelli di Creatinina e di NGAL sono stati misurati al baseline e al follow-up. La Creatinina è stata valutata tramite dosaggio enzimatico presso il Laboratorio di Nefrologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza; l'*estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) è stato calcolato tramite

la MDRD formula a 4 variabili (*4-variable standardized- Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations*) [24]. La progressione della CKD è stata definita come il decremento del 15% in eGFR dal baseline al follow-up.

Raccolta dei campioni biologici

Per ogni soggetto, sono stati raccolti 4 ml di sangue venoso periferico anti coagulato con EDTA EtilenDiamina-TetrAcetato) per la misurazione di NGAL e per la valutazione della funzione renale. Il sangue raccolto è stato prontamente processato (3500 rpm per 7 minuti) ed il plasma così separato è stato opportunamente conservato a -80° C fino al momento dell'utilizzo.

Il prelievo per il *follow-up* dei pazienti ha previsto la medesima raccolta di sangue e l'analogo procedimento per la separazione del plasma.

Dosaggio del livello plasmatico di NGAL

Il livello di NGAL nel plasma è stato misurato attraverso il Triage[®] NGAL Test (Alere, San Diego, CA, USA). Il Triage[®] NGAL Test è un immunodosaggio a fluorescenza *point-of-care testing* per una determinazione quantitativa e rapida della concentrazione di NGAL in campioni di plasma o sangue intero trattati con EDTA.

Il dispositivo Triage[®] NGAL Test è una cartuccia monouso che si avvale dell'uso di anticorpi murini monoclonali e di anticorpi policlonali diretti contro NGAL, coniugati a nanoparticelle fluorescenti e immobilizzate sulla fase solida di plastica di un apposito sostegno (metodo immunometrico fluorescente in fase solida). Il dosaggio di NGAL si basa sull'intensità della fluorescenza rilevata dal misuratore Triage[®] Meter all'interno di una particolare area di misurazione sul dispositivo di analisi. La concentrazione di NGAL nel campione risulta direttamente proporzionale all'intensità della fluorescenza rilevata dal misuratore. Il range di NGAL riportato dal sistema di analisi è compreso tra i 60 ng/mL e 1300 ng/mL.

Valutazione statistica dei dati

L'analisi statistica dei dati è stata realizzata tramite il Software Statistico SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Le variabili categoriche sono state espresse in percentuale, mentre le variabili continue, se parametriche, come media \pm deviazione standard e se non-parametriche come mediana e intervallo di range (minimo-massimo) o intervallo interquartile (interquartile range, IQR). È stata effettuata un'analisi di correlazione tra variabili calcolando i coefficienti di correlazione di Spearman.

La progressione della malattia policistica e dell'insufficienza renale cronica durante il periodo di *follow-up* dei pazienti sono stata valutate attraverso curve di sopravvivenza. I pazienti sono stati divisi in due gruppi basandosi sul valore mediano di NGAL al baseline (79 pg/ml). I dati di sopravvivenza sono stati analizzati attraverso il test di Kaplan-Meier usando come riferimento questo cut off. Un *p*-value inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo

Risultati

Per studiare il ruolo di NGAL nella progressione della malattia policistica, è stata investigata la relazione tra questo marcatore e il peggioramento della malattia renale, definito come decremento del 15% tra eGFR al baseline e al follow-up, in 50 pazienti con ADPKD. Trentatré pazienti presentavano genotipo associato al gene PKD1, mentre i restanti 17 pazienti a

PKD2. In un paziente con genotipo associato al gene PKD1, è stata anche individuata la mutazione causante la malattia: un'inserzione di 10 bp nell'esone 40 del gene c (11341_11342insACCAGCGATT, Tyr378ifs37X). Per quanto riguarda gli aplotipi associati a PKD2, sono state individuate 5 differenti mutazioni: 1158T>C (Tyr386X) nell'esone 5, 2159delA (Asn720fs16X) e 2224C>T (Arg742X) nell'esone 11 e 2533C>T (Arg845X) nell'esone 14. L'età media di 50 pazienti arruolati è risultata di $41 \pm 17,6$ anni. Il 60% dei soggetti facenti parte di questo gruppo era di sesso maschile. Il 4% di questi ADPKD pazienti era diabetico e il 70% presentava cisti epatiche al riscontro ecografico. All'interno di questo gruppo, il 18,2% dei pazienti presentava ipertensione e il 3,3% riportava nella propria anamnesi episodi di nefrolitiasi. Al baseline, il valore medio di Creatinina era di $1,3 \pm 0,7$ mg/dL ed il valore mediano di eGFR era 64 mL/min/1.73m² (IQR 43-81). Il valore mediano di Urea era di 64 mg/dL (38-72) (Tabella 1). Il periodo mediano di follow-up è stato di 18 mesi (IQR 11-28). Il valore mediano di eGFR al follow-up era di 52 mL/min/1.73m² (IQR 38-76). Al baseline, il valore mediano di NGAL era di 79pg/ml (IQR 64-130). Nove pazienti (18%) avevano un valore di NGAL inferiore a 60 pg/ml (limite di detection del kit). Nessun paziente ha evidenziato un valore di NGAL superiore al limite massimo di detection del kit (>1300 pg/ml) utilizzato. Dodici pazienti (24%) hanno evidenziato una progressione della malattia renale, definita come il decremento del 15% in eGFR dal baseline al follow-up. I pazienti sono stati divisi in due gruppi basandosi sul valore mediano di NGAL al baseline (79 pg/ml). Le curve di Kaplan-Meier non hanno evidenziato una relazione statisticamente significativa tra livelli più alti di NGAL e il decremento del 15% del eGFR rispetto al valore baseline nei pazienti policistici arruolati (Figura 1). Nonostante ciò, NGAL correla in maniera inversa con l'eGFR iniziale ($r = -0,64$, $p < 0,001$). Inoltre, NGAL correla positivamente con la perdita di ml di filtrato nel periodo di follow-up (NGAL/eGFR = $-0,636$, NGAL/diminuzione filtrato = $0,282$, tutti per $p < 0,05$). Ciò fa dedurre che soggetti con NGAL sotto il valore mediano siano caratterizzati da valori minori di eGFR rispetto ai soggetti ADPKD con livelli di questo marcatore sopra al valore mediano.

Discussione

L'ADPKD è una malattia geneticamente eterogenea con una variabilità fenotipica molto ampia che si rispecchia anche in un tasso altamente variabile di progressione della malattia renale. Recentemente, il nostro gruppo ha valutato NGAL in funzione del genotipo ADPKD, evidenziando come i soggetti wild type provenienti da famiglie ADPKD siano controlli migliori rispetto a comuni controlli sani (donatori), perché presentano valori di NGAL total-

Tabella 1. Caratteristiche e parametri clinici dei pazienti al baseline

Età	41±17,6 anni
Maschi	60%
Aplotipo associato a PKD1	66%
Diabete	4%
Ipertensione	18,2%
Cisti Epatiche	70%
Nefrolitiasi	3,3%
Urea	64 (38-72) mg/dL
Creatinina Baseline	1,3±0,7 mg/dL
eGFR baseline	64 mL/min/1.73m ² (IQR 43-81)

mente sovrapponibili a questi ultimi, ma condividono con i loro con sanguigni affetti parte del patrimonio genetico [22]. Alla luce di questi risultati e di quanto osservato da Bolignano, che sottolineavano l'implicazione di NGAL nella crescita delle cisti e nel processo di cistogenesi nella malattia policistica e il ruolo di NGAL nel predire la progressione della malattia renale in un gruppo di pazienti cronici in stadio II-IV [18] (full text) [19] [25] (full text), in questo lavoro, si è indagata la capacità di questo marcatore nella valutazione della perdita di funzione renale e della progressione della malattia renale in 50 pazienti policistici CKD stage I-IV. Infatti, l'identificazione di fattori ambientali, genetici e biologici coinvolti nella progressione della malattia renale cronica potrebbero essere d'aiuto per predire e meglio comprendere la differente evoluzione della malattia renale in famiglie diverse e nell'ambito della stessa famiglia. Diversamente dallo studio di Bolignano e colleghi, che consideravano una popolazione di pazienti cronici mista (25 pazienti con glomerulo nefriti, 19 pazienti con nefropatia diabetica, 25 pazienti con ADPKD, in 31 pazienti con altri tipi di malattie renale) [18] (full text), la popolazione considerata in questo studio è una coorte di pazienti policistici con stadio di malattia renale cronica dal II al IV seguiti prospetticamente. Tutti i pazienti inclusi nello studio, rispondevano ai criteri ecografici per la diagnosi di ADPKD ed inoltre erano stati sottoposti all'analisi molecolare quindi genotipizzati per PKD1 o PKD2. La progressione della malattia renale durante il periodo di follow-up è stata valutata con una curva di sopravvivenza usando come valori di cut off per l'analisi il valore della mediana di NGAL. La curva di sopravvivenza calcolata sul decremento del 15% del eGFR rispetto al valore iniziale (baseline) non è risultata significativa. Nonostante ciò, si è evidenziata una correlazione inversa tra i valori di NGAL e l'eGFR iniziale e una correlazione positiva tra NGAL e la perdita di ml di filtrato nel periodo di follow-up. Ciò fa dedurre che soggetti con NGAL inferiore al valore mediano di 79 pg/ml siano caratterizzati da valori maggiori di eGFR rispetto ai soggetti ADPKD con livelli di questo marcatore sopra al valore mediano. Il nostro dato, quindi, discorda dal dato presentato da Bolignano. Ciò potrebbe essere correlato o al limite di detection del kit utilizzato (18% della nostra popolazione risultava avere NGAL < 60 pg/ml) o alla diversità delle due popolazioni prese in considerazione: infatti la nostra popo-

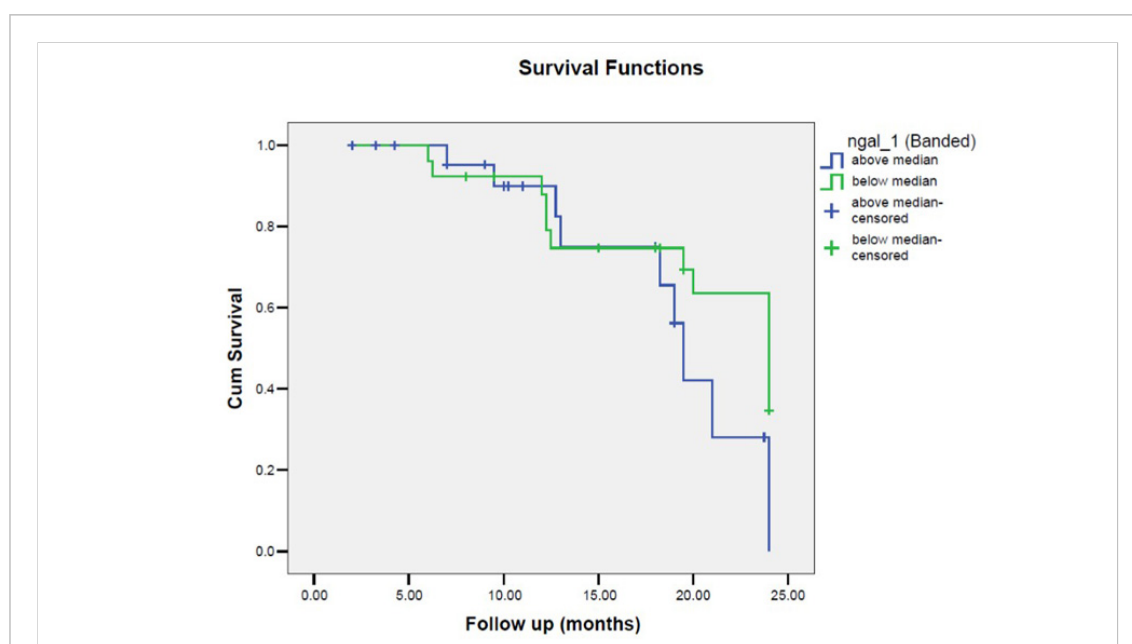


Figura 1.
Curve di sopravvivenza per la valutazione della progressione dell'insufficienza renale cronica in pazienti policistici. Le curve di Kaplan-Meier non hanno evidenziato una relazione statisticamente significativa tra livelli più alti di NGAL (>79 pg/ml) e il decremento del 15% del eGFR rispetto al valore baseline nei pazienti policistici arruolati.

lazione risulta essere una popolazione maggiormente omogenea dal punto di vista clinico e genetico mentre la popolazione presa in considerazione da Bolignano e colleghi è una popolazione di pazienti con malattia renale cronica e solo per 26 % composta da soggetti policistici. In un ulteriore lavoro, Parikh e colleghi hanno valutato l'escrezione urinaria di NGAL riportandone un livello mediamente elevato in 209 pazienti con ADPKD. Inoltre, dall'analisi prospettica di un'ampia coorte composta da pazienti ADPKD con una funzione renale relativamente mantenuta, Parikh e colleghi non hanno evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra i valori di NGAL urinario e il peggioramento della funzionalità renale o l'aumento TKV (Total Kidney Volume) [21]. In uno studio cross-sectional, Meijer e colleghi, hanno osservato che NGAL urinario è associato, in maniera indipendente da albuminuria, con marcatori di severità funzionali e strutturali (effective renal blood flow e TKV) [20]. Sfortunatamente, la tipologia e il design di questo studio non permettono agli autori di trarre conclusioni sul ruolo di NGAL nella progressione dell'ADPKD. Probabilmente, il peculiare meccanismo patogenetico coinvolto nell'ADPKD, l'ampia variabilità inter e intra familiare e la presenza di geni modificatori fanno sì che NGAL, non possa essere un marcatore utile clinicamente per determinare la progressione dell'ADPKD, malattia che viene ampiamente influenzata da fattori di tipo genetico ed ambientale. Il nostro dato si trova concorde con il dato presentato all'American Society of Nephrology del 2011 dal gruppo di Fiona Karet dell'Università di Cambridge. Questo gruppo riportava i risultati ottenuti analizzando il valore di NGAL urinario in una popolazione di 60 pazienti ADPKD; i dati osservati non evidenziavano una correlazione tra questo biomarcatore e la progressione della malattia renale [26].

Conclusioni

Sulla base dei nostri risultati, diversamente da quanto dimostrato per i pazienti con CKD, possiamo ipotizzare che NGAL non sia un marcatore utile clinicamente per determinare la progressione dell'ADPKD. Ciò potrebbe essere spiegato dallo specifico meccanismo patogenetico coinvolto nella malattia, dall'ampia variabilità inter e intra familiare e dalla presenza di numerosi geni modificatori. Inoltre, l'insorgenza precoce di complicanze e la presenza di ulteriori co-morbidità potrebbero essere associate con un'evoluzione più rapida verso l'insufficienza renale e risultare quindi fattori confondenti. Il numero limitato di soggetti presi in esame ed il numero limitato di soggetti che sviluppano decremento della funzionalità renale non ci permettono di ottenere dati conclusivi: questo studio evidenzia una relazione tra NGAL ed eGFR e tra NGAL e la perdita di ml di filtrazione, suggerendo un possibile ruolo di questo biomarcatore nell'insufficienza renale determinata da ADPKD. Nonostante ciò, non è direttamente dimostrabile l'utilità di NGAL nel predire la progressione dell'ADPKD verso l'insufficienza renale terminale. La continua ricerca di nuovi farmaci, la migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono l'ADPKD e l'individuazione di singoli marcatori o di pannelli specifici in grado di predire il declino della funzione renale, la risposta ai farmaci e in grado di individuare pazienti a maggior rischio di progressione sono aspetti che necessitano di ulteriori approfondimenti scientifici nello scenario dell'ADPKD.

Bibliografia

[1] Binczak-Kuleta A, Rozanski J, Domanski L et al. DNA microsatellite analysis in families with autosomal dominant

polycystic kidney disease (ADPKD): the first Polish study. *Journal of applied genetics* 2006;47(4):383-9

- [2] Torres VE, Harris PC, Pirson Y et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007 Apr 14;369(9569):1287-301
- [3] Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Jul;18(7):2143-60 (full text)
- [4] Rossetti S, Harris PC Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 May;18(5):1374-80 (full text)
- [5] Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994 Apr 2;343(8901):824-7
- [6] Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999 Jan 9;353(9147):103-7
- [7] Tazón-Vega B, Vilardell M, Pérez-Oller L et al. Study of candidate genes affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Jun;22(6):1567-77 (full text)
- [8] Devarajan P Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2010 Jun;15(4):419-28
- [9] Virzi GM, Clementi A, de Cal M et al. Genomics and biological activity of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in several clinical settings. *Blood purification* 2013;35(1-3):139-43
- [10] Yang J, Goetz D, Li JY et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Molecular cell* 2002 Nov;10(5):1045-56
- [11] Yang J, Mori K, Li JY et al. Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *American journal of physiology. Renal physiology* 2003 Jul;285(1):F9-18 (full text)
- [12] Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *American journal of nephrology* 2004 May-Jun;24(3):307-15
- [13] Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Oct;14(10):2534-43 (full text)
- [14] Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005 Apr 2-8;365(9466):1231-8
- [15] Soni SS, Cruz D, Bobek I et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International urology and nephrology* 2010 Mar;42(1):141-50
- [16] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease. *Renal failure* 2008;30(6):625-8
- [17] Devarajan P Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum* 2008;241:89-94
- [18] Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Feb;4(2):337-44 (full text)
- [19] Bolignano D, Coppolino G, Campo S et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *American journal of nephrology* 2007;27(4):373-8
- [20] Meijer E, Boertien WE, Nauta FL et al. Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Nov;56(5):883-95
- [21] Parikh CR, Dahl NK, Chapman AB et al. Evaluation of urine biomarkers of kidney injury in polycystic kidney disease. *Kidney international* 2012 Apr;81(8):784-90
- [22] Virzi GM, Gastaldon F, Corradi V et al. [In Process Citation]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2013 Jul-Aug;30(4)
- [23] Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jan;20(1):205-12 (full text)
- [24] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999 Mar 16;130(6):461-70
- [25] Zheng D, Wolfe M, Cowley BD Jr et al. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Oct;14(10):2588-95 (full text)
- [26] Graham D. Smith, C.M.R., Keith A. Burling, Anthony G. Norden, MBBS, Richard N. Sandford, MD, Fiona E. Karet., *Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Does Not Correlate with Renal Dysfunction in Polycystic Kidney Disease, in ASN. 2011: Philadelphia. (abstract/poster del Congresso ASN del 2011)*