

TOLL-LIKE RECEPTORS:... NUOVI ATTORI NEL PALCOSCENICO DEL LES!



Dr.ssa Dorella Del Prete

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
 Clinica Nefrologica
 Università degli Studi
 Padova
 ✉ e-mail: dorella.delprete@unipd.it

Tra le malattie sistemiche autoimmuni che coinvolgono il rene, di grande importanza per il nefrologo è il Lupus Eritematoso Sistemico. Si tratta di una malattia a patogenesi multifattoriale. Alcuni Autori sostengono che fattori ambientali di diversa origine (infezioni, luce del sole, tossine, stress) possono dare l'avvio, in individui predisposti, a modificazioni del sistema immunitario (1). Protagonisti in questo scenario sono gli autoanticorpi, in particolare anti-DNA, responsabili delle manifestazioni patologiche a

causa della loro deposizione nei tessuti sotto forma di complessi immuni.

Accanto ai protagonisti principali troviamo una discreta quantità di "attori" che recitano parti più o meno impegnative contribuendo allo sviluppo di una trama tanto intricata quanto affascinante.

A livello renale la reazione alla deposizione di immunocomplessi può essere divisa in due atti.

L'atto primo corrisponde alla fase acuta caratterizzata da infiltrazione di linfociti T attivati e macrofagi, in grado di indurre e mantenere una reazione infiammatoria sia a livello del compartimento glomerulare che tubulointerstiziale. Tra i protagonisti di questo primo atto troviamo coinvolti molti geni. La maggior parte di essi partecipa al controllo dell'apoptosi come ad esempio Fas/Fas-L, altri intervengono nella regolazione delle cellule immunocompetenti (*MHC class II alleles, Fcγ receptors*), o ancora nel reclutamento dei leucociti (MCP-1) o nell'attivazione dei linfociti T e B (IL-6, IL-10, TNF- α , recettori di tipo II per TNF- α , antagonisti del recettore per IL-1) e nell'attivazione della cascata del complemento. Il riscontro di elevati livelli sierici di INF- α in pazienti con LES e la presenza nei PBMC di espressione genica per recettori specifici per INF- α , che correlano con la severità della malattia, hanno portato Barrat et al. (2) a sottolineare in un recente lavoro l'importanza di tale citochina nel promuovere il LES. È in questo scenario così complesso che compaiono nuovi attori, con un copione non ancora ben definito ma sicuramente interessante dal punto di vista patogenetico: i *toll-like receptors* (TLRs). Si tratta di una famiglia di proteine transmembrana espresse da differenti tipi cellulari: cheratinociti, cellule dendritiche plasmocitoidi e cellule B autoreattive. Nel LES essi sembrano coinvolti sia nell'attivazione delle cellule dendritiche e delle cellule B, che nella progressione del danno d'organo causato dagli immunocomplessi (3). In un recente lavoro condotto in "*lupus-prone mice*" a differenti stadi della malattia, Benigni et al. (4) hanno indagato, mediante RT-PCR con metodica *Real-time* l'espressione di TLR-9 in cellule residenti renali e riscontrato elevati livelli di questa molecola associati alla proteinuria; nello stesso tempo hanno verificato come l'uso di CDK (*cyclin dependent kinase*), un inibitore di TLR-9, sia in grado di ridurre la proteinuria e migliorare il danno renale. Gli stessi Autori hanno indagato, mediante immunistoichimica, l'espressione del TLR-9 su biopsie renali di pazienti con nefrite lupica classe IV sec WHO, confermando la aumentata espressione ottenuta nel modello murino a livello dei tubuli prossimali e nelle aree di infiltrato. L'espressione del TLR-9 non era presente a livello dei glomeruli. Nei reni normali l'espressione di questo recettore era assente. Inoltre il siero di pazienti con LES era in grado di stimolare l'espressione del TLR-9 in cellule tubulari prossimali a differenza di quelle trattate con siero di pazienti con malattie del tessuto connettivo senza anticorpi anti-dsDNA. Gli Autori suggeriscono quindi che l'attivazione del TLR-9 a livello tubulare ha un ruolo patogenetico nell'infiammazione e nel danno tubulo-interstiziale in corso di nefrite lupica, indicando così un nuovo *target* terapeutico per il futuro.

Sarà la successione degli eventi e l'alternanza dei protagonisti in scena, che determinerà lo svolgimento del secondo atto, caratterizzato dall'inevitabile deposizione di matrice extracellulare con sovvertimento della normale architettura tissutale.

Toll-like receptors: protagonisti oppure solo comparse? Verosimilmente nel copione della patogenesi del LES, in accordo con Hurst et al. (5) dovremmo essere di fronte a nuovi protagonisti.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Iaccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity* 2005; 38: 465-72.
2. Barrat FJ, Meeker T, Chan JH, Guiducci C, Coffman RL. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms. *Eur J Immunol* 2007; 37: 3582-6.
3. Rahman AH, Eisenberg RA. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Spinger Semin Immunopathol* 2006; 28: 131-43. Epub 2006 Sep 19.
4. Benigni A, Caroli C, Longaretti L, et al. Involvement of renal tubular Toll-like receptor 9 in the development of tubulointerstitial injury in systemic lupus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1569-78.
5. Hurst J, von Landenberg P. Toll-like receptors and autoimmunity. *Autoimmu Rev* 2008; 7: 204-8. Epub 2007 Dec 4.