

## IL PODOCITA: UN COMPONENTE DELL'IMMUNITÀ INNATA?



### Dr. Fabrizio Grosjean

Unità di Nefrologia  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
Università degli Studi  
Pavia  
✉ e-mail: fabrizio\_cocis@libero.it

Le crioglobuline sono immunoglobuline (Ig) o complessi di immunoglobuline (IC) presenti nel siero che precipitano a basse temperature e si ridissolvono dopo riscaldamento. Il loro deposito a livello sistemico causa una patologia multiorgano definita crioglobulinemia. In base al tipo di crioglobuline presenti nel precipitato le crioglobulinemie vengono classificate come: tipo I (Ig monoclonali), tipo II e tipo III (rispettivamente IgM monoclonali e policlonali con attività di fattore reumatoide (FR) capaci di formare IC con Ig policlonali). Gli ultimi due tipi, conosciuti come crioglobulinemia mista, sono le più frequenti e sono nella maggior parte dei casi correlate all'infezione da HCV (1). Il deposito degli IC a livello dei vasi causa lesioni vasculitiche che si manifestano con lesioni cutanee purpuriche, possono inoltre sussistere neuropatia periferica e lesioni a carico del sistema nervoso centrale. Il coinvolgimento renale, con un quadro di glomerulonefrite membranoproliferativa con depositi elettrondensità subendoteliali e presenza di trombi ialini all'interno dei capillari glomerulari, è la causa più frequente di morbidità in corso di crioglobulinemia mista (2). Sebbene il meccanismo alla base delle lesioni renali non sia stato ancora completamente elucidato, l'immunità innata ed in particolare i *toll-like receptors* (TLR) sembrano avere un ruolo cardine sia nella generazione e nel deposito degli IC a livello glomerulare, sia nella successiva risposta infiammatoria. I TLR, espressi dai leucociti circolanti e da cellule residenti renali, dopo il legame con molecole proprie di microrganismi patogeni quali lipopolisaccaride batterico, LPS e RNA a doppio filamento virale, o molecole endogene rilasciate in corso di danno tissutale, stimolano la produzione di citochine e chemochine avviando la risposta infiammatoria (3). La creazione di modelli murini di glomerulonefrite crioglobulinemica cronica ha recentemente offerto la possibilità di studiare i meccanismi alla base di questa nefropatia. In uno di questi modelli, topi transgenici per la linfopoietina timica stromale (TSLP), molecola dalle proprietà linfociti B stimolanti simile a IL-7, presentano un'elevata produzione di crioglobuline circolanti costituite da IgM ed IgG che generano una glomerulonefrite crioglobulinemica simile a quella umana (4). Banas et al. (5) hanno utilizzato questo modello per valutare il ruolo della immunità innata e soprattutto dei TLR nella genesi delle lesioni renali. Gli Autori hanno prima dimostrato che i glomeruli di topi transgenici per TSLP evidenziavano una maggiore espressione di TLR-1, 3 e 4 valutata mediante *real-time* PCR (RT-PCR). L'immunohistochimica a doppia marcatura confermava l'aumentata espressione di TLR-4 localizzata prevalentemente a livello dei podociti. Mediante RT-PCR e *western blot* la presenza di TLR-4 veniva confermata anche su podociti murini in coltura. La stimolazione dei podociti con LPS o con la sua frazione riconosciuta da TLR-4 (lipide A) induceva una aumentata espressione di chemochine (CCL2, CCL7, CXCL1 e CXCL5). Tali chemochine risultavano ridotte se TLR-4 veniva inibito mediante *gene silencing*. Gli Autori hanno quindi determinato con tecnica di *microarray* le molecole la cui espressione era aumentata a livello glomerulare nei topi transgenici. Tra queste solo il fibrinogeno produceva nelle colture di podociti un incremento delle chemochine simile a quello indotto dal lipide A; tale incremento era ridotto nei podociti sottoposti a *gene silencing* per il TLR-4. L'elegante lavoro di Banas fornisce un'ulteriore prova del ruolo attivo dei podociti nella patogenesi delle glomerulonefriti e soprattutto nella risposta immunitaria innata. Tuttavia la mancata dimostrazione dell'aumento di chemochine nel modello murino come accade nelle colture di podociti riduce il potere e l'interesse del lavoro. Comunque in prospettiva emerge un'interessante opportunità terapeutica fornita dagli antagonisti dei TLR-4, per i quali sono già in atto *trials* clinici su pazienti in corso di sepsi, che potrebbero affiancare gli attuali farmaci utilizzati nelle glomerulonefriti HCV correlate.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 2007; 21: 183-200. Epub 2007 Feb 7.
2. Braun GS, Horster S, Wagner KS, Ihrler S, Schmid H. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. *Postgrad Med J* 2007; 83: 87-94.
3. Smith KD, Alpers CE. Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 396-403.
4. Mühlfeld AS, Segerer S, Hudkins K, et al. Deletion of the coreceptor Ilb in thymic stromal lymphopoietin transgenic mice aggravates membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2003; 163: 1127-36.
5. Banas MC, Banas B, Hudkins KL, et al. TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 704-13. Epub 2008 Feb 6.