

L'EFFIMERA VITA DEI MODELLI E LA RESISTENZA DEI RENI MURINI: UN'ALTRA RIVOLUZIONE DEL "NO"



Dr.ssa Flavia Cornacchia

U.O. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Maggiore di Cremona
16100 Cremona
✉ e-mail: flaco_1971@libero.it

Lo studio della nefropatia diabetica (DN) in modelli murini è limitato dalla difficoltà di riprodurre le alterazioni istologiche e funzionali della DN umana. La "resistenza" allo sviluppo di lesioni renali è multifattoriale ed è in parte dovuta al *background* genetico, in parte alla breve durata della vita dei topi diabetici e infine alla difficoltà di riprodurre nel modello animale fattori di comorbidità importanti come la dieta, la disregolazione del metabolismo, l'ipertensione. Due lavori recentemente apparsi su JASN descrivono modelli di topi diabetici resi *knockout* per l'ossido nitrico sintetasi endote-

liale (eNOS). Gli animali sviluppano alterazioni morfologiche simili a quelle della DN umana con ipertensione arteriosa e riduzione del filtrato glomerulare (GFR). Questi studi offrono un modello più assimilabile alla DN umana di quelle descritte in precedenza e identificano il ruolo chiave della disfunzione endoteliale e dell'ossido nitrico (NO) nello sviluppo della DN e nella suscettibilità alla sclerosi glomerulare.

Il DM può essere indotto nei topi sia da una mutazione genetica sia da un danno chimicamente indotto sul pancreas. La mutazione del gene per la leptina indotta sia su un *background* genetico C57 o su un *background* C57BLKS/J, provoca un DM di tipo II (db/dbmice); un DM di tipo I si sviluppa sia con l'iniezione di streptozotocina che distrugge le isole pancreatiche, sia come forma autoimmune in topi NOD (*Non-Obese Diabetic mice*).

A livello renale i topi C57BLKS/J e con mutazione db/db omozigote sviluppano proteinuria moderata, modesta espansione mesangiale e ispessimento della membrana glomerulare. Anche il diabete STZ indotto sui C57B6 (resistenti alla sclerosi) *wild type* induce solo alterazioni renali lievi. Un'alterata regolazione di NO è stata associata alla DN nell'uomo: nelle fasi precoci si ha un'aumentata espressione di NO mentre nelle fasi più avanzate l'espressione è ridotta (1).

Nell'articolo pubblicato da Zhao et al. (2), sono descritte le alterazioni indotte incrociando topi db/db con genotipo C57BLKS/J, eterozigoti per la mutazione del gene della leptina (db/db), con topi C57B6 eterozigoti per la mutazione *knockout* del gene eNOS. Nello studio sono utilizzati topi eterozigoti per la mutazione db/db resi *knockout* per eNOS tramite *backcrossing* con topi eterozigoti per la mutazione eNOS. I topi con entrambe le mutazioni, sviluppavano una proteinuria severa, ialinosi arteriolare, espansione mesangiale, mesangiolisi, forte ispessimento della MB, glomerulosclerosi nodulare e riduzione del GFR del 50% rispetto ai controlli. L'articolo pubblicato da Nakagawa et al. (3), invece, descrive le alterazioni indotte in topi C57B6 *knockout* per eNOS resi diabetici tramite la somministrazione di streptozotocina. I topi presentavano albuminuria con ipertensione arteriosa, insufficienza renale con ialinosi arteriolare, espansione della matrice mesangiale, mesangiolisi con microaneurismi e noduli simili a quelli di Kimmelstiel-Wilson. Gli Autori descrivono un aumento della VEGF, dei capillari glomerulari e peritubulari e ipotizzano che la separazione di VEGF ed eNOS, importante per l'integrità dei vasi, contribuisca alle severe complicanze vascolari osservate nel diabete. Risultati simili sono riportati in un lavoro apparso su "*American Journal of Pathology*", in cui è rimarcato come l'assenza dell'eNOS renda suscettibili alla sclerosi topi tradizionalmente considerati resistenti (4).

Questi studi suggeriscono quindi che la disfunzione endoteliale e l'alterato funzionamento di eNOS sarebbero la chiave dello sviluppo della DN sia nel modello di diabete di tipo I che di tipo II ma potrebbero anche essere la chiave della resistenza e della suscettibilità renale alla glomerulosclerosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Quaggin SE, Coffman TM. Toward a mouse model of diabetic nephropathy: is endothelial nitric oxide synthase the missing link? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (2): 364-6.
2. Zhao HJ, Wang S, Cheng H, et al. Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (10): 2664-9.
3. Nakagawa T, Sato W, Glushakova O, et al. Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (2): 539-50.
4. Kanetsuna Y, Takahashi K, Nagata M, et al. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice. *Am J Pathol* 2007; 170 (5): 1473-84.