

LA CICLOSPORINA E LA PROTEINURIA: UN LEGAME ANCORA TUTTO DA SCOPRIRE



Dr.ssa Flavia Cornacchia

U.O. di Nefrologia e Dialisi

Ospedale Maggiore

Cremona

✉ e-mail: flaco_1971@libero.it

La terapia antiproteinurica di molte glomerulonefriti si avvale dell'uso di farmaci antinfiammatori steroidei e di immunomodulatori quali la ciclosporina A (CyA) e la ciclofosfamide. L'azione di questi farmaci è sempre stata ritenuta legata ad una modulazione delle cellule del sistema immunitario e più precisamente dei linfociti T. L'azione immunosoppressiva di CyA deriva dall'inibizione delle calcineurine e la conseguente inibizione della trasduzione del fattore nucleare delle cellule T attivate e della sintesi di IL-2. In un recente studio pubblicato su *Nature Medicine* da Faul et al. (1) è stato dimostrato, in

una maniera molto elegante, un'azione diretta di CyA sui podociti.

L'integrità del podocita ha un ruolo cardine nel mantenimento della barriera glomerulare e la sua corretta funzionalità dipende dall'integrità del suo citoscheletro. La proteinuria è dovuta ad un aumento della permeabilità della barriera glomerulare. Mutazioni di proteine podocitarie, comprese quelle del citoscheletro, causano proteinuria. La sinaptopodina è una proteina legante l'actina, altamente espressa nel podocita, che svolge un ruolo chiave nell'integrità del citoscheletro. Una mutazione eterozigote di sinaptopodina e CD2AP è sufficiente a indurre proteinuria spontanea e glomerulosclerosi focale e segmentaria (2).

Sono note tre isoforme di sinaptopodina: *neuronal sympo short*, *renal sympo-long* e *sympoT*. Topi mutati che non esprimono *sympo short* e *sympo long* hanno una produzione aumentata di *sympoT* e sviluppano proteinuria se trattati con lipopolisaccaride (LPS). La proteinuria causata da LPS si sviluppa indipendentemente dai linfociti T.

Nello studio di Faul è dimostrato che la stabilità della sinaptopodina dipende dalla sua interazione con il suo ligando 14-3-3 β e questo legame è dipendente dalla fosforilazione della sinaptopodina. Le calcineurine sono in grado di defosforilare la sinaptopodina e di impedirne il legame con il 14-3-3 β . L'inibizione *in vitro* della calcineurina con CyA aumenta il contenuto di fasci di filamenti di actina (*stress fibers*) e l'espressione di sinaptopodina; l'aumento delle *stress fibers* invece non si verifica in podociti *knockdown* per sinaptopodina a conferma del ruolo centrale della sinaptopodina come molecola del citoscheletro dei podociti. Inoltre l'inibizione del legame 14-3-3 β /sinaptopodina provoca una diminuita produzione di sinaptopodina e *stress fibers*. La CyA blocca la defosforilazione della sinaptopodina mediata dalle calcineurine e così preserva l'importante interazione sinaptopodina/14-3-3 β che è fosforilazione dipendente. Questa interazione a sua volta protegge la sinaptopodina dalla degradazione.

Il ruolo antiproteinurico di CyA pertanto, secondo questo studio, non dipende dalla sua azione immunomodulatoria bensì da un effetto diretto di stabilizzazione del citoscheletro podocitario.

Alcuni ritengono la proteinuria LPS indotta un modello non ottimale per lo studio di nefropatie proteinuriche umane (3), tuttavia le evidenze di un effetto diretto di CyA sui podociti, dimostrate in varie maniere, sono da tenere in considerazione sia per le implicazioni terapeutiche in altre patologie renali sia perché riportano l'attenzione sul ruolo chiave della stabilità podocitaria nell'integrità della barriera filtrante del rene (4). Affiancate a precedenti descrizioni di un effetto diretto degli steroidi sulla proteinuria delle nefriti (5) aprono la strada ad un approccio più mirato trattamento delle patologie proteinuriche glomerulari.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-8.
2. Yanagida-Asanuma E, Asanuma K, Kim K, et al. Synaptopodin protects against proteinuria by disrupting Cdc42:IRSp53:Mena signaling complexes in kidney podocytes. *Am J Pathol* 2007; 171: 415-27. Epub 2007 Jun 14.
3. Comper WD. Is the LPS-mediated proteinuria mouse model relevant to human kidney disease? *Nat Med* 2009; 15: 133; author reply 133-4.
4. Mathieson PW. Proteinuria and immunity--an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359: 2492-4.
5. Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, Atkinson SJ, Smoyer WE. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005; 68 (6): 2473-83.