

## CELLULE DENDRITICHE E GLOMERULONEFRITE... ARRIVANO I NOSTRI!!



### Dr. Giuseppe Castellano

U.O. Nefrologia, Dialisi, Trapianto

Università degli Studi

Bari

✉ e-mail: g.castellano@nephro.uniba.it

Tra le cellule presentanti l'antigene (APC), le cellule dendritiche (DC) hanno di recente ricevuto una grande attenzione in campo immunologico. La peculiarità di queste APC è rappresentata dalla capacità di sorvegliare continuamente tutti i tessuti dell'organismo, attraverso un processo migratorio finemente controllato che parte dal sangue, continua nei tessuti periferici, per terminare nei linfonodi come nel caso delle DC mieloidi. Nel corso di questa migrazione, le DC sono capaci di fagocitare sia materiale endogeno (p.e. cellule apoptotiche) che materiale esogeno (p.e. batteri), presentando

poi gli antigeni derivati ai linfociti T nei linfonodi drenanti. Tale processo è fondamentale sia per il mantenimento della tolleranza che per l'induzione di una risposta immune verso antigeni esogeni. Tuttavia, ad oggi non è ancora chiaro il ruolo giocato dalle DC reclutate nell'organo interessato da un processo flogistico, come nel caso delle glomerulonefriti.

Scholz et al. (1), in una recente pubblicazione, hanno studiato il ruolo delle DC in un modello murino di glomerulonefrite necrotizzante. In questo modello, un ruolo chiave nella mediazione del danno renale è giocato dai linfociti Th1 e dai macrofagi, mediante il rilascio locale di interferone gamma (IFN- $\gamma$ ). Dopo 7 giorni dalla somministrazione di un siero nefrotossico, era possibile riscontrare che, accanto a linfociti e macrofagi, anche le DC erano reclutate sia a livello tubulo interstiziale che nelle zone periglomerulari. A conferma dei dati pubblicati dal nostro gruppo su pazienti con nefrite lupica (2), anche in questo modello murino raramente le DC si localizzavano a livello glomerulare. L'analisi dei tessuti murini mostrava un reclutamento selettivo delle DC mieloidi, che avevano chiari segni di attivazione, evidenziata dall'aumentata espressione di MHC-II e di molecole costimolatorie quali CD80.

Uno dei dati più interessanti di questo lavoro è rappresentato dal comportamento di DC renali isolate da topi con nefrite. Queste, indotte a presentare un antigene noto (ovalbumina) e messe in coltura con linfociti T antigene specifici, erano capaci di indurre rispetto a DC renali isolate da topi sani, una maggiore proliferazione delle cellule T con produzione di notevoli quantità di IFN- $\gamma$  e, sorprendentemente, di IL-10, una interleuchina riconosciuta come nefroprotettiva in questo modello di glomerulonefrite. A conferma del ruolo di *priming* svolto dalle DC sui linfociti T, questi ultimi isolati *ex-vivo* dal rene con nefrite rilasciavano, una volta attivati, una maggiore quantità di IL-10, ma non di IFN- $\gamma$ . Gli Autori dimostravano inoltre che DC e linfociti isolati dalla milza degli stessi topi non presentavano le stesse caratteristiche di DC isolate dai reni, indicando quindi un comportamento funzionale organo-specifico. Per provare l'eventuale coinvolgimento di DC nella mediazione del danno renale, gli Autori rimuovevano le DC mieloidi mediante somministrazione di tossina difterica in topi transgenici che esprimevano a livello delle DC sia il recettore per la tossina difterica che la *green fluorescent protein* (CD11c-DTR/GFP). Con la deplezione di DC mieloidi a livello tubulo-interstiziale, verificata mediante la diminuzione di cellule GFP positive, si notava la presenza di un infiltrato di soli macrofagi e linfociti. Sorprendentemente, nei topi privi di DC, si assisteva ad un aggravamento del danno tubulare, una ridotta *clearance* della creatinina ed aumentata proteinuria.

Il lavoro dimostra quindi un effetto protettivo da parte delle DC in un modello di nefrite nefrotossica. Meno convincente è la parte del lavoro riguardante il meccanismo attraverso cui le DC influenzano i linfociti T. Gli Autori mostrano che le DC renali presentano un'aumentata espressione della molecola costimolatoria ICOS-L, capace in altri studi di indurre IL-10. Tuttavia la semplice espressione di questa molecola su DC, senza prove sperimentali di tipo meccanicistico a supporto, porta solo ad ipotizzare un suo eventuale coinvolgimento.

In conclusione, il lavoro del gruppo di Scholz et al. ha cominciato a chiarire il ruolo delle DC nella patogenesi delle glomerulonefriti. A dispetto delle ipotesi più accreditate che vedono le DC tra i maggiori *target* terapeutici nelle malattie autoimmuni, questo lavoro ci presenta le DC capaci di limitare il danno d'organo indotto da macrofagi e linfociti T, regolando in senso antinfiammatorio la flogosi tubulo-interstiziale renale. Tuttavia, i dati presentati riguardano un modello murino di glomerulonefrite, che potrebbe essere differente da ciò che avviene nell'uomo.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Scholz J, Lukacs-Kornek V, Engel DR, et al. Renal dendritic cells stimulate IL-10 production and attenuate nephrotoxic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 527-37. Epub 2008 Jan 30.
2. Fiore N, Castellano G, Blasi A, et al. Immature myeloid and plasmacytoid dendritic cells infiltrate renal tubulointerstitium in patients with lupus nephritis. *Mol Immunol* 2008; 45: 259-65. Epub 2007 Jun 13.