

DANNO DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE E TREG: VECCHIE CONOSCENZE, NUOVE PROSPETTIVE



Dr. Fabrizio Grosjean

U.O. Operativa Nefrologia, Dialisi, Trapianto
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico "San Matteo"
Università degli Studi
Pavia
✉ e-mail: fabrizio_cocis@libero.it

Il danno da ischemia riperfusione (IRI) rappresenta una tra le principali cause di danno renale acuto (AKI) sia nei reni nativi che nei reni trapiantati. È associato ad elevata morbilità e mortalità e al momento non disponiamo di terapie efficaci. Recentemente sono stati fatti notevoli passi in avanti nella comprensione della patogenesi dell'IRI, e sembra che un meccanismo centrale sia l'alterazione dell'omeostasi del sistema immunitario risultante dalla complessa interazione tra cellule vascolari endoteliali, epiteliali tubulari e leucociti. Sin dalle fasi precoci del danno da ischemia riperfusione c'è attivazione degli effettori dell'immunità innata e acquisita (1), resta tuttavia da determinare il ruolo svolto dalle singole componenti del sistema immunitario e le complesse interazioni tra esse. Non è noto per esempio il ruolo svolto dai linfociti T regolatori (Treg) CD4+ CD25+ FoxP3+, particolare *subset* linfocitario dalle proprietà immunosoppressive, in grado di agire non solo sui linfociti T ma anche sulle cellule effettrici dell'immunità innata quali macrofagi e neutrofili. I Treg sono presenti costitutivamente a livello del parenchima renale (2) e sono in grado di ridurre il danno e l'accumulo di macrofagi nella nefropatia indotta dall'adriamicina (3). Queste considerazioni fanno dei Treg un tipo cellulare con notevoli potenzialità in corso di IRI. Finalmente sul numero di JASN di giugno Kinsey et al (4) hanno dimostrato che i Treg hanno un ruolo nel danno da ischemia/riperfusione. Gli Autori hanno infatti dimostrato mediante un modello murino di danno da ischemia riperfusione renale bilaterale che la parziale deplezione selettiva dei Treg, ottenuta prima dell'induzione dell'ischemia mediante anticorpi monoclonali anti-CD 25 (PC61), determinava dopo 24 ore dalla riperfusione una maggior necrosi tubulare (ATN) ed una peggiore funzione renale. Inoltre nei topi con deplezione di Treg c'era un maggior infiltrato infiammatorio costituito da macrofagi e neutrofili attivati, a parità di numero dei linfociti B e T CD4+. Per determinare il ruolo dei Treg nel danno da ischemia riperfusione gli Autori hanno utilizzato topi RAG-1 KO in cui sono costitutivamente assenti le popolazioni B e T cellulari. Tale ceppo è inoltre resistente al danno dopo tempi moderati di ischemia (24 minuti), ma sviluppa alterazioni per tempi di ischemia maggiori. Se in questi topi venivano ricostituite le popolazioni B e T linfocitarie con linfociti derivanti da topi *Scurfy* (Sf) (deficitari di linfociti Treg CD4+ CD25+ FoxP3+) dopo danno ischemico moderato si osservava una più severa necrosi tubulare, un maggior infiltrato infiammatorio costituito da macrofagi e neutrofili e una peggiore funzionalità renale rispetto ai topi ricostituiti con linfociti di topi *wild type* (WT). Inoltre quando le popolazioni linfocitarie erano ricostituite mediante linfociti derivanti da topi Sf e da linfociti Treg di topi WT il danno tubulare era minore rispetto a quello di topi ricostituiti con i soli linfociti derivati dal ceppo Sf. L'infiltrato infiammatorio e la funzionalità renale erano paragonabili ai topi ricostituiti con linfociti di topi WT. Nei topi RAG-1 KO sottoposti ad un maggior tempo di ischemia, l'infusione di Treg da ceppo WT, ma non da topi *knockout* per IL10, citochina prodotta dai Treg in grado di modulare l'attività dell'immunità innata, era in grado di ridurre il danno renale e l'infiltrato infiammatorio di neutrofili. I risultati del lavoro di Kinsey, anche se con il limite di un *follow-up* troppo breve, dimostrano che i Treg modulano le alterazioni renali dopo IRI attraverso una soppressione dell'immunità innata indotta da IL10 e suggeriscono l'uso nel trapianto di regimi immunosoppressivi senza inibitori della calcineurine note per inibire le cellule Treg (5). La comprensione del meccanismo mediante il quale i Treg inibiscono la risposta dell'immunità innata apre inoltre la strada allo sviluppo di farmaci da utilizzare nella prevenzione dell'AKI mediata dal danno da ischemia-riperfusione anche in ambiti differenti dal trapianto di rene.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clinical Immunol* 2009; 130: 41-50. Epub 2008 Oct 14.
2. Ascon DB, Ascon M, Satpute S, et al. Normal mouse kidneys contain activated and CD3+ CD4- CD8- double-negative T lymphocytes with a distinct TCR repertoire. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1400-9. Epub 2008 Sep 2.
3. Mahajan D, Wang Y, Qin X, et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells protect against injury in an innate murine model of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2721-41. Epub 2006 Sep 20.
4. Kinsey GR, Sharma R, Huang L, et al. Regulatory T Cells Suppress Innate Immunity in Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jun 4. (Epub ahead of print)
5. Demirkiran A, Hendriks 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: 783-9.