

IPERTENSIONE ARTERIOSA: UNA PATOLOGIA IMMUNOMEDIATA?



Dr.ssa Andreana De Mauri

Unità di Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità
28100 Novara

✉ e-mail: andreanademauri@libero.it

L'ipertensione arteriosa essenziale (IPA) è la patologia più diffusa nel genere umano ed è la maggior causa di morbilità e mortalità. Da decenni gli sforzi dei ricercatori sono stati dedicati ad esplorare ogni asse nervoso e/o ormonale, ogni tessuto e ogni cellula, nell'intento di individuarne i determinanti. Numerosi aspetti del rimodellamento vascolare, come la disfunzione endoteliale, l'ipertrofia-iperplasia della tonaca muscolare liscia, l'abnorme deposizione di matrice extracellulare da parte di fibroblasti o monociti trasformati, e numerosi fattori di crescita, citochine, radicali liberi dell'ossige-

no, sono stati studiati come possibili mediatori dell'IPA. L'angiotensina II (All) in particolare sembra il fattore bioumorale più coinvolto, per la sua capacità di indurre ipertono delle arteriole di resistenza, ritenzione salina, increzione di aldosterone e rilascio di catecolamine dalle terminazioni nervose; essa inoltre promuove uno stato pro-fibrotico e pro-infiammatorio mediante i suoi recettori "maligni" AT1 e l'attivazione di diversi segnali intracellulari (cascata delle MAP-kinasi, STAT, sistema di ossido-riduzione, ecc.).

Da qualche anno sta emergendo, nell'eziopatogenesi dell'IPA, anche il ruolo dei linfociti T, cellule tradizionalmente appartenenti al sistema immunitario, e, ancora una volta, uno dei mediatori sembra essere All. Lavori preliminari hanno suggerito che ceppi di ratti spontaneamente ipertesi, sottoposti a timectomia in periodo neonatale non sviluppano ipertensione (1) e che pazienti deficitari di linfociti T per infezione da HIV diventano ipertesi dopo un'intensa terapia antiretrovirale (2).

In un recente lavoro Guzik et al.(3) indagano una possibile relazione fra All e il sistema immunitario nell'indurre ipertensione. Gli Autori hanno osservato che in topi RAG-1^{-/-} deficitari di linfociti T e B per mancanza del "recombinase activating gene", dopo infusione di All non si sviluppava IPA, non aumentava la produzione di anione superossido, non si osservava ispessimento di parete dell'aorta; risposte che venivano ripristinate dopo infusione di linfociti T, ma non B. Negli animali controllo, con normale sistema immunitario, All induceva infiltrazione dell'avventizia e del grasso periavventiziale da parte di cellule T attivate (CD3⁺ CD69⁺), con una predominanza di CD4⁺ sui CD8⁺ fino al 30% di T regolatorie CD4⁺ CD8⁻. All inoltre aumentava sui linfociti T l'espressione di recettori per l'acido ialuronico (CD44) e per le chemochine (CCR5), inducendole dunque ad interagire con la matrice extracellulare e a richiamare cellule infiammatorie. Infine All induceva la produzione di IFN e TNF da parte dei linfociti T attivati mentre l'infusione di etanercept (recettore solubile di TNF) riduceva i valori pressori nei ratti trattati. Si conferma dunque l'osservazione di Nataraj (4) secondo cui All induce proliferazione di linfociti T (mediante la pathway intracellulare delle calcineurine, mentre nello studio citato le risposte dipendevano dall'attivazione di NADPH); e quella di Muller (5) nel cui lavoro i ratti ipertesi con elevati livelli circolanti di All presentano infiltrazione renale di cellule dendritiche e linfociti T attivati, risultato che suggerisce l'intervento di una componente immunomediata indotta dall'effetto chemiotattico e proliferativo di All su cellule dendritiche e linfociti T.

L'ipertensione potrebbe dunque essere una patologia del sistema immunitario, una disregolazione aspecifica o una risposta ad un antigene ignoto che forse andrebbe ricercato nel grasso viscerale, in accordo con la localizzazione dei linfociti T nello studio di Guzik e con la nota correlazione fra obesità e IPA nell'animale e nell'uomo. Chissà che in futuro non dovremo abituarci a trattare l'ipertensione con farmaci immunosoppressori e a considerare un eventuale effetto immunosoppressivo dei farmaci antiipertensivi. Tuttavia è da sottolineare che alcuni dei farmaci immunosoppressori utilizzati attualmente nel trapianto, come gli inibitori delle calcineurine, sono responsabili dell'incremento della pressione arteriosa e non della sua riduzione. Non rimane quindi che attendere un nuovo farmaco "immunosoppressorio"!

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

BIBLIOGRAFIA

1. Bataillard A, Freiche JC, Vincent M, et al. Antihypertensive effect of neonatal thymectomy in the genetically hypertensive LH rat. *Thymus* 1986; 8: 321-30.
2. Seaberg JC, Munoz A, Lu M, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS* 2005; 19: 953-60.
3. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204: 2449-60.
4. Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest* 1999; 104: 1693-701.
5. Muller DN, Shagdarsuren E, Park JK, et al. Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. *Am J Pathol* 2002; 161: 1679-93.

IL CONTROLLO AMBULATORIALE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA PRE-DIALITICA



Dr. Roberto Minutolo

Cattedra di Nefrologia
Seconda Università degli Studi
80138 Napoli

✉ e-mail: roberto.minutolo@unina2.it

L'ipertensione arteriosa diagnosticata mediante monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM) permette una migliore definizione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale (1) e in pazienti con ipertensione essenziale (2). L'ABPM, inoltre, fornisce informazioni prognostiche addizionali rispetto alla misurazione tradizionale, quali l'assenza del calo fisiologico notturno (*non dipping phenomenon*) e l'aumento improvviso dei valori pressori al risveglio entrambi associati ad un maggiore rischio di eventi fatali e non fatali. I pochi studi trasversali condotti nel paziente con CKD in fase

predialitica hanno dimostrato che tali alterazioni sono frequenti (3), ma, a causa del loro disegno trasversale, non hanno fornito informazioni sulla prognosi.

Recentemente, questo vuoto è stato colmato da uno studio Americano che ha valutato in una *coorte* di 217 veterani con CKD stadio 2-5, il ruolo predittivo dell'ABPM sugli *endpoints* maggiori, quali entrata in dialisi (ESRD) e morte (4). Gli Autori dimostravano che la pressione arteriosa sistolica (PAS) era superiore alla diastolica nel predire gli eventi, indipendentemente dalla tecnica di misurazione utilizzata. Inoltre, essi evidenziavano che mentre la PAS durante il giorno era il predittore maggiore di ESRD, la PAS notturna prediceva meglio l'evento morte e l'*endpoint* combinato. Bisogna tuttavia rilevare che dopo aggiustamento per fattori di rischio immodificabili (età sesso, razza, diabete e GFR) e modificabili (proteinuria, emoglobina, albumina e uso di inibitori del sistema renina-angiotensina e beta-bloccanti) il ruolo predittivo dell'ABPM non risultava più rilevante.

In questo studio veniva anche valutato il significato prognostico dell'ipertensione da camice bianco (caratterizzata da valori pressori elevati nello studio del medico e normali all'ABPM) e del *non dipping*. Quando i pazienti con valori pressori elevati in clinica erano stratificati in base alla pressione delle 24 ore, il rischio cumulativo di ESRD era significativamente inferiore in coloro che avevano un buon controllo all'ABPM (ipertesi da camice bianco) rispetto a coloro che avevano una pressione elevata anche alla misurazione ambulatoriale (veri ipertesi). In particolare, il 5.9% (3/51) dei pazienti con ipertensione da camice bianco entravano in dialisi rispetto al 32.6% (31/95) tra i veri ipertesi (RR 0.18, 95% IC 0.06-0.56). Tra le varie definizioni del fenomeno del *non dipping*, la più efficace era quella basata sul rapporto notte/giorno; l'assenza del calo fisiologico notturno (identificata da valori >0.9) aumentava significativamente il rischio di ESRD (HR 1.53, 1.12-2.11) di morte (HR 1.54, 1.17-2.02) e di *endpoint* combinato (HR 1.52, 1.21-1.92). La suddivisione dei pazienti in tertili di rapporto notte/giorno confermava che il rischio cumulativo di ESRD aumentava progressivamente con il crescere dei valori pressori notturni.

I limiti di questo studio riguardano la selezione esclusiva di pazienti maschi e anziani (veterani) ad elevato rischio, come testimoniato dall'elevato tasso di incidenza dell'*endpoint* combinato (11.7/100 pazienti/anno). Pertanto, l'allargamento di tali risultati al sesso femminile, ai pazienti più giovani e a quelli caratterizzati da un basso rischio cardio-renale, deve essere confermato da altri studi. Inoltre, la mancanza di predittività dell'ABPM dopo aggiustamento per altri fattori di rischio è limitata dall'inclusione nel modello di troppe variabili rispetto al numero di eventi osservati. Infine, l'utilizzo di una sola rilevazione dell'ABPM potrebbe limitare il significato prognostico del fenomeno del *non dipping* a causa della scarsa riproducibilità di questo fenomeno (5).

Pur con queste limitazioni, questo studio rappresenta la prima evidenza del ruolo dell'ABPM nel paziente in predialisi e della sua utilità nel rifinire la prognosi cardio-renale rispetto alla sola misurazione clinica, in quei pazienti con scarso controllo pressorio nell'ambulatorio di nefrologia.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005; 45: 240-5.
2. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
3. Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, et al. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2217-23.
4. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1175-80.
5. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 983-90.

MICA: IL SISTEMA HLA DA SOLO NON È PIÙ SUFFICIENTE?



Dr.ssa Anna Rita Plati

Unità di Nefrologia e Dialisi

Ospedale "Bolognini"

24068 Seriate (BG)

✉ e-mail: annarp72@hotmail.com

Il trapianto di rene è considerato l'unica terapia per i pazienti affetti da insufficienza renale cronica. La sopravvivenza del trapianto è notevolmente aumentata negli ultimi decenni dopo l'introduzione della ciclosporina e con la recente scoperta di nuovi farmaci immunosoppressori che hanno permesso di ridurre l'incidenza dei rigetti acuti. Sono tuttora in uso e in studio diversi protocolli che utilizzano varie associazioni di farmaci. Nonostante questi sforzi, il rigetto acuto rimane la complicanza clinica più comune.

Questo indica che l'attenzione non dovrebbe essere concentrata solo sul potenziamento

della terapia immunosoppressiva ma sulla comprensione dei meccanismi immunitari alla base del rigetto stesso e della compatibilità d'organo. Una buona compatibilità HLA-A, HLA-B, HLA-DR è fondamentale per una buona sopravvivenza del trapianto, ma non sempre è sufficiente. Alcuni trapianti falliscono nonostante la buona compatibilità HLA. Nel 1994 sono state descritte due nuove famiglie polimorfiche di geni correlati con MHC-I, denominati catena A correlata a MHC-I (MICA) e catena B (MICB) (1). Questi geni sono localizzati in stretta vicinanza al locus HLA-B sul cromosoma 6 e codificano per una glicoproteina di membrana di 62 kD. Questa proteina condivide una sequenza limitata con le molecole di HLA-I. Gli antigeni MICA sono espressi sulle cellule epiteliali, endoteliali, sui fibroblasti e sulle cellule dendritiche, non sono espressi dai linfociti, quindi non sono rilevabili dalle ordinarie metodiche utilizzate per il *cross match* prima del trapianto d'organo. Inoltre è verosimile che tali antigeni possano essere coinvolti nel rigetto, poiché si trovano sulla superficie delle cellule endoteliali e perché gli anticorpi diretti contro MICA inducono un fenotipo profibrotico a livello dell'endotelio. Recentemente è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine* uno studio condotto su 1910 pazienti trapiantati di rene tra il 1990 e il 2004 nei quali è stata valutata la presenza di anticorpi anti-MICA prima del trapianto. Lo scopo dello studio era quello di analizzare il possibile ruolo degli anticorpi anti-MICA preformati nella perdita del trapianto (2). Circa 11.4% dei pazienti trapiantati considerati nello studio presentava anticorpi anti-MICA prima del trapianto. In questo gruppo la sopravvivenza dell'organo ad un anno dal trapianto era 88.3%, una percentuale significativamente inferiore rispetto al gruppo di pazienti che non presentavano anticorpi anti-MICA. La presenza di anticorpi anti-MICA non era correlata con il numero di trasfusioni effettuate mentre un numero elevato di trasfusioni determinava invece un aumento degli anticorpi verso HLA-I e II. Inoltre un aumento degli anticorpi verso MICA era presente nei pazienti con anticorpi verso HLA. Gli Autori suggeriscono che l'aumento degli anticorpi verso MICA e HLA possa essere conseguente alla vicinanza sul cromosoma dei geni che codificano per MICA e i geni HLA-B e che quindi la loro espressione nel corso di rigetto possa in qualche modo essere legata. Pur valutando il numero di compatibilità nel sistema HLA gli Autori non specificano verso quali geni del sistema. Inoltre pur descrivendo un polimorfismo, già precedentemente descritto (3), all'interno dei geni che codificano per gli antigeni MICA, non ne valutano l'importanza nel lavoro. Infine gli Autori non hanno considerato la possibilità, dimostrata in letteratura che gli anticorpi anti-MICA si formino anche dopo il trapianto (3), ancora prima che clinicamente il rigetto sia rilevabile. È quindi possibile che alcuni dei pazienti del gruppo senza anti-MICA andato incontro al rigetto abbia avuto un titolo anticorpale rilevabile solo dopo il trapianto. Inoltre come sottolineato nell'editoriale di Flegel, che segue il lavoro, lo studio utilizza campioni di sangue raccolti in tempi molto diversi tra loro e anche nel valutare l'effetto delle emotrasfusioni, non viene considerato l'eterogeneità nella preparazione e conservazione delle unità di sangue, anche se si deve ricordare che gli antigeni MICA non sono espressi sui leucociti. Nonostante tali limiti il lavoro dimostra la possibilità di rilevare la presenza di anticorpi anti-MICA prima del trapianto e pone l'attenzione su una molecola che potrebbe avere una grande importanza nello stabilire con più precisione la compatibilità d'organo. È evidente che HLA rimane il *marker* di elezione per valutare la compatibilità, ma non si può escludere l'utilità di altre molecole, che è dimostrato siano coinvolte nel processo di rigetto.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, et al. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 6259-63.
2. Zou Y, Stasny P, Süsal CN, et al. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007; 357: 1293-300.
3. Sumitran-Holgersson S, Wilczek HE, Holgersson J, Söderström K. Identification of the non classical HLA molecules, MICA as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation* 2002; 74 (2): 268-77.

RAPAMICINA E LINFOANGIOGENESI UN EFFETTO COLLATERALE O TERAPEUTICO?



Dr. Giovanni Stallone

Dipartimento di Scienze Biomediche
S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Università degli Studi
71100 Foggia
✉ e-mail: g.stallone@unifg.it

La rapamicina o *sirolimus* è un agente immunosoppressivo che si lega con alta affinità a *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) bloccandone l'attivazione e la conseguente traslazione di RNA messaggeri richiesta per la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S. L'attività immunosoppressiva di questo farmaco si esplica tramite l'inibizione della proliferazione linfocitaria indotta dall'IL-2. Recenti osservazioni hanno suggerito che questo farmaco presenta anche effetti "anti-neoplastici"; esercita,

infatti, un'azione diretta sulle cellule neoplastiche, mediante l'induzione dell'espressione di E-caderina che aumenta l'adesività cellulare e riduce lo sviluppo di potenziali lesioni metastatiche della neoplasia. Rapamicina svolge inoltre un potente effetto anti-neoplastico indiretto inibendo l'angiogenesi, mediante riduzione della produzione di *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) e della risposta proliferativa delle cellule endoteliali alla stimolazione con il VEGF.

L'attenzione rivolta allo studio delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni (BECs: *Blood Endothelial Cells*), si è allargata recentemente allo studio delle cellule endoteliali dei vasi linfatici (LECs: *Lymphatic Endothelial Cells*). Sono stati, infatti, identificati fattori di crescita specifici per le LEC quali VEGF-C, VEGF-D ed il rispettivo recettore VEGFR-3. L'asse VEGF-C e VEGF-D/VEGFR-3 sembra essere il fattore chiave per l'attivazione della linfoangiogenesi e rappresenta un possibile *target* terapeutico (1). La funzione della neolinfoangiogenesi a livello del rene trapiantato è controversa. Recenti studi hanno dimostrato che la corticale renale umana normale contiene pochi vasi linfatici che sono esclusivamente associati con arterie di medio e piccolo calibro; non ci sono vasi linfatici nel compartimento tubulo-interstiziale (2). Al contrario, la vascolarizzazione linfatica della corticale renale, dopo nefrectomia subtotale, aumenta drasticamente nel tessuto restante e si associa a fibrosi e ad infiltrazione di macrofagi nel tubulo-interstizio. È rilevante inoltre che la maggior parte della linfoangiogenesi de novo si manifesta in reni trapiantati dopo un episodio di rigetto acuto. Il fattore che guida la proliferazione linfatica è la secrezione di VEGF-C da parte dei macrofagi residenti nel tubulo-interstizio. In questo scenario, i precursori delle cellule endoteliali linfatiche derivati dalla circolazione sono presumibilmente reclutati dai macrofagi tissutali e transdifferenziati in LECs. La funzione dell'infiltrato linfatico peri e para-vascolare non è peraltro chiara. Inizialmente si pensava che perpetuasse la risposta alloimmune all'interno degli organi trapiantati (2) e che potesse essere associato a rigetto cronico del trapianto; si ipotizzava che la stasi dei fluidi linfatici nei vasi di nuova formazione fornisse un ampio *pool* di alloantigeni per gli aggregati linfatici perilinfovascolari. Al contrario, osservazioni più recenti hanno evidenziato che l'aumentata densità linfovascolare nella corticale di reni trapiantati è predittiva di un *outcome* favorevole dell'organo trapiantato (2). Questo potrebbe essere dovuto al deflusso delle cellule infiammatorie nella vascolarizzazione linfatica. Inoltre, successivi studi indicano la presenza di T linfociti Fox-P3+/E-selectina+, potenziali induttori di "probe tolerance", negli infiltrati peri-linfovascolari. Chiarire il ruolo positivo o negativo della linfoangiogenesi nel trapianto renale è importante per chiarire l'approccio terapeutico con rapamicina.

A tal proposito, i risultati ottenuti da Huber et al. (3) hanno dimostrato che tale farmaco ha un effetto anti-linfoangiogenetico, poiché inibisce la proliferazione e la migrazione di LEC indotta da VEGF-C, in maniera analoga a quanto precedentemente scoperto sul VEGF-A per le BECs. Ciò significa che la rapamicina avrebbe un duplice effetto sulla proliferazione vascolare sanguigna e linfatica con un'importante ricaduta terapeutica in corso di neoplasie o patologie in cui venga richiesta una soppressione della proliferazione linfoangiomatosa. La dose efficace di farmaco comunemente usata per l'attività immunosoppressiva coincide con la dose richiesta per l'effetto anti-angiogenetico, rendendo quindi ancora più stringente l'indicazione al suo utilizzo per il trattamento simultaneo di neoplasie e profilassi del rigetto d'organo.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Paavonen K, Puolakkainen P, Jussila L, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-3 in lymphangiogenesis in wound healing. *Am J Pathol* 2000; 56: 1499-504.
2. Kerjaschki D. Lymphatic neoangiogenesis in renal transplants: a driving force of chronic rejection? *J Nephrol* 2006; 19: 403-6.
3. Huber S, Bruns CJ, Schmid G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int* 2007; 71: 771-7.

L'APC DELLA MORTE CELLULARE



Dr. Massimo Torreggiani

Brookdale Departments of Geriatrics and Adult Development
Division of Experimental Diabetes and Aging Mount Sinai School of Medicine
New York - USA

✉ e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

Il diabete è la principale causa di insufficienza renale cronica. Endotelio e podociti costituiscono una parte fondamentale della barriera di filtrazione glomerulare, di conseguenza una loro alterazione causa albuminuria, caratteristica clinica principale della nefropatia diabetica. Alcuni studi hanno evidenziato un'umentata incidenza di apoptosi delle cellule endoteliali e dei podociti durante lo sviluppo della malattia diabetica e delle sue complicanze secondaria ad aumento di specie reattive dell'ossigeno (1, 2). Partendo da alcune osservazioni circa l'azione citoprotettiva della Proteina C Attivata (APC), Isermann et al., hanno pubblicato un'interessante articolo su *Nature* in cui dimostrano un'azione preventiva e inibitoria sull'apoptosi delle cellule renali da parte di APC (3). Questa proteina, componente della cascata coagulativa con azioni primariamente anticoagulanti, viene attivata dalla trombomodulina e agisce inattivando il fattore Va e il fattore VIIIa. Tuttavia APC, tramite i suoi due recettori endoteliali EPCR e PAR-1 svolge anche azioni citoprotettive (4, 5). L'iperglicemia riduce l'espressione della trombomodulina e di riflesso quella di APC. Isermann ha utilizzato due modelli di topi transgenici per dimostrare come la funzione antiapoptotica di APC sia indipendente dalla sua attività anticoagulante e sia diretta contro la *pathway* mitocondriale dell'apoptosi. In topi, *Thbd^{Pro/Pro}*, con una mutazione per il gene della trombomodulina resi diabetici con streptozocina, la diminuita espressione di APC peggiorava nettamente le lesioni istologiche della nefropatia diabetica rispetto ai topi senza mutazione (WT). Viceversa i topi diabetici che esprimevano una forma iperattivabile di APC (*APCHigh*) mostravano lesioni più lievi rispetto ai WT. Contestualmente nei topi *Thbd^{Pro/Pro}* e WT rispetto agli *APCHigh* si osservava una maggiore tendenza alla coagulazione, con maggior deposizione di fibrina a livello renale, che poteva suggerire un effetto protettivo di APC mediato dalla sua attività anticoagulante. Tuttavia il trattamento dei topi *Thbd^{Pro/Pro}* e WT con enoxaparina, non migliorava le lesioni. Che l'effetto di APC non fosse dipendente dalla sua azione antinfiammatoria veniva confermato dalla dimostrazione della mancanza di differenze significative nella produzione di citochine pro-infiammatorie in tutti i modelli utilizzati nello studio. L'apoptosi delle cellule endoteliali e dei podociti, evidenziata tramite TUNEL, risultava aumentata nei topi *Thbd^{Pro/Pro}* e WT rispetto ai *APCHigh* che oltretutto non mostravano differenze rispetto ai controlli non diabetici. Le proteine pro-apoptotiche p53 e Bax così come le concentrazioni citoplasmatiche di Smac e citocromo c (indici di danno mitocondriale) risultavano aumentate nei topi diabetici con deficit di trombomodulina e WT mentre l'iperattivabilità di APC era in grado di controllarne l'espressione e mantenerla ai livelli dei controlli non diabetici. L'incrocio di topi *APCHigh* con quelli *Thbd^{Pro/Pro}* induceva una minor gravità delle lesioni istologiche, con riduzione della microalbuminuria così come il trattamento dei topi *Thbd^{Pro/Pro}* con minociclina (un inibitore della caspasi 3). Inoltre i livelli renali di nitrotirosina dei topi *Thbd^{Pro/Pro}* risultavano significativamente più elevati rispetto a quelli dei topi *APCHigh*, suggerendo così anche un ruolo antiossidante di APC. I risultati *in vivo* sono stati anche confermati da studi *in vitro* su cellule endoteliali e podociti coltivate con mezzo ad elevato glucosio. Il trattamento con APC proteggeva le cellule dalla apoptosi e riduceva l'espressione di caspasi 3. Questo effetto protettivo di APC non era presente in cellule mesangiali probabilmente perché queste ultime mancano di EPCR, recettore necessario nel mediare le risposte protettive dell'APC. Nonostante i limiti legati al fatto che si tratta di uno studio nell'animale da esperimento, forse ci troviamo di fronte ad una nuova possibilità terapeutica per le fasi iniziali della nefropatia diabetica. Tuttavia i gravi effetti collaterali emorragici legati all'impiego di Proteina C attivata in studi precedenti in pazienti con sepsi, hanno imposto cautela nell'uso terapeutico di questa molecola. Per fortuna i ricercatori sono già al lavoro su forme ricombinanti di APC che ne limitino l'attività anticoagulante preservandone gli effetti citoprotettivi. Resta importante la sorveglianza dei pazienti diabetici e la prevenzione della nefropatia e delle altre complicanze con il controllo ottimale della glicemia e l'uso di farmaci ad azione protettiva già sperimentati ampiamente in clinica come gli ACE-inibitori e i sartani.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55: 225-33.
2. Chan WH, Wu HJ. Methylglyoxal and high glucose co-treatment induces apoptosis or necrosis in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Biochem* 2007.
3. Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T, et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med* 2007; 13: 1349-58.
4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
5. Cheng T, Liu D, Griffin JH, et al. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 2003; 9: 338-42.

IPOSSIEMIA NOTTURNA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI IN DIALISI



Dr. Giovanni Luigi Tripepi

CNR-IBIM, Epidemiologia Clinica del Rischio
Cardiovascolare nelle Nefropatie
Croniche & Unità Operativa di Nefrologia,
Dialisi e Trapianto
Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli"
89100 Reggio Calabria
✉ e-mail: gtripepi@ibim.cnr.it

Il sonno è comunemente associato all'idea del riposo e del recupero delle energie. Tuttavia durante il sonno possono verificarsi eventi patologici come la sindrome della "sleep apnea" che consiste in brusche interruzioni e/o riduzioni del ritmo e dell'ampiezza del respiro denominate, appunto, apnee o ipopnee. La principale conseguenza

funzionale della *sleep apnea* è l'ipossiemia notturna [una riduzione della percentuale di saturazione dell'ossigeno (O_2) circolante] che viene diagnosticata tramite un apparecchio denominato pulsossimetro. L'ipotesi che l'ipossiemia possa essere uno dei fattori che contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare (CV) nei pazienti in dialisi è stata oggetto di una serie di studi del nostro gruppo (1-3). Il primo studio aveva come obiettivo quello di analizzare l'associazione tra l'ipossiemia e il ridotto calo pressorio notturno nei pazienti in dialisi (1). Questo primo lavoro ha evidenziato che nei pazienti uremici con >2 episodi di ipossiemia/ora la pressione sistolica (registrata con monitoraggio ambulatoriale delle 24 h) era più elevata nelle ore notturne rispetto alle ore diurne mentre nei pazienti senza ipossiemia la pressione arteriosa mostrava il fisiologico calo notturno. Questi risultati suggeriscono che l'ipossiemia è un potenziale meccanismo patogenetico coinvolto nella mancata caduta pressoria notturna nei pazienti in dialisi. Nell'ambito degli stessi pazienti abbiamo anche analizzato il rapporto tra ipossiemia notturna, ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione del parasimpatico (2). L'analisi dei dati ha evidenziato una forte correlazione tra attività parasimpatica e la saturazione media notturna dell' O_2 ($r=0.51$, $P<0.001$). Il *Deep Breathing Score* risultava anche inversamente correlato allo spessore relativo di parete ($r=-0.33$, $P=0.02$) il quale, a sua volta, era inversamente correlato alla saturazione media notturna dell' O_2 ($r=-0.36$, $P=0.01$) (2). Questi risultati indicano che l'alterazione della bilancia simpato-vagale, secondaria all'ipossiemia notturna, contribuisce a spiegare il rapporto tra ipossiemia notturna e rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro nei pazienti in dialisi. La domanda successiva è se vi è un rapporto tra la desaturazione notturna dell' O_2 e l'incidenza degli eventi CV. Per verificare questa ipotesi abbiamo seguito, per circa 30 mesi, i 50 pazienti arruolati negli studi precedenti. Durante il *follow-up*, 19 pazienti hanno avuto uno o più eventi CV fatali e non fatali. I pazienti senza eventi CV avevano una saturazione notturna dell' O_2 ($97.1 \pm 1.3\%$) che era più alta dei pazienti con eventi CV ($94.7 \pm 2.9\%$) ($P=0.005$). Inoltre, in un'analisi di Cox che teneva conto di altri fattori di rischio, i pazienti con ipossiemia più grave ($SAO_2 \leq 95\%$) avevano una più alta incidenza di eventi CV rispetto ai pazienti con saturazione notturna dell' O_2 relativamente più alta ($SAO_2 > 95\%$) (3).

Un importante meccanismo patogenetico che spiega l'alta frequenza della *sleep apnea* nei pazienti in dialisi, è l'espansione di volume. In un recente lavoro nei pazienti in dialisi peritoneale (4) è stato dimostrato che la dialisi notturna (l'NPD) determina una marcata riduzione della frequenza della *sleep apnea* rispetto alla CAPD convenzionale e che questa riduzione è spiegata dalla maggiore rimozione di liquidi connessa all'uso dell'NPD.

In conclusione, nei pazienti in dialisi l'ipossiemia notturna si associa ad ipertensione arteriosa, ad alterazioni del parasimpatico e a rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro e rappresenta un fenomeno in parte reversibile. Sono necessari studi di intervento per verificare se il trattamento della *sleep apnea* è in grado di determinare una riduzione dell'alta morbilità e mortalità CV nei pazienti uremici in dialisi.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1078-84.
2. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodeling in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 70-7.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 729-33.
4. Tang SC, Lam B, Ku PP, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnalycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2607-16.