

IMMUNOSOPPRIMERE O TOLLERARE: QUESTO È IL PROBLEMA!



Dr. Fabrizio Grosjean

S.C. Nefrologia, Dialisi, Trapianto
Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo"
Università degli Studi di Pavia
Pavia
✉ e-mail: fabrizio_cocis@libero.it

Garantire una maggiore sopravvivenza a lungo termine rappresenta attualmente uno tra i più importanti obiettivi nel trapianto di rene. Sebbene risultino indispensabili nel post-trapianto, i farmaci immunosoppressori, oltre che aumentare il rischio neoplastico ed infettivologico, sono tra le principali cause della progressiva perdita di funzionalità del *graft*. È necessario quindi una ottimale gestione della terapia antirigetto, intesa come attento bilancio tra immunosoppressione e nefrotossicità. A tale scopo è di notevole ausilio la possibilità di

monitorare precocemente l'insorgenza di rigetti acuti e/o le lesioni istologiche da danno cronico mediante l'esecuzione di biopsie protocollari (1). Tuttavia in prospettiva risulta altrettanto importante comprendere appieno quei meccanismi che potrebbero portare uno stato di tolleranza e quindi ridurre la necessità dei farmaci immunosoppressori.

Un numero sempre maggiore di evidenze sperimentali attribuisce ai linfociti T-reg CD4+CD25+ un ruolo di primo piano nello sviluppo della tolleranza verso gli alloantigeni (2). Inoltre è stato osservato che l'espressione del fattore di trascrizione "forkhead box p3" (FOXP3) è fondamentale per la loro attività regolatoria (3). Studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato che le diverse classi di farmaci immunosoppressori agiscono in maniera differente su i linfociti CD4+CD25+ FOXP3+. La rapamicina e le immunoglobuline antitimocitarie, infatti, ne favorirebbero la sopravvivenza e la funzione sopprimendo contemporaneamente i linfociti T effettori, mentre gli inibitori delle calcineurine avrebbero un effetto negativo sui T-reg (4). Nell'uomo tuttavia il significato della presenza di tale sottopopolazione linfocitaria nell'organo trapiantato e l'effettiva influenza sulla sopravvivenza dell'organo stesso non è chiaro ed è oggetto di numerosi studi. Uno di questi è stato pubblicato recentemente su JASN (5). Nello studio sono stati inclusi 37 pazienti sottoposti a trapianto di rene con diagnosi di rigetto subclinico alla biopsia protocollare eseguita dopo 6 mesi dal trapianto. L'infiltrato infiammatorio è stato quindi tipizzato mediante immunofluorescenza per CD4, CD25, FOXP3. I soggetti che alla biopsia protocollare presentavano linfociti T-reg FOXP3+, dopo 3 anni di *follow-up* avevano un rischio minore di riduzione significativa della funzione renale o di perdita dell'organo trapiantato. Inoltre la presenza di linfociti T-reg FOXP3+ assieme alla migliore funzione renale a 6 mesi dal trapianto, erano fattori predittivi indipendenti per il mantenimento di un GFR >40 mL/min. Sebbene non ci fossero differenze significative riguardo all'entità dell'infiltrato infiammatorio, un elevato rapporto linfociti T-reg FOXP3+/CD3+, oltre che a correlare positivamente con una migliore funzionalità renale a 2 anni dal trapianto, era associata ad una minore presenza di danno cronico a 6 mesi. La terapia con sirolimus era associata alla presenza di linfociti T-reg FOXP3+ così come l'impiego di sirolimus preceduta da induzione con timoglobuline antitimocitarie. Al contrario i pazienti trattati con inibitori delle calcineurine, non sottoposti ad alcuna terapia di induzione, evidenziavano una minore presenza di tale sottopopolazione linfocitaria. Alla luce dei risultati di questo studio la tipizzazione di routine dell'infiltrato infiammatorio potrebbe essere utile nei casi classificati come rigetto subclinico. Infatti solo quei soggetti che alla biopsia renale presentano un infiltrato infiammatorio costituito da linfociti T-eff si gioverebbero di una maggiore immunosoppressione. Questo tipo di infiltrato infatti è il segno di una costante aggressione del sistema immunitario del ricevente verso il *graft*. L'infiltrato infiammatorio principalmente costituito da T-reg al contrario rappresenterebbe la tendenza del sistema immune a modulare l'alloreattività del *graft*, cioè sarebbe un passo verso la tolleranza. Il lavoro di Bestard fornisce inoltre un'ulteriore evidenza a sostegno dell'utilizzo di inibitori di mTOR come farmaci immunosoppressori. Infatti questi migliorerebbero la sopravvivenza dell'organo trapiantato non solo grazie alla loro minore nefrotossicità ma anche grazie alla loro azione sui linfociti T-reg. Servono tuttavia ulteriori evidenze sperimentali e cliniche per appurare se quest'ultima azione possa creare a lungo termine una condizione di immunomodulazione stabile tale da consentire la tolleranza e la graduale sospensione della terapia immunosoppressiva.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Bosmans JL, Ysebaert DK, Verpooten GA. Chronic allograft nephropathy: what have we learned from protocol biopsies? *Transplantation* 2008; 85 (7 Suppl.): S38-41.
2. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003; 3 (3): 199-210.
3. Long E, Wood KJ. Understanding FOXP3: progress towards achieving transplantation tolerance. *Transplantation* 2007; 84 (4): 459-61.
4. Demirkiran A, Hendrikx TK, Baan CC, van der Laan LJ. Impact of immunosuppressive drugs on CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells: does *in vitro* evidence translate to the clinical setting? *Transplantation* 2008; 85 (6): 783-9.
5. Bestard O, Cruzado JM, Rama I, et al. Presence of FoxP3+ regulatory T Cells predicts outcome of subclinical rejection of renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (10): 2020-6. Epub 2008 May 21.