

## CELLULE STAMINALI E RIPARAZIONE ENDOTELIALE NEL NEFROPATICO: SPERANZA O ILLUSIONE?



### Dr. Giuseppe Coppolino

U.O.C. Nefrologia e Dialisi

Università Magna Grecia

Catanzaro

✉ e-mail: pepcop77@hotmail.com

Negli ultimi 40 anni l'endotelio, concepito dapprima come un organo 'inerte', è stato considerato in senso lato come un organo "diffuso" che grazie alla strategica localizzazione anatomica fra il circolo sanguigno e la parete vasale svolge un ruolo essenziale nel regolare una varietà di processi (1). La riparazione dell'endotelio danneggiato è effettuata non solo da cellule contigue alla lesione ma anche dal rilascio di cellule staminali, definite EPC (*endothelial progenitor cells*), direttamente dal midollo osseo in tre fasi: mobilitazione dal midollo, "homing" ed incorporazione nei siti di lesione vasale. La disfunzione e l'alterata capacità di rigenerazione dell'endotelio giocano un ruolo chiave nella patogenesi delle malattie cardiovascolari. Nella malattia renale il numero di EPC è ridotto e la funzione è influenzata negativamente dall'accumulo di tossine uremiche e dall'esposizione allo stress ossidativo. L'incubazione di EPC di soggetti sani con siero uremico determina l'incapacità di espandersi, di stimolare l'angiogenesi, di migrare, di aderire alla matrice extracellulare e di incorporarsi nelle strutture vascolari. Inoltre l'apoptosi è incrementata come in altre linee cellulari. La sostituzione della funzione renale mediante la dialisi è in grado di influenzare il numero e la funzionalità delle EPC (2). Differenze significative sono state riscontrate con differenti tecniche dialitiche ed in relazione alla durata del trattamento. Tale fenomeno potrebbe essere legato oltre che a fattori specifici della modalità dialitica ed alla clearance delle tossine, anche al tipo di stress emodinamico: la dialisi determina, infatti, variazioni nell'equilibrio del sistema cardiovascolare e l'endotelio è sensibile a stimoli di natura meccanica come pressione sanguigna e *shear stress*. Trattamenti emodialitici prolungati (6-8 ore) a flussi più bassi (circa 200 mL/min) rispetto a trattamenti *standard* di 4 ore a 300 mL/min, sono in grado di incrementare maggiormente il numero di EPC in circolo. Recentemente è stato dimostrato un effetto positivo sul numero e sulla funzione con la dialisi peritoneale. L'idea che il rilascio in circolo di EPC rappresenti uno strumento capace di riparare le lesioni vasali reintegrando le cellule endoteliali, viene pienamente sostenuta in letteratura ma parallelamente diverse questioni rimangono irrisolte e pongono dei dubbi sulla reale utilità di questo processo in campo clinico. Il termine EPC è usato in modo generico per un gruppo eterogeneo che include elementi cellulari circolanti *in vivo* ma anche cellule differenziate *in vitro* da colture. I protocolli proposti per la numerazione e la coltivazione sono altresì eterogenei. Le EPC sono identificate per l'espressione o l'assenza di *markers* di superficie che scandiscono la graduale evoluzione a cellula endoteliale definitiva. Fra i vari *markers* proposti il CD34 ed il VEGFR-2 combinati con il CD133 sono largamente riconosciuti come identificativi di EPC. La deplezione di EPC potrebbe contribuire alla disfunzione endoteliale come evento precoce dell'aterosclerosi e ad una difettosa capacità di sviluppare rami collaterali contribuendo in tal modo alla progressione della malattia ischemica ma, d'altro canto, il *primum movens* dell'aterosclerosi è il danno endoteliale e la rigenerazione indotta dalle EPC potrebbe forzare lo sviluppo di iperplasia intimale ed accelerare il processo di formazione della placca (3). In soggetti esposti ad elevato rischio cardiovascolare l'esposizione a stress emodinamico è stato associato ad un aumento del rilascio di EPC, ma probabilmente ciò potrebbe essere la conseguenza di un'aumentata richiesta di EPC per riparare il più esteso danno vasale ma anche mostrare una difettosa capacità di *homing* ed incorporazione degli elementi in circolo (4). Dati sperimentali infine hanno recentemente dimostrato come la neovascolarizzazione indotta dalle EPC stimoli la guarigione dei tessuti danneggiati ma potrebbe promuovere anche la crescita tumorale (5). In conclusione, sebbene diverse questioni rimangano irrisolte, le EPC rappresentano una promettente speranza terapeutica nella riduzione del rischio cardiovascolare anche nel paziente nefropatico.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Osto E, Coppolino G, Volpe M, Cosentino F. Restoring the dysfunctional endothelium. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1053-68.
2. Sturiale A, Coppolino G, Loddo S, et al. Effects of hemodialysis on circulating endothelial progenitor cell count. *Blood Purif* 2007; 25: 242-51.
3. Briasoulis A, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. The role of endothelial progenitor cells in vascular repair after arterial injury and atherosclerotic plaque development. *Cardiovasc Ther* 2010 April 7.
4. Coppolino G, Bolignano D, Campo S, Loddo S, Teti D, Buemi M. Circulating progenitor cells after cold pressor test in hypertensive and uremic patients. *Hypertens Res* 2008; 31: 717-24.
5. Allegra A, Coppolino G, Bolignano D, et al. Endothelial progenitor cells: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *J Nephrol* 2009; 22: 463-75.