

URINE: LA PALLA DI CRISTALLO DEL NEFROLOGO



Dr. Massimo Torreggiani

Dept of Geriatrics, Division of Experimental Diabetes and Aging
Mount Sinai Medical School of Medicine
New York
✉ e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

Medici e ricercatori sono costantemente alla ricerca di nuovi *marker* biologici predittivi di danno renale nelle nefropatie croniche. Le urine sono da sempre oggetto d'intense ricerche perché contengono molecole provenienti direttamente dal rene. La proteinuria è stata considerata per molto tempo uno dei *marker* più affidabili per prevedere la progressione della malattia cronica renale, mentre in tempi più recenti l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sulla ricerca di proteine specifiche nelle urine, come per esempio la *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) (1). La proteinuria,

secondo le teorie classiche, risulta da una alterazione della funzione di una delle tre componenti fondamentali della barriera di filtrazione glomerulare: endotelio, membrana basale glomerulare o podociti. Podociti vitali possono essere rinvenuti sia nelle urine di soggetti sani che in pazienti affetti da diverse malattie renali e una aumentata quantità di podociti nelle urine sembra associata allo sviluppo di proteinuria (2). Sul numero di maggio di JASN, Sato et al. (3) individuano una correlazione tra la presenza di mRNA di geni specifici per i podociti e la progressione della malattia renale in un modello sperimentale di nefrite nel ratto. Utilizzando ratti transgenici che esprimono il recettore per la tossina difterica umana solamente nei podociti, i ricercatori hanno indotto diversi gradi di danno renale negli animali e hanno quantificato la perdita delle cellule epiteliali glomerulari nonché di proteine e mRNA di nefrina e podocina nelle urine. I livelli di podocina, sono risultati costantemente elevati nel gruppo di ratti che hanno mantenuto elevati livelli di proteinuria per tutta la durata dello studio ed hanno sviluppato un'insufficienza renale cronica terminale. I livelli di mRNA codificanti per la nefrina, in particolare, correlavano molto bene con la proteinuria ed i suoi picchi, sia nella fase acuta che in quella cronica del danno renale, mentre quelli di podocina sono risultati associati alla proteinuria solo nella fase cronica. Questa discrepanza era già stata osservata in uno studio precedente (4), ma questo lavoro sottolinea l'esistenza di due possibili fenotipi podocitari facilmente rilevabili nelle urine che possono dare indicazioni sulla biologia delle componenti glomerulari nelle diverse fasi della malattia senza ricorrere a procedure invasive. Per confermare che i risultati ottenuti nel modello animale fossero utilizzabili anche in clinica, i ricercatori hanno esaminato pazienti con nefrite lupica ed hanno osservato come in tre pazienti con malattia attiva i livelli degli stessi geni studiati nel ratto erano significativamente aumentati rispetto ai controlli sani mentre erano normali in un paziente con proteinuria ma funzione renale stabile da più di 11 anni. La ricerca di mRNA specifici nelle urine come segno di malattia renale non è di certo una idea originale (5) ma l'elemento di novità introdotto da Sato è l'aver corretto i valori assoluti di mRNA per i valori di un gene "housekeeping" specifico per il rene che i ricercatori hanno identificato nell'acquaporina 2. Questa "intuizione" permetterebbe di effettuare analisi su campioni estemporanei di urina e soprattutto superare i problemi legati alla degradazione dell'mRNA nelle urine. Infatti i rapporti tra i diversi geni e l'acquaporina 2 sono risultati stabili indipendentemente dal tasso di compromissione dell'integrità dell'acido ribonucleico. Inoltre, questo studio ipotizza la possibilità di avere a disposizione due *marker* di progressione del danno renale che corrispondono fedelmente alla proteinuria ma, al contrario di essa, possono dare al clinico informazioni più dettagliate sulla fase della malattia, la sua eventuale progressione e soprattutto su ciò che sta succedendo all'interno del glomerulo, probabilmente anche prima dello sviluppo della proteinuria (4). Sicuramente sono necessari nuovi studi per confermare i risultati di questo lavoro, soprattutto in un numero più elevato di pazienti affetti da diverse nefropatie sia primarie che secondarie, ma la strada è aperta e sembra promettere bene.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 337-44. Epub 2009 Jan 28.
2. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131-47. Epub 2006 May 10.
3. Sato Y, Wharram BL, Lee SK, et al. Urine podocyte mRNAs mark progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1041-52. Epub 2009 Apr 23.
4. Nakatsue T, Koike H, Han GD, et al. Nephryn and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67: 2239-53.
5. Wang G, Lai FM, Tam LS, et al. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in urinary sediment of patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2358-64. Epub 2007 Nov 1.