

LE CELLULE STAMINALI DOVE NON VI SARESTE MAI ASPETTATI...



Dr. Filippo Mangione

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica

Sezione di Nefrologia

Università degli Studi

Pavia

✉ e-mail: filippo.mangione@unipv.it

La progressione delle malattie renali croniche è segnata da deposizione di matrice extracellulare sia a livello tubulo-interstiziale che glomerulare. La sclerosi è una manifestazione tardiva e spesso irreversibile; è perciò fondamentale riconoscere fenomeni che siano espressione di un danno precoce, e che possano divenire *target* di una terapia efficace. La deplezione di podociti, evento iniziale di un processo che sinora è stato ritenuto irreversibile, per la presunta impossibilità dei podociti di proliferare e sostituire

le cellule perdute, sembra precedere lo sviluppo di forme primitive e secondarie di glomerulosclerosi (1). Alcune evidenze sembrano però non confermare queste convinzioni. Infatti sono stati recentemente identificati progenitori glomerulari, residenti nel contesto dell'epitelio parietale, che hanno dimostrato potenzialità proliferative e multi-differenziative (2). Questi progenitori multi-potenti sono caratterizzati dal possesso di alcuni antigeni comunemente rinvenuti su cellule staminali (CD133 e CD24) e dall'assenza di *marker* di differenziazione epiteliale; in coltura, essi possiedono la capacità di produrre cloni e di auto-mantenersi, oltre che di differenziarsi sia in senso podocitario, sia in senso tubulare. Nella medesima sede è presente una popolazione cellulare che condivide i *markers* staminali e quelli dell'epitelio viscerale (*nestina*, *nefrina*, *WT-1*, *podocalixina*); queste cellule, in coltura, non mostrano le stesse potenzialità dei progenitori, e non possono differenziarsi se non in senso podocitario. Nel contesto della capsula di Bowman sono infine presenti cellule prive di capacità proliferativa, sprovviste di *markers* staminali, che costituiscono l'epitelio parietale e il cui fenotipo è pressoché identico a quello dei podociti. Curiosamente, le differenti popolazioni cellulari sono ripartite in una precisa sequenza lungo la capsula di Bowman, i progenitori al polo urinario e le cellule più differenziate al polo vascolare, in diretta continuità con il ciuffo capillare. Questa disposizione è coerente con un gradiente differenziativo, come si ritrova in altri tessuti epiteliali; ciò potrebbe spiegare la relativa benignità clinica delle forme di glomerulosclerosi focale e segmentale che colpiscono il polo urinario (varianti "*tip-lesion*").

La più ovvia applicazione di una simile scoperta risiede nel potenziale utilizzo dei progenitori per riparare un danno glomerulare. Per tale motivo, Ronconi et al. (2) hanno utilizzato un modello di xenotrapianto di progenitori umani nel topo immunodeficiente con glomerulosclerosi da adriamicina. Solo i progenitori multi-potenti (senza alcun *marker* di differenziazione podocitaria) riducevano l'entità della proteinuria e della sclerosi glomerulare e interstiziale; l'infusione di progenitori *committed* verso il fenotipo podocitario, o di cellule epiteliali differenziate, non modificava alcun *outcome*. Gli Autori hanno anche dimostrato l'attecchimento dei progenitori umani a livello dei glomeruli murini, e la loro differenziazione in podociti. L'importanza di queste osservazioni è duplice. In primo luogo, esse propongono un nuovo paradigma nell'interpretazione della patogenesi delle glomerulopatie caratterizzate da sclerosi o da proliferazione extra-capillare, in cui tali lesioni elementari deriverebbero da alterazioni primitive del *turnover* podocitario, garantito dai progenitori dell'epitelio parietale. In secondo luogo, queste indagini costituiscono il razionale per l'impiego di strategie di terapia cellulare delle malattie glomerulari. L'utilizzo di progenitori glomerulari sembra teoricamente più sicuro rispetto a quello di cellule staminali midollari, che in alcune esperienze sperimentali hanno mostrato tendenza ad una impropria differenziazione (3). D'altro canto, esistono evidenze che progenitori glomerulari CD133+ concorrano all'angiogenesi in corso di neoplasie renali maligne, potendosi differenziare anche in cellule endoteliali (4). In aggiunta, la presenza di antigeni HLA di classe I sui progenitori potrebbe determinarne il rigetto e quindi limitarne l'utilizzo. Una strategia alternativa potrebbe essere quella di modulare il *turnover* dei progenitori residenti attraverso la somministrazione di fattori esogeni che ne stimolino la proliferazione. Prospettive interessanti per ulteriori studi potrebbero essere quelle volte a chiarire il ruolo delle cellule progenitrici in corso di glomerulopatia, e a svelare i meccanismi che ne regolano la proliferazione.

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

BIBLIOGRAFIA

1. D'Agati VD. The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 271-81.
2. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 322-32. Epub 2008 Dec 17.
3. Kunter U, Rong S, Boor P, et al. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1754-64. Epub 2007 Apr 25.
4. Bruno S, Bussolati B, Grange C, et al. CD133+ renal progenitor cells contribute to tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2006; 169: 2223-35.