

DOI: 10.13376/j.cblls/2025022

文章编号: 1004-0374(2025)02-0212-11

常染色体显性遗传性多囊肾病的研究进展

郭啸宇¹, 白玉杰², 孙 恺³, 杨天民⁴, 夏庆华^{3,4*}

(1 山东师范大学生命科学学院, 济南 250307; 2 山东荆卫生物科技有限公司, 潍坊 261000; 3 山东大学附属省立医院(山东省立医院)泌尿外科, 济南 250021; 4 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院)泌尿外科, 济南 250021)

摘要: 常染色体显性遗传性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 是肾功能衰竭的主要原因之一。ADPKD 是一种常见的单基因遗传性疾病, 通常由编码多囊蛋白 1 (polycystin 1, PC1) 或多囊蛋白 2 (PC2) 的 *Pkd1* 基因和 *Pkd2* 基因突变引起。PC1 或 PC2 功能丧失导致细胞质钙减少, 激活 Ca^{2+} 敏感的腺苷酸环化酶 5 和 6, 导致环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平升高, 进一步导致 B-Raf/MEK/ERK 和 CREB/AREG/EGFR 通路激活, 并通过 ERK 使 TSC1/TSC2 复合物失活, 激活 mTOR 信号, 促进 ADPKD 细胞增殖。目前, 基因检测技术为 ADPKD 临床诊断提供了更明确的诊断和预后信息, 有助于改善患者的临床管理。托伐普坦是目前唯一获得 FDA 批准的 ADPKD 药物, 但它无法治愈 ADPKD 的遗传缺陷。最新研究显示, ADPKD 囊肿形成是可逆的, PC1 重新表达导致 ADPKD 快速逆转, 且转基因表达 PC1 C 末端最后 200 aa 短片段足以抑制囊性表型并保留肾功能, 这为探索 ADPKD 基因治疗策略打开了大门。此外, 类器官模型提供了一个准确且可重复的平台, 有助于 ADPKD 疾病机制的研究和药物发现。

关键词: 多囊肾病; 常染色体显性遗传性多囊肾病; *Pkd1* 基因; 多囊蛋白 1; 基因检测

中图分类号: Q291; R692 **文献标志码:** A

Research progress of autosomal dominant polycystic kidney disease

GUO Xiao-Yu¹, BAI Yu-Jie², SUN Kai³, YANG Tian-Min⁴, XIA Qing-Hua^{3,4*}

(1 School of Life Sciences, Shandong Normal University, Jinan 250307, China; 2 Shandong Jingwei Biotechnology Co., Ltd., Weifang 261000, China; 3 Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China; 4 Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China)

Abstract: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is one of the main causes of renal failure. ADPKD is a common monogenic inherited disease, usually caused by mutations in the *pkd 1* gene and/or *pkd 2* gene encoding polycystin 1 (PC1) or polycystin 2 (PC2). Loss of PC1 and/or PC2 function results in reduced cytoplasmic calcium, which may activate Ca^{2+} sensitive adenylate cyclase 5 and 6 and increase cyclic adenosine monophosphate (cAMP), further leading to activation of B-Raf/MEK/ERK and CREB/AREG/EGFR pathways, and inactivation of TSC1/TSC2 complex through ERK, stimulating mTOR signaling and promoting ADPKD cell proliferation. Current genetic testing techniques provide more definite clinical diagnostic and prognostic information for ADPKD and can help to improve the clinical management of patients. Tolvaptan is currently the only FDA-approved ADPKD drug, but it can not cure the genetic defect in ADPKD. Recent studies shows that re-expression of PC1 leads to rapid reversion of ADPKD. Transgenic expression of the last short 200 amino acids at the C end of PC1 is sufficient to suppress the cystic phenotype and preserve renal function, opening the door to exploring ADPKD gene therapy strategies. Furthermore, organoid models provide an accurate and reproducible platform to

收稿日期: 2024-06-13; 修回日期: 2024-11-28

*通信作者: E-mail: xiaqh2016@163.com; Tel: 15168889221

facilitate disease mechanistic research and drug discovery in ADPKD.

Key words: polycystic kidney disease; autosomal dominant polycystic kidney disease; *PKD 1* gene; polycystin 1; gene detection

多囊肾病 (polycystic kidney disease, PKD) 的特征是存在充满液体的肾囊肿, 患者表现出进行性囊肿形成和肾脏肿大, 最终导致终末期肾病^[1]。PKD 主要有两种形式: 常染色体显性遗传性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 和常染色体隐性遗传性多囊肾病 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)^[2]。ADPKD 是最常见的 PKD 形式, 它是一种成人的多系统疾病, 发病率为 1: 1 000~1: 400, ADPKD 的肾囊肿可起源于肾脏所有区域, 但通常形成于肾单位和集合管的远端区域^[2]。此外, ADPKD 通常伴有肝胆改变和其他肾外异常, 如肝囊肿、颅内动脉瘤和心脏瓣膜病^[3]。ADPKD 主要由 *Pkd1* 或 *Pkd2* 基因突变引起^[3]。本文将重点概述 ADPKD 在发病机制、诊断方法、治疗策略等方面的研究进展, 并展望未来潜在的治疗方案。

1 ADPKD的发病机制

1.1 ADPKD的遗传机制

ADPKD 最常见的原因是 *Pkd1* 基因突变, 约占 ADPKD 病例的 78%, *Pkd1* 突变患者在大约 53 岁时达到终末期肾病^[4]。*Pkd1* 基因长 47.2 kb, 位于 16 号染色体 (16p13.3) 上, 有 46 个外显子, 其中包含 1~33 号外显子的 *Pkd1* 片段与位于 16 号染色体近端的 6 个 *Pkd1* 假基因具有 97.7% 的序列同源性^[5]。*Pkd1* 编码多囊蛋白 1 (polycystin 1, PC1), PC1 是一个 462 kDa 的跨膜蛋白, 包含 N 端细胞外区域、11 个跨膜结构域和胞质 C 末端^[4]。PC1 N 端裂解发生在 G 蛋白偶联受体蛋白水解位点处, 产生一个长 3 048 aa 的 N 端片段 (N-terminal fragment, NTF), 该片段非共价连接在长 1 254 aa 的 C 末端片段 (C-terminal fragment, CTF) 上, CTF 片段会进一步裂解产生几个较短的 PC1-CTF 片段和 C 端尾部片段 (C-terminal tail fragment, CTT)^[6]。据报道, 几种 17~34 kDa 的 PC1-CTT 片段可转位到细胞核和线粒体^[6]。

与 *Pkd1* 突变患者相比, *Pkd2* 突变患者症状较轻, 约占 ADPKD 病例的 13%, 终末期肾病发病比 *Pkd1* 突变患者晚约 20 年^[4]。*Pkd2* 位于 4 号染色体

上 (4q21.1), 编码多囊蛋白 2 (polycystin 2, PC2), PC2 是一种主要定位于内质网的整合性跨膜蛋白, 通过六个跨膜区域锚定在细胞膜上, 并具有胞质 N 端和 C 端尾部, PC2 属于钙离子非选择性阳离子通道, 并与瞬时受体电位通道具有同源性^[7]。在天然状态下, PC1 和 PC2 通过其 C 端尾部以 1:3 比例相互作用, 形成多囊蛋白复合物, 维持细胞内钙稳态^[8]。PC1 和 PC2 共定位于初级纤毛上, 是维持肾小管上皮细胞分化表型的必需蛋白质^[9]。2023 年, Luo 等^[10]提出了一种假说, PC 通过抑制纤毛依赖性囊肿激活 (cilia-dependent cyst activation, CDCA) 信号限制管腔直径并防止囊肿形成, 当 PC 水平低于某个阈值时, CDCA 信号被激活, 管腔直径扩大并驱动囊肿形成。

目前大量研究表明, PC1 和 PC2 以剂量依赖性方式抑制囊肿发生, 当 PC1 或 PC2 浓度低于某个阈值时, 囊肿形成的可能性增加^[11]。一种模拟 *Pkd1* 突变的小鼠模型显示 PC1 剂量与疾病严重程度相关^[12]。另一种 *Pkd1* 基因敲除模型也表明, *Pkd1* 缺失的时间和程度对肾囊肿形成起源及严重程度产生重大影响, 在出生后第 1~2 天, *Pkd1* 缺失导致肾皮质和髓质区域出现囊肿, 出生后第 3~8 天, *Pkd1* 缺失主要导致髓质囊肿形成, 通过调节他莫昔芬的剂量来改变 *Pkd1* 缺失程度, 会导致囊肿严重程度产生剂量依赖性变化^[11]。

通常 ADPKD 患者携带 *Pkd1* 或 *Pkd2* 一个等位基因的种系突变, 通过杂合性功能丧失突变遗传, 体细胞“二次打击”导致另一个正常等位基因丢失, 以启动囊肿形成^[13]。ADPKD 的多种突变类型已被揭示, 每种突变的位置决定了疾病的严重程度。根据 ADPKD 数据库, 在 ADPKD 患者中, *Pkd1* 和 *Pkd2* 共有 1 414 个致病性 / 可能致病性单核苷酸变异 (single nucleotide variants, SNVs) 和插入删除变异 (insertion-deletion variants, indels)(<https://pkdb.mayo.edu/>2024 年 4 月 26 日), 其中大约 2%~6% ADPKD 是由 *Pkd1* 和 *Pkd2* 拷贝数变异引起的, 其中包括单外显子或多外显子缺失和重复^[5]。最近研究表明, 突变的类型更为重要, 具有截短突变的患者比具有非截短突变的患者表现出更严重的疾病表型^[7]。

此外, 仍有约 9% 的 ADPKD 病例源于其他基因组的罕见突变。据报道, 导致 ADPKD 样表型的罕见突变可发生在肝细胞核因子 1 β (hepatocyte nuclear factor 1 β , *HNF1 β*) 基因, 该基因可上调多个参与 PKD 相关基因 (如 *PKHD1* 和 *Pkd2*) 表达的转录因子、参与蛋白质折叠的中性 α -葡萄糖苷酶 AB (neutral α -glucosidase AB, *GANAB*) 基因、编码与结合免疫球蛋白相关的伴侣蛋白的 *DNAJB11* 基因^[2]。此外, ADPKD 还可由与常染色体显性遗传性多囊肝病 (autosomal dominant polycystic liver disease, ADPLD) 相关的基因突变引起, 包括 *SEC63*、*SEC61B*、*PRKCSH*、*LRP5*、*ALG8* 等^[14]。*GANAB* 突变患者也表现为 ADPKD 或 ADPLD 表型^[14]。总而言之, *Pkd1* 和 *Pkd2* 突变是 ADPKD 的主要致病原因, 但干扰 PC1 生物发生、降低 *Pkd1* 或 *Pkd2* 表达, 以及与纤毛病相关的其他基因突变有时也可导致与 ADPKD 相似的表型^[14]。

1.2 ADPKD的信号通路

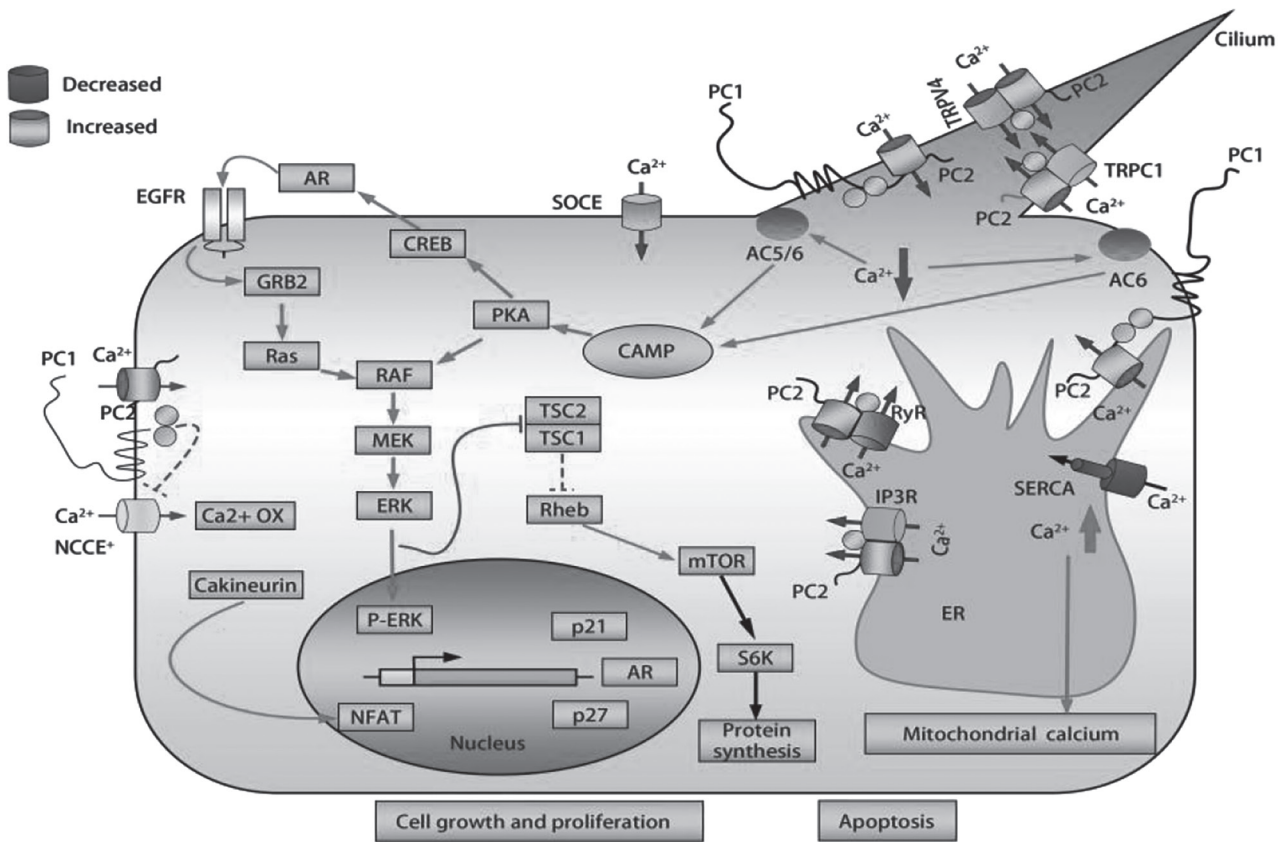
PC1 或 PC2 缺失是 ADPKD 囊肿形成的常见先决条件。PC1 或 PC2 功能丧失导致从 3 个不同细胞区室流入胞质的钙减少: (1) 机械刺激后的初级纤毛; (2) 内质网, 以肌醇 1,4,5-三磷酸受体和兰尼碱受体依赖性方式存在; (3) 质膜, 通过降低钙池操纵性钙内流通道活性^[15]。PC1 或 PC2 缺失或功能障碍会导致细胞由于纤毛弯曲而无法感知机械刺激, 引发细胞形态和极性异常, 导致肾囊肿形成^[15]。但是, 近年来研究对纤毛定位的 PC1 在调节钙离子内流方面的早期假说提出了质疑, 认为初级纤毛不是钙响应的机械传感器, 机械感觉起源于初级纤毛, 但不是通过钙信号传导的^[16]。尽管 PC1 和 PC2 在细胞内钙调节机制的众多研究中得出的结论不同, 但大多数研究一致认为, 多囊蛋白本身以及通过与内质网、质膜中的其他钙通道的相互作用, 可以防止细胞质钙流失, 维持钙的生理振荡幅度^[17]。

胞质钙浓度降低可能会激活 Ca^{2+} 敏感的腺苷酸环化酶 5 和 6 (adenylyl cyclase 5/6, AC 5/6), 导致环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平升高^[15]。在 ADPKD 小鼠模型中, *Pkd1* 和 *AC6* 基因的双重敲除可减少囊肿形成、改善肾功能并提高存活率, 主要是通过降低 cAMP 水平和抑制 B-Raf/MEK/ERK 通路实现, 表明 AC6 可能是 ADPKD 囊肿形成的关键介质^[18]。研究显示, cAMP 主要通过触发囊肿发生、刺激囊性上皮细胞增殖及液体分泌,

促进囊肿生长^[19-20]。cAMP 信号上调可能在很大程度上是破坏肾小管生成和启动囊肿发生的原因之一。2022 年, Scholz 等^[21] 研究发现, PC1 缺失导致收集管细胞从肾小管形成转变为囊肿形成, 并伴有 cAMP 的增加, 而 PC1 受损细胞 cAMP 也出现升高, 导致囊肿形成、可塑性受损、无方向性迁移和定向错误, 这与 PC1 缺失细胞的表型非常相似, 表明 cAMP 触发了 ADPKD 囊肿形成。ADPKD 细胞增殖是由于细胞内 Ca^{2+} 和 cAMP 之间的异常串扰, 当囊性上皮细胞内 Ca^{2+} 减少, cAMP 增加, 正常上皮细胞的抗增殖作用转化为增殖作用; 相反, 恢复细胞内 [Ca^{2+}] 可将增殖作用转化为抗增殖作用^[20]。囊肿中的液体分泌由 cAMP 依赖性氯化物分泌驱动, 首先细胞外 Cl^- 通过基底外侧 Na-K-Cl 协同转运蛋白进入细胞内, 将细胞内 Cl^- 浓度提高到 Cl^- 外排的电化学梯度以上, 在 cAMP 激动剂存在下, 囊性纤维化跨膜调节因子通道被蛋白激酶 A 依赖性磷酸化激活, Cl^- 流入囊肿^[20]。

cAMP 水平升高, 导致 B-Raf/MEK/ERK 和 CREB/AREG/EGFR 通路激活, 并通过 ERK 的激酶活性使 TSC1/TSC2 复合物失活, 激活 mTOR 信号, 促进 ADPKD 细胞增殖^[15]。在正常肾上皮细胞中, mTOR 活性受 PC1 抑制, PC1 与 TSC1/TSC2 复合物相互作用, 防止其失活, 相反, 在 ADPKD 细胞中, PC1 功能障碍, TSC1/TSC2 复合物活性受到抑制, 促进 mTOR 激活^[15]。此外, PC1 或 PC2 缺乏增强了非电容性钙通道活性, 增加了钙振荡频率, 导致转录因子活化 T 细胞核因子激活, 这些信号通路的异常激活促进了细胞增殖和肾囊肿形成^[15]。此外, PC2 缺失导致内质网到细胞质的 Ca^{2+} 流入减少, 造成内质网钙稳态失衡, 最终导致内质网 Ca^{2+} 过载, 内质网 Ca^{2+} 异常释放使得肾脏囊性细胞对细胞凋亡刺激更加敏感, 可能导致线粒体损伤, 促使细胞色素 C 释放和凋亡激活^[15] (图 1)。

此外, 一些研究还探讨了其他可能的机制, 如表观遗传学调控。研究表明, *Pkd1* 突变促进了表观遗传修饰因子的表达, 包括 DNA 甲基转移酶、组蛋白去乙酰化酶、组蛋白甲基转移酶和溴结构域蛋白; 相反, 抑制表观遗传修饰因子可延迟 *Pkd1* 基因敲除小鼠模型的囊肿生长^[22]。同时, microRNA 的异常表达也被认为与 ADPKD 的发病有关, miR-542-5p 在肾纤维化的进展中起关键作用, 可能是 ADPKD 的一个有前途的治疗靶点^[23]。



AC 5/6, adenylyl cyclase 5/6 (腺苷酸环化酶5/6); AR, amphiregulin (双调蛋白); Ca²⁺ OX, calcium oscillations (钙振荡); cAMP, cyclic adenosine monophosphate (环磷酸腺苷); CREB, cAMP response element binding transcription factor (cAMP反应元件结合转录因子); EGFR, epidermal growth factor receptor (表皮生长因子受体); ER, endoplasmic reticulum (内质网); ERK, extracellular-signal-regulated kinase (细胞外信号调节激酶); GRB2, growth factor receptor-bound protein 2 (生长因子受体结合蛋白2); IP3R, inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (肌醇1,4,5-三磷酸受体); MEK, mitogen-activated protein kinase (丝裂原活化蛋白激酶); mTOR, mammalian target of rapamycin (哺乳动物雷帕霉素靶点); NCCE, non-capacitative calcium channel entry (非电容性钙通道进入); NFAT, nuclear factor of activated T-cells (活化 T 细胞的核因子); PKA, protein kinase A (蛋白激酶A); PC1, polycystin 1 (多囊蛋白1); PC2, polycystin 1 (多囊蛋白2); S6K, ribosomal S6 kinase(核糖体S6激酶); Raf, rapidly accelerated fibrosarcoma kinase (快速加速纤维肉瘤激酶); Ras, rat sarcoma viral oncogene homolog family (大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物家族); Rheb, ras homolog enriched in brain (脑中富集的Ras同源物); RyR, ryanodine receptor (兰尼碱受体); SERCA, sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium ATPase (肌浆内质网钙ATP酶); SOCE, store-operated calcium channel entry (钙池操纵钙通道进入); TRPC1, transient receptor potential channel 1 (瞬时受体电位通道1); TRPV4, transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 (瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员4); TSC, tuberous sclerosis complex (TSC复合物)

图1 ADPKD钙依赖性信号通路

2 ADPKD的诊断方法

2.1 影像学诊断

ADPKD临床症状包括早发型高血压、腹部胀气和疼痛、血尿和尿路感染,通常在肾功能不全发作前几十年(有时甚至在儿童时期)首次观察到^[24]。超声检查是最常见和最便宜的诊断方法,但是传统超声检查仅限于检测直径10 mm或更大的囊肿,熟练操作员使用高清超声可以检测直径小至

2~3 mm的囊肿^[2]。目前T2加权MRI或CT可以轻松检测直径为2~3 mm的囊肿,为预后提供了更多具有价值的定量数据^[2]。

由于ADPKD囊肿发展与年龄有关,目前已根据年龄制定标准,定义高危个体。在16~40岁人群中,MRI检测到10个以上的肾囊肿,就足以对高危人群做出ADPKD诊断,其特异性和敏感性为100%^[9]。但对于非典型临床特征、阴性家族史或年龄较小的病例,基于影像学诊断是不够的,尤其

仅有少数囊肿时,应考虑进行基因检测以确认ADPKD诊断。

2.2 基因检测

ADPKD基因检测适应证包括,ADPKD患者肾脏供体亲属,尤其是通过影像学方法可检测到1~2个囊肿;阴性家族史个体,确定诊断或检测嵌合体;不明原因和阴性家族史的多囊肾病,评估复发和计划生育风险;极早发型患者,识别双等位基因或其他复杂遗传学疾病;轻度疾病患者,确定疾病是否为遗传性及病因;开始治疗或正在考虑进行临床试验的患者,确诊并判断疾病进展;所有ADPKD患者,帮助患者获得确切诊断和预后信息^[9]。

ADPKD遗传学诊断很复杂。首先,ADPKD在遗传上是杂合子,*Pkd1*或*Pkd2*任何一个基因突变都会导致ADPKD,*Pkd1*和*Pkd2*还具有高水平的等位基因异质性;其次,*Pkd1*假基因及*Pkd1*外显子1高GC含量,导致需要对*Pkd1*进行专门筛选以及额外的Sanger测序验证^[25-26]。此外,ADPKD遗传也具有异质性,*GANAB*突变被确定为轻度ADPKD的原因,约占所有病例的0.3%;*DNAJB11*突变导致ADPKD和常染色体显性遗传性肾小管间质肾病的混合表型;ADPKD表型也可能是由于*HNF1B*和其他基因的突变,例如与ADPLD相关的基因突变^[27-28]。短读长测序已广泛用于*Pkd1*、*Pkd2*和其他PKD相关基因检测。但当用杂交捕获方法或短PCR时,*Pkd1*序列与假基因的高度同源性导致容易出现假阳性和假阴性,因为假基因变体可能被错误地识别在*Pkd1*中,或者*Pkd1*变体被假基因引起的噪声淹没^[29]。

目前ADPKD遗传学诊断的成熟技术是利用*Pkd1*重复片段和假基因的罕见序列差异来生成*Pkd1*特异性长片段PCR(long-range PCR, LR-PCR)扩增子,再对LR-PCR产物片段化后进行短读长下一代测序(next generation sequencing, NGS)或Sanger测序^[30]。Sanger测序和NGS均使用10~12个LR-PCR扩增子,以覆盖*Pkd1*和*Pkd2*的关键区域,通常每个扩增子从1个PCR反应中获得,这使得检测非常耗费人力且成本高昂^[5]。尽管LR-PCR理论上可以实现*Pkd1*的特异性扩增,但可能存在假基因残留,导致假阳性^[25]。同时*Pkd1*和*Pkd2*外显子1高GC含量又增加了NGS的复杂性,需增加外显子1的Sanger测序和多重连接依赖性探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)作为鉴定NGS未检测到突变的必要条件^[31]。

MLPA主要用于分析*Pkd1*和*Pkd2*中的大缺失和重复,但会延长检测时间并增加诊断成本^[32]。

2021年, Mallawaarachchi等^[30]使用全基因组测序鉴定了42名ADPKD患者中所有*Pkd1*和*Pkd2*种系致病变异,敏感性和特异性均为100%;该研究还对144名未选择诊断队列进行全基因组测序,诊断率为70%,典型患者诊断率为81%(*Pkd1*/*Pkd2*为98%),非典型患者诊断率为60%(*Pkd1*/*Pkd2*为56%,*PKHD1/HNF1B/GANAB/DNAJB11/PRKCSH/TSC2*为44%),因此全基因组测序可以用于ADPKD诊断^[30]。但全基因组测序成本太高,目前无法用作常规临床诊断方法。

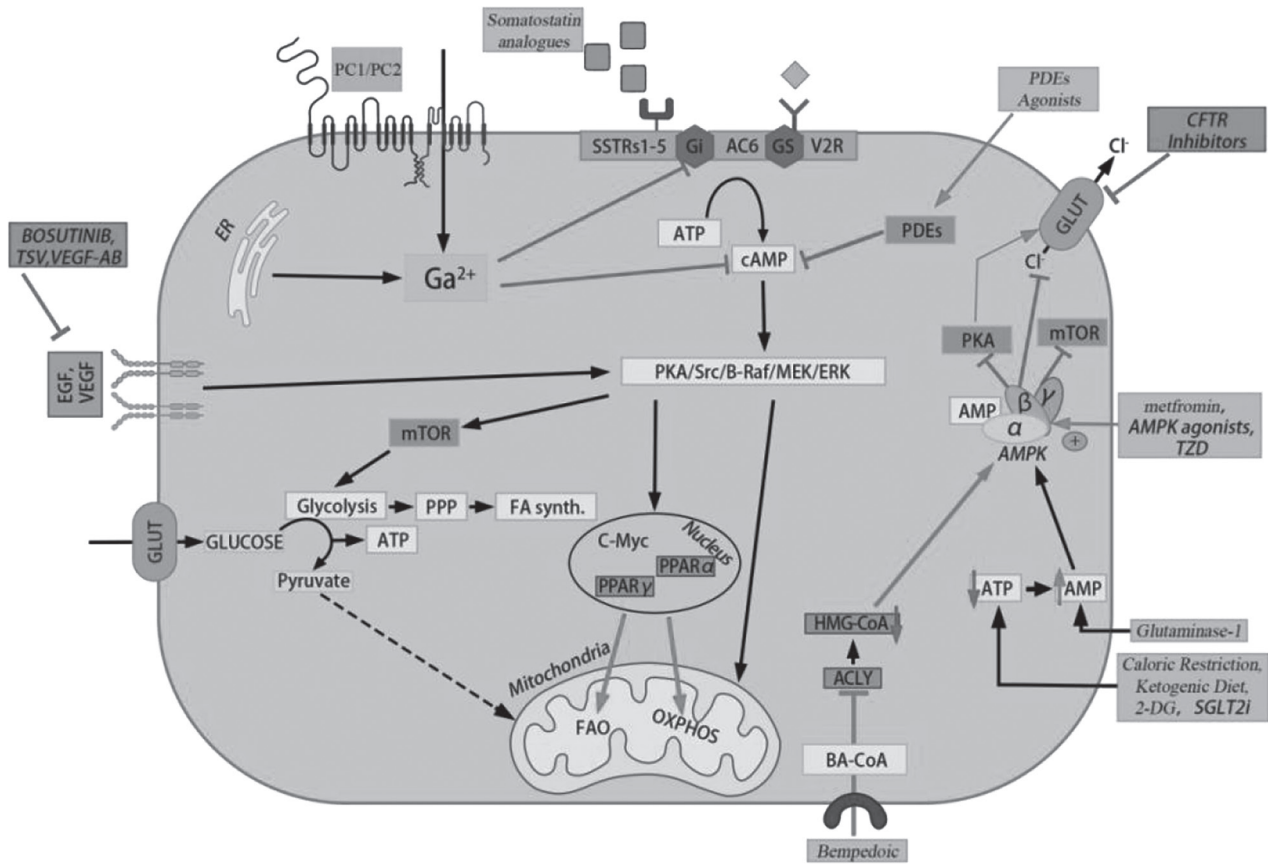
近年来,长读长测序(long-read sequencing, LRS)提高了对遗传性疾病的认识。2017年, Borràs等^[33]在PacBio平台上对扩增的LR-PCR片段进行LRS,发现该技术识别*Pkd1*致病变异具有很高的灵敏度,为94.7%的ADPKD患者提供了正确诊断,假基因残留扩增率为5.6%。但是,该研究利用了14个单独的LR-PCR反应,覆盖*Pkd1*和*Pkd2*的SNVs/indels,这仍然是非常耗费人力的。

2024年, Xu等^[5]开发和评估了一种基于单管多重长程PCR和LRS的检测方法,称为ADPKD综合分析(comprehensive analysis of ADPKD, CAPKD)。CAPKD实现了对*Pkd1*的高度特异性分析,6个假基因残余噪声比仅为0.05%,成功从170名患者中鉴定出160名患者存在*Pkd1*和*Pkd2*变异(范围从不确定意义到致病性变异),包括151个SNVs/indels、6个大缺失和1个大重复^[5]。与NGS相比,CAPKD还鉴定了2个*Pkd1*变异(c.78_96dup和c.10729_10732dup)^[5]。总之CAPKD将变异检出率从92.9%提高到94.1%,致病性或可能致病性变异诊断率从82.4%提高到83.5%,因此CAPKD代表了一种全面和特异的检测方法,可全面表征*Pkd1*和*Pkd2*变体,并改善ADPKD遗传学诊断^[5]。

3 ADPKD的治疗策略(图2)

3.1 对症治疗

ADPKD囊肿生长导致肾脏结构增大扭曲,肾单位滤过功能降低,最终发展为终末期肾病,此时患者需透析或肾移植。目前大多数治疗方案侧重于对症治疗,包括热量限制、生酮饮食、增加饮水量、控制血压以及使用RAS抑制药-血管紧张素-醛固酮系统^[34]。目前已证明热量限制能延缓肾囊肿扩大,可能与mTOR信号转导、AMPK和胰岛素生



PC1, polycystin 1 (多囊蛋白1); PC2, polycystin 2 (多囊蛋白2); SSSTRs1-5, somatostatin receptor 5 (生长抑素受体5); V2R, vasopressin-2 receptor (加压素-2受体); PDE, phosphodiesterase (磷酸二酯酶); CFTR, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (囊性纤维化跨膜传导调节器); PKA, protein kinase A (蛋白激酶A); mTOR, mammalian target of rapamycin (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白); AMPK, AMP-activated protein kinase (AMP活化蛋白激酶); HMG-CoA, hydroxy-methylglutaryl coenzyme A (羟甲基戊二酰辅酶A); ACLY, ATP citrate lyase (ATP柠檬酸裂解酶); BA-CoA, bempedoic acid coenzyme A (贝派地酸辅酶A); PPAR, peroxisome proliferator-activated receptors (过氧化物酶体增殖激活受体); GLUT, glucose transporter (葡萄糖转运蛋白); PPP, pentose-phosphate pathway (戊糖磷酸途径); FA-synth, fatty acids synthesis (脂肪酸合成); EGF, epithelial growth factor (表皮生长因子); VEGF, vascular endothelial growth factor (血管内皮生长因子); TDZ, Thiazolidinediones (噻唑烷二酮); 2-DG, deoxyglucose (2-脱氧葡萄糖); SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂); TSV, tesevatinib (泰西伐替尼); VEGF-AB, VEGF-antibodies (VEGF抗体)

图2 ADPKD发病机制及治疗靶点

长因子有关^[35]。一项临床试验(NCT03342742)显示,超重成人ADPKD患者,每日热量限制或间歇性禁食,第3个月实现了显著的体重减轻,且观察到肾脏囊肿生长变慢^[36]。生酮饮食也可以显著改善ADPKD症状,与葡萄糖可用性降低、脂肪酸降解增加及酮体产生能量增加有关^[35]。但是,这些治疗方案并不妨碍囊肿生长,血压管理和蛋白质饮食限制最终在延缓囊肿进展导致的终末期肾病发病方面获益微乎其微。

3.2 药物治疗

3.2.1 靶向cAMP通路

托伐普坦是目前唯一获得FDA批准的ADPKD

治疗药物,它是一种选择性加压素V2受体拮抗剂,旨在降低cAMP水平并减缓ADPKD的发生和进展,但由于恶心、多尿、肝毒性等副作用,导致患者退出率高,而且托伐普坦价格昂贵,效果一般,托伐普坦在治疗18年后仅延迟肾衰竭的发生平均约5年^[37]。另一种选择性加压素V2受体拮抗剂利伐普坦已被证明可有效改善抗利尿激素分泌紊乱、心力衰竭和腹水引起的低钠血症^[38]。但由于利伐普坦也会引起肝损伤,导致该药物3期临床试验在随机分组后不到一个月就中断了。磷酸二酯酶激动剂也通过降低cAMP水平抑制人类和动物ADPKD细胞模型中的肾囊肿增大^[39]。2021年,Nakatani等^[40]研

究发现, 细胞外 Ca^{2+} 感应受体激活剂西那卡塞通过激活水解 cAMP 的磷酸二酯酶, 降低上皮细胞中的 cAMP, 减少了 cAMP 诱导的 Cl^- 水平和液体分泌, 能够显著抑制 ADPKD 血液透析患者的肾脏总体积变化, 表明西那卡塞可能是抑制 ADPKD 血液透析患者肾脏肥大的新型治疗药物。

3.2.2 靶向细胞内钙调节

2024 年, Yottasan 等^[41]进一步研究了 Ca^{2+} 感应受体激活剂西那卡塞在 ADPKD 细胞和动物模型中的疗效, 结果显示, 在用毛喉素处理的 MDCK 细胞中, 西那卡塞以浓度依赖性方式减少了细胞增殖、囊肿形成和囊肿增大, 最高可达 50%; 在 ADPKD 小鼠模型中, 西那卡塞将小鼠肾囊肿指数降低了 60%; 在人类 ADPKD 细胞中, 西那卡塞将细胞囊肿增大和细胞增殖指数降低了 60%, 考虑到西那卡塞的疗效和良好的安全性, 建议将西那卡塞作为一种新型 ADPKD 治疗药物重新开发。2021 年, Di Mise 等^[42]联合使用加压素 V2 受体拮抗剂利伐普坦和 Ca^{2+} 感应受体拟钙剂 R568 治疗 ADPKD, 结果显示联合治疗在减少 ADPKD 的三个最严重标志方面显示出累加效应, 特别是肾细胞内 cAMP、肾囊肿负荷和肾纤维化, 这表明两种化合物之间具有协同作用。

3.2.3 靶向其他信号通路

目前, ADPKD 相关的其他信号通路靶点也得到了比较广泛的研究。ADPKD 发生和进展的另一种途径是代谢或其他细胞刺激引起的 AMPK 激活。AMPK 控制能量的产生和利用, 当它被激活时, 促使细胞转向节能状态, 导致能量产生机制增强和能量需求过程(如囊肿扩张)减少, 因此在 ADPKD 临床试验中对 AMPK 激动剂, 如二甲双胍、噻唑烷二酮类, 进行了研究^[43]。在正常情况下, AMPK 还会抑制囊性纤维化跨膜转导调节器(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)氯离子通道, 该通道参与液体和电解质的分泌并促进肾囊肿增大, CFTR 抑制剂 TRAM-34 可减缓肾脏疾病进展, 是 ADPKD 药物治疗的潜在选择^[44]。mTOR 信号通路在 ADPKD 中过度激活, 导致细胞增殖和囊肿生长。mTOR 抑制剂如雷帕霉素、依维莫司等, 通过抑制 mTOR 信号通路来减缓囊肿的形成和增长^[45]。

据报道, ADPKD 肾小管细胞的能量代谢也发生改变, 目前靶向糖代谢的 2-脱氧葡萄糖、钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂, 氨基酸代谢的谷氨酰胺酶 1 抑制剂, 以及脂质代谢的贝派地酸, 在

ADPKD 中都进行了研究^[36]。贝派地酸, 一种 ATP 柠檬酸裂解酶抑制剂, 经 FDA 批准用于治疗高胆固醇血症。研究表明, 贝派地酸抑制 *Pkd1* 缺陷细胞的囊肿生长, 且与单独使用托伐普坦相比, 在托伐普坦中添加贝派地酸可进一步降低影响囊肿严重程度的标志物水平^[46]。此外, 在囊肿形成过程中, 细胞增殖、纤维化和液体分泌受表皮生长因子(EGF)和血管内皮生长因子(PDGF)的影响, 因此酪氨酸激酶抑制剂、抗血管内皮生长因子抗体也是 ADPKD 的潜在治疗药物^[36]。ADPKD 是一个多因素疾病, 单一路径干预可能不足以有效控制病情。因此, 组合疗法通过同时靶向多个信号通路, 如 mTOR 抑制剂和 AMPK 通路激动剂、V2R 拮抗剂和钙感受器激动剂、DNA 甲基化抑制剂和 AMPK 通路激动剂等, 以实现协同治疗效果^[47-48]。总之, 导致 ADPKD 的分子机制多种多样, 复杂且相互交叉, 但这些小分子药物, 并不能治愈 ADPKD 的遗传缺陷。

3.3 基因治疗

目前, 虽无逆转囊肿扩张疗法的临床试验, 但新兴的 anti-miRNA、CRISPR-Cas9 技术和其他基因治疗方案为逆转 ADPKD 带来希望。一项临床前研究表明, 通过改善 mRNA 的稳定性可以提高 PC1 的水平, 这是因为 3'-UTR miR-17 结合元件可抑制 *Pkd1* mRNA, 而在 *Pkd1* 突变体中, 3'-UTR miR-17 结合元件通常低于临界阈值, *Pkd2* mRNA 也参与了这一机制^[49]。在 ADPKD 小鼠模型和细胞模型中, 使用抗 miR-17 寡核苷酸 RGLS4326 急性阻断 *Pkd1* 和 *Pkd2* 顺式抑制, 囊肿生长和疾病进展被延迟, 表明靶向 *Pkd1/2* mRNA 翻译可能是 ADPKD 的潜在治疗方法^[50]。最近一项临床试验(NCT04536688)显示, RGLS4326 可显著提高 ADPKD 患者尿液中 PC1/2 水平, 证明了这种新型治疗方法的潜在疗效^[51]。

2021 年, Dong 等^[52]使用多西环素诱导 Cre-loxP 失活 *Pkd* 基因, 随后使用他莫昔芬诱导 Flp-FRT 进行 *Pkd* 基因再激活, 发现囊肿形成是可逆的, 在囊性肾脏中 *Pkd* 基因重新表达导致 ADPKD 快速逆转, 扁平上皮细胞衬里的扩张囊性结构恢复到具有柱状上皮的正常肾单位, 并伴随着肾脏总体积减小和分子变化, 如自噬通量增加, 肾小管细胞增殖、肾脏炎症、细胞外基质沉积和肌成纤维细胞活化减少, 肾脏囊肿完全溶解并逆转为正常管状形态。

2023 年, Kurbegovic 等^[53]通过将 *Pkd1* 转基因使 PC1 重新表达, 显著延迟了 ADPKD 小鼠囊肿

表1 正在进行的临床试验

名称	ID	药物	纳入标准	研究类型	阶段
他米巴罗汀在ADPKD患者中的研究	NCT06289998	他米巴罗汀	基于改进的Pei-Ravine标准诊断为ADPKD的患者 eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m ² 收缩压低于140 mmHg且舒张压低于90 mmHg 18~70岁	介入性	II期
二甲双胍缓解多囊肾病肾功能下降	NCT04939935	二甲双胍	根据澳大利亚肾脏健康指南诊断为ADPKD患者 eGFR在38~90 mL/min/1.73 m ²	介入性	III期
RGLS842在ADPKD患者中的研究	NCT05521191	RGLS842	18~70岁 基于梅奥影像学检查的风险分类为IC、1D或1E eGFR在30~90 mL/min/1.73 m ²	介入性	I期
恩格列净在ADPKD患者中的研究	NCT06391450	恩格列净	BMI为18~35 kg/m ² > 18岁 18~50岁, eGFR在25~90 mL/min/1.73 m ² ; >50岁, eGFR在25~65 mL/min/1.73 m ² 结合家族史、超声、MRI/CT、基因分型等统一标准诊断为ADPKD	介入性	IV期
恩格列净在ADPKD患者中的研究	NCT05510115	恩格列净	基于梅奥影像学检查风险分类为1C、1D或1E 18~55岁 基于改进的Pei-Ravine标准诊断为ADPKD患者 eGFR在30~90 mL/min/1.73 m ²	介入性	II期
每日热量限制在ADPKD患者中的研究	NCT04907799	每日热量限制	基于梅奥影像学检查的风险分类为1C、1D或1E 过去3个月肾功能稳定 18~65岁	介入性	不适用
ADPKD患者的肾脏耗氧量、胰岛素敏感性与每日热量限制	NCT06496542	每日热量限制	基于改进的Pei-Ravine标准诊断为ADPKD患者 BMI为25~45 kg/m ² eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ² 肾总体积 > 600 mL 18~65岁	介入性	不适用
			基于改进的Pei-Ravine标准诊断为ADPKD患者 BMI为25~45 kg/m ² eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ² 肾总体积 > 600 mL		

的发生发展,并将寿命延长4-25倍或完全克服PKD遗传缺陷。2023年,Onuchic等^[6]进一步揭示PC1短片段表达就足以降低ADPKD小鼠模型的疾病严重程度,这取决于PC1-CTT和线粒体酶烟酰胺核苷酸转氢酶(nicotinamide nucleotide transhydrogenase, NNT)之间的相互作用。该研究显示PC1-CTT与NNT在线粒体中共定位,PC1-CTT最后200aa与NNT相互作用,可增加线粒体NNT酶活性,从而对线粒体氧化还原、代谢和囊肿发生产生显著影响,因此转基因表达PC1-CTT最后200aa片段,即可抑制囊性表型并保留肾功能,这为探索ADPKD基因治疗策略打开大门^[6]。2023年,Su等^[54]通过O-GlcNAcylation调节PC1-CTT的稳定性和功能,发现ADPKD小鼠的肾脏体积和重量减少、囊肿形成减速和肾功能改善,表明PC1是未来ADPKD治疗的重要靶点。

2024年,Vishy等^[55]使用CRISPR碱基编辑技术,建立了代表四种常见无义突变等位基因(*Pkd1-R2430X*、*Pkd1-Q3838X*、*Pkd2-R186X*、*Pkd2-R872X*)的人类多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs),当hPSCs分化为肾脏类器官时,纯合突变体中没有检测到PC1或PC2,能自发形成囊肿,杂合突变体中PC1或PC2仅为未突变的一半,但不形成囊肿,表明囊肿形成与PC1或PC2蛋白水平有关。进一步地,使用两种真核核糖体选择性糖苷ELX-02和ELX-10作为PKD治疗剂,对这些相同的无义突变进行核糖体通读,结果显示真核核糖体选择性糖苷不仅可以防止囊肿形成,还可以通过恢复部分多囊蛋白表达,限制先前形成的囊肿生长^[55]。该研究结果证实,通过基因编辑修正突变位点的治疗策略,为治愈ADPKD带来了希望。

4 ADPKD肾脏类器官模型

小鼠模型常用于研究ADPKD的发病机制,*Pkd*-null纯合小鼠在胚胎发生过程中表现出明显的多囊肾,以及发生可能由于心脏异常引起的胎儿水肿,这两者都可导致胚胎致死,而*Pkd1*杂合小鼠在出生时不会发生肾囊肿或在其一生中都不会发生肾衰竭,因此ADPKD表型可能存在物种依赖性差异^[56]。近几年,人类类器官已被开发用于复制肾单位功能,进行药物筛选和评估新药疗效、安全性及其毒性。类器官是一种微小、自组织的3D组织培养物,来源于干细胞,包含数十种细胞类型以复制器官的复杂性。肾脏类器官目前主要用于疾病建模

和药物发现研究,最终可能用于临床移植^[57]。肾脏类器官可以来自ADPKD患者的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs),或使用CRISPR/Cas9技术敲除iPSCs的*Pkd1*或*Pkd2*基因产生^[58]。由于ADPKD患者来源的iPSCs在类器官形成和肾小管结构方面存在显著变异性,因此CRISPR/Cas9技术生成的模型在目前更具优势。

肾脏通过肾单位祖细胞和输尿管芽之间的相互作用发育而成,前者形成肾小管和肾小球,后者形成集合管。肾脏类器官中的大多数囊肿起源于近端或远端肾小管,而ADPKD患者的大多数囊肿起源于集合管而不是肾小管。2020年,Kuraoka等^[56]使用CRISPR/Cas9技术敲除iPSC中的*Pkd1*基因,使细胞沿着输尿管芽类器官形成的途径诱导分化,结果显示,在cAMP刺激后,具有纯合*Pkd1*突变的输尿管芽类器官形成囊肿,而具有杂合*Pkd1*突变的类器官形成的囊肿较少。此外,该研究还发现具有杂合突变的ADPKD患者的iPSC产生的输尿管芽类器官在cAMP刺激后也会出现囊肿。2023年,Mae等^[59]通过人iPSCs来源的输尿管芽尖细胞(一种产生集合管的胚胎前体)培养扩增物,在体外建立了一种集合管囊肿发生模型,并利用该模型确定了视黄酸受体激动剂抑制囊肿增大的有效性,强有力地证明了肾脏类器官技术在ADPKD药物发现中的有用性。

5 结论

ADPKD的发病机制、诊断及治疗已取得了实质性且令人兴奋的进展。目前,基因检测技术的进步极大地提高了诊断和预后的精确度。最近研究显示,在*Pkd1*基因敲除小鼠模型中,重新表达全长PC1会导致ADPKD快速逆转。虽然该发现具有广泛的理论和转化意义,但编码大型全长PC1蛋白序列严重限制了其在基因治疗方法中的应用。值得期待的是,研究显示长200aa的PC1-CTT片段就足以抑制囊肿形成,为通过基因或蛋白质疗法治疗ADPKD提供了可能。在未来的研究中,PC1-CTT片段表达是否具有全长蛋白逆转囊性疾病进程的能力仍有待确定。无论事实是否如此,PC1-CTT与线粒体内膜成分之间的相互作用抑制囊肿发展,为ADPKD治疗开辟了新方向。

[参 考 文 献]

[1] Mladi D, Zhou X, Mader G, et al. Mortality risk in

- patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol*, 2024, 25: 56
- [2] Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 50-107
- [3] Burgmaier K, Broekaert IJ, Liebau MC. Autosomal recessive polycystic kidney disease: diagnosis, prognosis, and management. *Adv Kidney Dis Health*, 2023, 30: 468-76
- [4] Wang J, Tripathy N, Chung EJ. Targeting and therapeutic peptide-based strategies for polycystic kidney disease. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 161-162: 176-89
- [5] Xu D, Mao A, Chen L, et al. Comprehensive analysis of *PKD1* and *PKD2* by long-read sequencing in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Chem*, 2024, 70: 841-54
- [6] Onuchic L, Padovano V, Schena G, et al. The C-terminal tail of polycystin-1 suppresses cystic disease in a mitochondrial enzyme-dependent fashion. *Nat Commun*, 2023, 14: 1790
- [7] Kim DY, Park JH. Genetic mechanisms of ADPKD. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 933: 13-22
- [8] Su Q, Hu F, Ge X, et al. Structure of the human PKD1-PKD2 complex. *Science*, 2018, 361: eaat9819
- [9] Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 2019, 393: 919-35
- [10] Luo L, Roy S, Li L, et al. Polycystic kidney disease: novel insights into polycystin function. *Trends Mol Med*, 2023, 29: 268-81
- [11] Rogers KA, Moreno SE, Smith LA, et al. Differences in the timing and magnitude of Pkd1 gene deletion determine the severity of polycystic kidney disease in an orthologous mouse model of ADPKD. *Physiol Res*, 2016, 4: e12846
- [12] Hopp K, Ward CJ, Hommerding CJ, et al. Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity. *J Clin Invest*, 2012, 122: 4257-73
- [13] Pei Y, Paterson AD, Wang KR, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet*, 2001, 68: 355-63
- [14] Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29: 13-23
- [15] Mangolini A, de Stephanis L, Aguiari G. Role of calcium in polycystic kidney disease: from signaling to pathology. *World J Nephrol*, 2016, 5: 76-83
- [16] Delling M, Indzhukulian AA, Liu X, et al. Primary cilia are not calcium-responsive mechanosensors. *Nature*, 2016, 531: 656-60
- [17] Di Mise A, Tamma G, Ranieri M, et al. Activation of calcium-sensing receptor increases intracellular calcium and decreases cAMP and mTOR in *PKD1* deficient cells. *Sci Rep*, 2018, 8: 5704
- [18] Rees S, Kittikulsuth W, Roos K, et al. Adenylyl cyclase 6 deficiency ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 232-7
- [19] Reiterová J, Tesař V. Autosomal dominant polycystic kidney disease: from pathophysiology of cystogenesis to advances in the treatment. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 3317-33
- [20] Zhou X, Torres VE. Emerging therapies for autosomal dominant polycystic kidney disease with a focus on cAMP signaling. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 981963-92
- [21] Scholz JK, Kraus A, Lüder D, et al. Loss of polycystin-1 causes cAMP-dependent switch from tubule to cyst formation. *iScience*, 2022, 25: 104359
- [22] Li X. Epigenetics and cell cycle regulation in cystogenesis. *Cell Signal*, 2020, 68: 109509
- [23] Pang S, Xie B, Feng B, et al. miR-542-5p targets GREM1 to affect the progression of renal fibrosis. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38: e23818
- [24] Righini M, Mancini R, Busutti M, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: extrarenal involvement. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 2554-69
- [25] Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 915-33
- [26] Paul BM, Vanden Heuvel GB. Kidney: polycystic kidney disease. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2014, 3: 465-87
- [27] Yang H, Sieben CJ, Schauer RS, et al. Genetic spectrum of polycystic kidney and liver diseases and the resulting phenotypes. *Adv Kidney Dis Health*, 2023, 30: 397-406
- [28] Lindemann CH, Wenzel A, Erger F, et al. A low-cost sequencing platform for rapid genotyping in ADPKD and its impact on clinical care. *Kidney Int Rep*, 2022, 8: 455-66
- [29] Hu HY, Zhang J, Qiu W, et al. Comprehensive strategy improves the genetic diagnosis of different polycystic kidney diseases. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 6318-32
- [30] Mallawaarachchi AC, Lundie B, Hort Y, et al. Genomic diagnostics in polycystic kidney disease: an assessment of real-world use of whole-genome sequencing. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29: 760-70
- [31] Mochizuki T, Teraoka A, Akagawa H, et al. Mutation analyses by next-generation sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification in Japanese autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23: 1022-30
- [32] Suzuki Y, Katayama K, Saiki R, et al. Mutation analysis of autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *Genes (Basel)*, 2023, 14: 443-52
- [33] Borràs DM, Vossen RHAM, Liem M, et al. Detecting *PKD1* variants in polycystic kidney disease patients by single-molecule long-read sequencing. *Hum Mutat*, 2017, 38: 870-9
- [34] Chebib FT, Torres VE. Recent advances in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13: 1765-76
- [35] Rosati E, Condello G, Tacente C, et al. Potential add-on benefits of dietary intervention in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nutrients*, 2024, 16: 2582-95
- [36] Capelli I, Lerario S, Ciurli F, et al. Investigational agents

- for autosomal dominant polycystic kidney disease: preclinical and early phase study insights. *Expert Opin Investig Drugs*, 2024, 33: 469-84
- [37] Raina R, Houry A, Rath P, et al. Clinical utility and tolerability of Tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Drug Healthc Patient Saf*, 2022, 14: 147-59
- [38] Wang X, Constans MM, Chebib FT, et al. Effect of a vasopressin V2 receptor antagonist on polycystic kidney disease development in a rat model. *Am J Nephrol*, 2019, 49: 487-93
- [39] Omar F, Findlay JE, Carfray G, et al. Small-molecule allosteric activators of PDE4 long form cyclic AMP phosphodiesterases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 13320-9
- [40] Nakatani S, Nishide K, Okuno S, et al. Cinacalcet may suppress kidney enlargement in hemodialysis patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sci Rep*, 2021, 11: 10014
- [41] Yottasan P, Chu T, Chhetri PD, et al. Repurposing calcium-sensing receptor activator drug cinacalcet for ADPKD treatment. *Transl Res*, 2024, 265: 17-25
- [42] Di Mise A, Wang X, Ye H, et al. Pre-clinical evaluation of dual targeting of the GPCRs CaSR and V2R as therapeutic strategy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *FASEB J*, 2021, 35: e21874
- [43] Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int*, 2021, 100: 684-96
- [44] Albaqumi M, Srivastava S, Li Z, et al. KCa3.1 potassium channels are critical for cAMP-dependent chloride secretion and cyst growth in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2008, 74: 740-9
- [45] Cox A, Tung M, Li H, et al. *In vitro* delivery of mTOR inhibitors by kidney-targeted micelles for autosomal dominant polycystic kidney disease. *SLAS Technol*, 2023, 28: 223-9
- [46] Hallows KR, Li H, Saitta B, et al. Beneficial effects of bempedoic acid treatment in polycystic kidney disease cells and mice. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1001941
- [47] Jiang K, Huang Y, Chung EJ. Combining metformin and drug-loaded kidney-targeting micelles for polycystic kidney disease. *Cell Mol Bioeng*, 2022, 16: 55-67
- [48] Trinh A, Huang Y, Shao H, et al. Targeting the ADPKD methylome using nanoparticle-mediated combination therapy. *APL Bioeng*, 2023, 7: 026111
- [49] Lakhia R, Ramalingam H, Chang CM, et al. PKD1 and PKD2 mRNA cis-inhibition drives polycystic kidney disease progression. *Nat Commun*, 2022, 13: 4765
- [50] Lee EC, Valencia T, Allerson C, et al. Discovery and preclinical evaluation of anti-miR-17 oligonucleotide RGLS4326 for the treatment of polycystic kidney disease. *Nat Commun*, 2019, 10: 4148
- [51] Kamel A, Owen T, Cole I, et al. Pharmacokinetics and absorption, distribution, metabolism and excretion of RGLS4326 in mouse and monkey, an anti-miR-17 oligonucleotide for the treatment of polycystic kidney disease. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51: 1536-46
- [52] Dong K, Zhang C, Tian X, et al. Renal plasticity revealed through reversal of polycystic kidney disease in mice. *Nat Genet*, 2021, 53: 1649-63
- [53] Kurbegovic A, Pacis RC, Trudel M. Modeling Pkd1 gene-targeted strategies for correction of polycystic kidney disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2023, 29: 366-80
- [54] Su WC, Hung CF, Wang YC, et al. Thiamet G as a potential treatment for polycystic kidney disease. *In Vivo*, 2023, 37: 2524-32
- [55] Vishy CE, Thomas C, Vincent T, et al. Genetics of cystogenesis in base-edited human organoids reveal therapeutic strategies for polycystic kidney disease. *Cell Stem Cell*, 2024, 31: 537-53
- [56] Kuraoka S, Tanigawa S, Taguchi A, et al. *PKD1*-dependent renal cystogenesis in human induced pluripotent stem cell-derived ureteric bud/collecting duct organoids. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31: 2355-71
- [57] Chen WY, Evangelista EA, Yang J, et al. Kidney organoid and microphysiological kidney chip models to accelerate drug development and reduce animal testing. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 695920
- [58] Sieben CJ, Harris PC. Experimental models of polycystic kidney disease: applications and therapeutic testing. *Kidney360*, 2023, 4: 1155-73
- [59] Mae SI, Hattanda F, Morita H, et al. Human iPSC-derived renal collecting duct organoid model cystogenesis in ADPKD. *Cell Rep*, 2023, 42: 113431