

## IL LATO OSCURO DELLA (SEMI) LUNA



### Dr. Luigi Villa

Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo  
Pavia  
✉ e-mail: villalugi@gmail.com

Lo studio della composizione cellulare della semiluna, lesione comune a diverse forme di glomerulonefrite (GN) rapidamente progressiva, riveste fondamentale importanza nella determinazione del ruolo causale dei diversi elementi e nella conseguente adozione di provvedimenti terapeutici rivolti ad arrestare la drammatica progressione della nefropatia. Studi datati di immunistochemica realizzati su biopsie renali hanno eviden-

ziato la presenza di cellule epiteliali (positive per citocheratina) e macrofagi (positivi per CD68), le prime prevalenti se la capsula di Bowman è intatta, i secondi predominanti in caso di rottura della membrana. La sostanziale negatività di marcatori podocitari (quali CD10, podocalixina, CD2AP, nefrina e WT1) ha inizialmente limitato l'interesse verso i podociti. Evidenze sperimentali contrarie a queste ipotesi sono state fornite da Le Hir (1), in un modello murino di GN anti-membrana basale glomerulare, e da Moeller (2). Quest'ultimo, utilizzando il *tagging* genetico, ha dimostrato non solo che il 25-50% delle cellule nelle semilune sono di derivazione podocitaria, ma anche che tali cellule smettono di esprimere antigeni normalmente presenti, fornendo così una plausibile spiegazione ai riscontri negativi ottenuti in immunistochemica su campioni biotici umani. Nell'uomo il *tagging* genetico non è utilizzabile, perciò solo mediante immunistochemica (3) è stato confermato che, in corso di GN a semilune, i podociti non solo riducono l'espressione di markers specifici (de-differenziazione) ma presentano nuovi epitopi (citocheratine, CD68; trans-differenziazione). Tuttavia, in mancanza di un marcatore stabile che indichi la genesi podocitaria, l'origine delle cellule può essere solo presunta mediante valutazione morfologica. In un recente lavoro Thorner et al. (4) presentano uno studio immunistochemico su biopsie renali eseguite in pazienti affetti da GN a semilune utilizzando come marcatore "nestina", un filamento intermedio selettivamente espresso dai podociti a livello glomerulare. Lo studio è completato da un'analisi *in vivo* nei topi dell'espressione di nestina in un modello di GN anti-membrana basale glomerulare e di nefrite a semilune provocata dalla delezione selettiva del gene Von Hippel-Lindau (Vhlh) (5). Gli Autori affermano che l'espressione di nestina non si perde in corso di de-differenziazione e che costituisce un potenziale marker per quantificare il coinvolgimento dei podociti nelle semilune, quando essi non possono essere altrimenti identificati per la perdita delle loro caratteristiche di cellule differenziate in senso terminale. Oltre a rappresentare un marcatore, la nestina è coinvolta nella migrazione cellulare in corso di differenziazione o in risposta ad insulto; la proteina potrebbe svolgere un simile ruolo nei podociti che nelle semilune mostrano fenomeni di "bridging". Una minoranza di cellule nestina-positiva è positiva anche per MIB1/Ki-67, marcatori di proliferazione, suggerendo che il podocita può dividersi e proliferare in corso di GN. Bisogna tuttavia rilevare come una quota di cellule costituenti le semilune sia negativa per nestina. È possibile che tale quota cellulare sia rappresentata da "podociti parietali", che non esprimono nestina nel rene adulto e solo saltuariamente sono positive per la cheratina. Gli Autori non possono però neppure escludere, in assenza di co-marcatori specifici di origine podocitaria, che le cellule possano perdere l'espressione di nestina in corso di GN. In definitiva, Thorner et al. (4) forniscono un'ulteriore prova del fondamentale ruolo del podocita nella patogenesi della GN a semilune, anche se il meccanismo mediante il quale una cellula differenziata in modo terminale possa tornare a dividersi, proliferare ed eventualmente migrare rimane ancora non chiaro. Lo studio genomico e proteomico di cellule di derivazione podocitaria identificate mediante *tagging* genico ed isolate con microdissezione laser da tessuto proveniente da semilune forse permetterà di fare luce su questo lato ancora oscuro.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Le Hir M, Keller C, Eschmann V, Hähnel B, Hosser H, Kriv W. Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: an early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2060-71.
2. Moeller MJ, Soofi A, Hartmann I, et al. Podocytes populate cellular crescents in a murine model of inflammatory glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 61-7.
3. Bariéty J, Bruneval P, Meyrier A, Mandet C, Hill G, Jacquot C. Podocyte involvement in human immune crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2005; 68: 1109-19.
4. Thorner PS, Ho M, Eremina V, Sado Y, Quaggin S. Podocytes contribute to the formation of glomerular crescents. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 495-502. Epub 2008 Jan 16.
5. Ding M, Cui S, Li C, et al. Loss of the tumor suppressor Vhlh leads to upregulation of Cxcr4 and rapidly progressive glomerulonephritis in mice. *Nat Med* 2006; 12: 1081-7. Epub 2006 Aug 13.