

AVP: UN NUOVO BERSAGLIO NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RENALE CRONICA?



Dr. Davide Bolignano

CNR-IBIM, Ospedali Riuniti

Reggio Calabria

✉ e-mail: netdavi@tiscali.it

L'arginin-vasopressina (AVP) è un *nonapeptide* ipotalamico ben conosciuto soprattutto per il suo ruolo chiave nel controllo dell'omeostasi idro-elettrolitica. Tale azione si esplica in particolare a livello del dotto collettore renale dove l'AVP, attivando i suoi recettori (VRs) di tipo 2, promuove la sintesi e l'espressione sulla membrana cellulare di Acquaporina-2 (proteina chiave del riassorbimento facoltativo di acqua) con conseguente riduzione del volume ed aumento dell'osmolarità urinaria. I disturbi più conosciuti del sistema di controllo dell'AVP, come il diabete insipido (ipofunzione del sistema AVP dovuta a deficit di produzione o di effetto periferico) e la SIADH (iperfunzione da iperproduzione centra-

le primitiva o secondaria), si associano classicamente ad alterazioni del bilancio acqua-sodio. Strategie terapeutiche, basate sugli antagonisti periferici dei VRs (o agenti acquareatici), stanno ormai per entrare nella pratica clinica per il trattamento delle iponatremie primitive e secondarie. Le funzioni dell'AVP vanno tuttavia ben al di là del controllo dell'equilibrio idrico, e questo ormone sembra poter influenzare nettamente la progressione di diverse malattie croniche. Un recente lavoro ha per esempio svelato che l'AVP rappresenta un potente induttore di trasformazione dei fibroblasti cardiaci in miofibroblasti, un evento che conduce al processo cronico e parzialmente irreversibile di miocardiofibrosi (1). A livello renale, evidenze sperimentali dimostrano che l'AVP può attivare direttamente il sistema renina-angiotensina intrarenale (stimolando la secrezione V1R-mediata di renina da parte delle cellule granulari dell'apparato iuxtaglomerulare), e promuovere l'iperfiltrazione glomerulare attraverso meccanismi sia diretti (azione sull'arteriola efferente) che indiretti basati sull'attivazione del *feedback* tubulo-glomerulare. Una stimolazione cronica con AVP è in grado di accelerare la comparsa di proteinuria in ratti diabetici, probabilmente amplificando il danno glomerulare e inducendo ipertrofia parenchimale. Tale effetto, infatti, non si osserva in mutanti con diabete insipido centrale da deficit di AVP o in ratti diabetici trattati cronicamente con antagonisti dei VRs. L'AVP è in grado inoltre di stimolare direttamente la contrazione, l'iperplasia e l'ipertrofia del tessuto mesangiale, in parte attraverso l'inibizione dell'apoptosi cellulare, in parte stimolando l'endotelina, un ben noto fattore mitogeno: ciò determina espansione della matrice mesangiale e di conseguenza glomerulosclerosi (2). È quindi lecito chiedersi se il sistema AVP possa costituire in futuro un nuovo bersaglio terapeutico nella prevenzione o nel rallentamento della malattia renale cronica. In un modello di CKD progressiva ottenuto sottoponendo topi spontaneamente ipertesi (SHR) a nefrectomia 5/6, l'impiego precoce di antagonisti dei VRs si è dimostrato in grado di rallentare la progressione del danno renale in misura addirittura maggiore a quanto ottenuto con l'ACE-inibitore Enalapril (3). Osservazioni simili sono state riportate anche in altre nefropatie sperimentali come quelle indotte da adriamicina, puromicina-aminonucleoside, streptozocina nonché in ratti spontaneamente ipercolesterolemici. L'effetto protettivo dell'antagonismo VRs sembra associarsi in particolare ad una ridotta espressione glomerulare del RNA-messaggero di alcuni fattori di crescita come il *platelet-derived growth factor* (PDGF), il TGF-beta ed il *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) (4). Infine, in un recente lavoro Perico et al. (5), hanno dimostrato come in ratti sottoposti ad ablazione della massa renale la somministrazione di un antagonista non-selettivo V1R/V2R è in grado di ridurre la pressione arteriosa e la proteinuria nonché di aumentare il GFR. È importante rilevare che questi effetti sono amplificati dal contemporaneo blocco del sistema renina-angiotensina (RAS). Si apre quindi la prospettiva che il sistema AVP sia un nuovo potenziale *target* terapeutico per il rallentamento della malattia renale cronica umana? Lo scenario è intrigante anche perché farmaci antagonisti dell'AVP già esistono e hanno un buon profilo di sicurezza. I tempi sono maturi per iniziare studi di fase 1 e 2 specificamente rivolti ad esplorare l'efficacia di queste molecole nella malattia renale cronica. Solo se questi studi avranno esito positivo sarà giustificato esplorare più a fondo in *trials* randomizzati controllati l'effetto di questi farmaci nel rallentare la progressione delle nefropatie.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Yan-Hong F, Hui D, Qing P. Effects of arginine vasopressin on differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55 (5): 489-95.
2. Bolignano D, Zoccali C. Vasopressin beyond disorders of water: implications for renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19 (5): 499-504.
3. Windt WA, Tahara A, Kluppel AC, de Zeeuw D, Henning RH, van Dokkum RP. Early, but not late therapy with a vasopressin V1a-antagonist ameliorates the development of renal damage after 5/6 nephrectomy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 217-24.
4. Otsuka F, Ogura T, Yamauchi T, et al. Effects of OPC-21268, a vasopressin V1-receptor antagonist, on expression of growth factors from glomeruli in spontaneously hypertensive rats. *Regul Pept* 1997; 72: 87-95.
5. Perico N, Zoja C, Corna D, et al. V1/V2 Vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of renin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction. *Kidney Int* 2009; 76: 960-7.