

## GIOCO IL JOLLY: SIRT1!!



### Dr.ssa Clara Migotto

Unità di Nefrologia  
Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo  
Pavia  
e-mail: claramigotto@hotmail.it

Le malattie cardiovascolari sono da sempre una delle principali cause di morte e i fattori di rischio sono numerosi: ipercolesterolemia, diabete, ipertensione, infiammazione e invecchiamento. In particolare, la senescenza cellulare è associata a disfunzione endoteliale, irrigidimento e rimodellamento arteriolare, meccanismi che accelerano ulteriormente il processo aterosclerotico. Lo stress ossidativo ha un ruolo centrale nel danno vascolare per la grande quantità di sostanze con attività ossidante, endogene

ed esogene, che portano alla produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno); queste ultime danneggiano molecole fondamentali per la vita cellulare tra cui l'ossidasi NADPH-dipendente e l'ossido nitrico sintasi endoteliale. Nel rene, il danno vascolare si traduce in alterazioni morfostrutturali glomerulari e tubulo-interstiziali.

SIRT1 (Mammalian Sirtuin 1) è una deacetilasi NAD-dipendente, responsabile della stabilità genomica espressa sia a livello citoplasmatico che nucleolare. Essa regola ciclo cellulare, metabolismo, apoptosi e invecchiamento, interagendo con p53, FoxO (*Forkhead box O*), NF-κB (*Nuclear Factor κB*) e PPARγ (*Peroxisome Proliferators Activated Receptor γ*) (1). Studi di restrizione calorica hanno evidenziato il potenziale ruolo antiossidante di SIRT1, dimostrando che riduce invecchiamento cellulare e infiammazione (2); recentemente, è, inoltre, emersa l'esistenza di autofagia mitocondriale SIRT1-dipendente come meccanismo di adattamento all'ipossia (3). I lavori sul rene sono esigui, ma confermano che l'attivazione di SIRT1 protegge le cellule mesangiali e tubulari dal danno ossidativo stress-indotto.

La midollare rappresenta una parte essenziale del rene. Per esempio, grazie alle sue caratteristiche anatomiche e fisiologiche, la midollare contribuisce in maniera significativa al riassorbimento del sodio filtrato e al bilancio idrico e svolge le sue azioni anche in condizioni di ipossia. Quest'ultima, che si verifica altresì in condizioni fisiologiche, può, però, divenire dannosa, agendo sulla sopravvivenza e sulla funzione cellulare in presenza di alterazioni che portano a una notevole produzione di ROS (ipoperfusione renale, iperosmolarità midollare, ecc.). Ebbene, SIRT1 agisce come meccanismo di protezione dallo stress ossidativo; come viene infatti dimostrato da He et al. (4), SIRT1 è, prima di tutto, maggiormente espressa nelle cellule interstiziali midollari renali che nelle cellule della corticale. Gli Autori hanno dimostrato questo effetto protettivo di SIRT1 sia *in vitro* che *in vivo*, utilizzando un modello di nefropatia ostruttiva monolaterale: SIRT1 riduce l'apoptosi e la fibrosi interstiziale. He ha, inoltre, riconosciuto un *link* tra COX2 e SIRT1: gli esperimenti eseguiti hanno dimostrato che SIRT1 aumenterebbe l'espressione della ciclo-ossigenasi e di uno dei suoi prodotti terminali (la prostaglandina E2, PGE2) in condizioni di stress ossidativo. Poiché COX2/PGE2 contribuiscono all'incremento del flusso sanguigno midollare e all'escrezione di sodio, l'attivazione di SIRT1 potrebbe, mediante COX2, modulare l'emodinamica intrarenale. Il ruolo protettivo di SIRT1 osservato nel modello di ostruzione ureterale potrebbe, in effetti, verificarsi anche nel corso di malattie renali ischemiche e infiammatorie o in altri tipi di danno renale. Indipendentemente dalla causa, nell'insufficienza renale cronica, il danno al compartimento tubulo-interstiziale comincia nella corticale e diventa determinante nella progressione della malattia renale. Questa maggiore predisposizione della corticale al danno tubulo-interstiziale potrebbe essere spiegata dalla minore espressione di SIRT1 nella corticale, che, quindi, sarebbe più esposta agli insulti e alla progressione del danno.

Sullo stesso numero di JCI è stato pubblicato un altro lavoro riguardante SIRT1 (5); entrambi i gruppi di lavoro identificano SIRT1 come il nuovo jolly da giocare nella partita contro l'invecchiamento e lo stress. Le osservazioni di He puntano, infatti, i riflettori su una nuova via metabolica che potrebbe divenire scopo di ulteriori studi sperimentali, ma anche terreno di sviluppo per la clinica, soprattutto come *target* farmacologico per le malattie renali. Speriamo che SIRT1 non rimanga una carta vincente solo in laboratorio!

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 253-95.
2. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1539-48. Erratum in: *JAMA* 2006; 265 (21): 2482.
3. Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (9): 3374-9.
4. He W, Wang Y, Zhang MZ, et al. Sirt1 activation protects the mouse renal medulla from oxidative injury. *J Clin Invest* 2010; 120 (4): 1056-68. Doi: 10.1172/JCI41563.
5. Kume S, Uzu T, Horiike K, et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest* 2010; 120 (4): 1043-55. Doi: 10.1172/JCI41376.