

LA CELLULA ENDOTELIALE: DA SEMPLICE SPETTATORE A LEADER POLIEDRICO NELLA FIBROSI RENALE



Dr. Giuseppe Castellano

Nefrologia, Dipart. Emergenze e Trapianto d'Organo
 Policlinico
 Bari
 e-mail: g.castellano@nephro.uniba.it

La fibrosi è uno dei principali eventi in grado di determinare la progressione del danno renale cronico. La fibrosi renale è caratterizzata, a livello interstiziale, da un'accumulata deposizione della matrice extracellulare, dall'accumulo di fibroblasti associati ad atrofia e dalla dilatazione tubulare con la presenza di un infiltrato leucocitario. I fattori che concorrono allo sviluppo e al mantenimento della fibrosi sono molteplici. Le cellule coinvolte nella fibrosi renale possono, infatti, derivare dall'attivazione e dalla proliferazione delle cellule stromali residenti (per esempio, fibroblasti e periciti), dal

differenziamento dei mio-fibroblasti di origine midollare e dai processi di trans-differenziamento epitelio-mesenchimale. Recenti lavori del gruppo di Raghu Kalluri (1) hanno dimostrato come le cellule endoteliali siano in grado di sviluppare cambiamenti fenotipici tali da assumere le caratteristiche di mio-fibroblasti. Questo nuovo processo di differenziamento è stato denominato Transizione Endotelio-Mesenchimale (EndMT). A oggi, i meccanismi capaci di regolare il differenziamento della cellula endoteliale verso questo fenotipo pro-fibrotico non sono ancora noti.

Il gruppo di T. A. Sutton, in una recente pubblicazione (2), ha valutato il ruolo delle cellule endoteliali nel danno da ischemia-riperfusion (I/R), in un modello murino in vivo. È noto, in letteratura, che il danno renale acuto determina una drammatica rarefazione della componente vascolare interstiziale, causando un'ipossia tissutale e favorendo la progressione del danno renale cronico. Gli Autori hanno, quindi, ipotizzato che il danno da I/R potesse determinare la rarefazione vascolare attraverso l'induzione della EndMT.

In questo lavoro, lo studio dell'incorporazione di BrdU, eseguito su sezioni di tessuto renale, dimostrava che l'I/R induceva, nelle cellule endoteliali, una progressiva riduzione dell'attività proliferativa con una perdita della densità vascolare. Non riuscendo a identificare la presenza di cellule endoteliali in apoptosi, gli Autori hanno, quindi, ipotizzato che la EndMT potesse avere un ruolo. Gli Autori, infatti, identificavano nel tubulo-interstizio una discreta percentuale di cellule che co-esprimevano sia i *markers* endoteliali (CD31) che quelli mio-fibroblastici (alpha-SMA e FSP1). È molto interessante notare che la quantità delle cellule endoteliali-FSP1⁺ era notevolmente maggiore rispetto alla quantità delle cellule epiteliali tubulari-FSP1⁺. Questi dati dimostrano chiaramente che la transizione epitelio-mesenchimale sia un evento raro rispetto alla EndMT.

Per caratterizzare il processo di differenziamento, gli Autori hanno utilizzato una linea di topi transgenici, in cui le cellule endoteliali esprimevano la proteina fluorescente YFP. Dopo quattordici giorni dall'induzione del danno da I/R, cellule endoteliali positive per YFP erano presenti nell'interstizio renale ed esprimevano alpha-SMA e FSP1. In tal modo, gli Autori dimostravano chiaramente che una buona percentuale di fibroblasti interstiziali derivava dalla EndMT.

Gli Autori hanno, infine, testato se VEGF-121, considerato un fattore protettivo e con un effetto mitogenico sulle cellule endoteliali, fosse in grado di limitare la rarefazione vascolare nello stesso modello. Sorprendentemente, il trattamento con VEGF-121 non era in grado di indurre o di aumentare la proliferazione delle cellule endoteliali, ma diminuiva significativamente l'espansione delle cellule interstiziali positive sia per YFP che per alpha-SMA e FSP1.

In conclusione, il lavoro di Sutton et al. dimostra in modo convincente la presenza di una EndMT indotta dal danno da I/R, rafforzando le ipotesi patogenetiche sullo stretto legame tra l'induzione del danno renale acuto e l'evoluzione del danno renale cronico. Meno convincenti sono, a nostro parere, i dati sperimentali sull'effetto protettivo di VEGF-121 nel limitare la rarefazione vascolare e la EndMT. Sicuramente, la strada da percorrere per spiegare i meccanismi alla base della EndMT e la sua correlazione con il danno renale cronico è ancora lunga e i dati dovranno essere confermati anche nella patologia umana.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Potenta S, Zeisberg E, Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression. *Br J Cancer* 2008; 99 (9): 1375-9.
2. Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, et al. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010.