

# Meccanismi di riparazione del danno renale

P. Menè, R. Polci, F. Festuccia

Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

A nome del Gruppo di Studio di Biologia Cellulare e Molecolare della Società Italiana di Nefrologia

## Riassunto

Il ripristino di strutture cellulari renali danneggiate è legato ad entità e caratteristiche della lesione iniziale, attraverso meccanismi di riparazione talvolta secondari a processi infiammatori. Nell'esame degli eventi riparativi deve essere distinto un recupero funzionale da vera riparazione strutturale, dato che un incremento compensatorio della funzione dei nefroni residui maschera frequentemente l'incapacità del rene a riparare o rigenerare le strutture danneggiate. I meccanismi riparativi riflettono tre livelli di danno, differenzialmente gestiti dal rene. Un primo grado di lesione tissutale a livello del DNA viene rettificato da DNA-polimerasi, associate ad altri meccanismi per la riparazione del disallineamento e/o sostituzione di nucleotidi. Se il DNA non può essere riparato, le cellule alterate vengono eliminate per apoptosi, meccanismo fondamentale anche nella eliminazione delle cellule intrinseche e dei leucociti infiltranti dopo ischemia, ostruzione, danno immunologico, tossico o chimico. Un secondo livello di riparazione è legato a proliferazione delle cellule superstiti. Sono conosciuti almeno cinque tipi di proliferazione riparativa, alcuni dei quali implicano il differenziamento di cellule staminali e forse la loro migrazione da "riserve" distanti. L'ultima fase del processo riparativo implica un ripristino strutturale, molto limitato nel rene umano per l'assenza di nefrogenesi durante la vita adulta. Alcune forme di recupero dopo necrosi tubulare acuta coinvolgono un esteso rimodellamento del tubulo prossimale, in cui è cruciale l'integrità della membrana basale per una efficace riparazione.

Contrariamente all'opinione consolidata che solo una lesione acuta possa essere riparata, poiché il danno cronico porta ad una progressiva perdita di nefroni, dati recenti suggeriscono che un certo grado di rimodellamento renale intervenga anche in corso di nefropatie croniche.

*PAROLE CHIAVE: Danno renale, Riparazione renale, Danno al DNA, Proliferazione cellulare, Cellule staminali, Dedifferenziazione, Transdifferenziazione*

## Mechanisms of repair after renal injury

*Recovery from kidney injury through repair mechanisms often linked to inflammation is conditioned by nature and severity of the insult. In the assessment of kidney repair, functional recovery should be kept distinct from structural repair: compensatory hypertrophy/function of intact nephrons often masks the inability of the kidney to heal or replace damaged structures. The mechanisms of repair reflect three degrees of injury, differently handled by the kidney. First, repair of DNA damage is accomplished through proofreading DNA polymerases, along with other controls for sequence misalignment / nucleotide replacement. If DNA cannot be repaired, cells carrying mutation(s) are disposed of through apoptosis, which is also critical to clearing damaged kidney cells and infiltrating leukocytes in acute and chronic ischemic, immunological, or chemical damage. A second mechanism of repair is linked to proliferation of surviving cells. At least 5 types of reparative proliferation are known to occur, some of which implicate stem cell immigration from distant reservoirs, followed by in situ differentiation. A third mode of repair could be referred to as structural repair, indeed limited in the human kidney by the absence of postnatal nephrogenesis. Recovery from acute tubular necrosis involves remodelling of the proximal tubule, with a strict requirement for integrity of the basement membrane. Contrary to the current dogma that only acute injury can be repaired, whereas chronic damage leads to irreversible loss of nephrons, evidence is emerging that some degree of renal remodelling occurs even in chronic renal disease, despite the occurrence of stabilized structural changes. (G Ital Nefrol 2003; 20: 229-37)*

*KEY WORDS: Renal injury, Renal repair, DNA damage, Cell proliferation, Stem cells, Dedifferentiation, Transdifferentiation*