

ER (STRESS): TNF α IN PRIMA LINEA



Dr.ssa Vittoria Esposito

Div. of Experimental Diabets and Aging
Mount Sinai School of Medicine
New York
e-mail: vittoriaesposito@libero.it

Il danno renale acuto (AKI) costituisce una delle principali sfide che il nefrologo deve affrontare quotidianamente. La completa conoscenza dei meccanismi coinvolti nella patogenesi di questa condizione, la cui eziologia è varia e, spesso, multifattoriale, costituisce un obiettivo di primaria importanza. Un notevole interesse si sta focalizzando sul ruolo dello *stress* reticolo endoplasmatico (ER *stress*) nella patogenesi di AKI (1). L'ER *stress* è dovuto all'accumulo, all'interno di questo organello cellulare, di una quantità eccessiva di proteine non ripiegate o mal ripiegate. Tale *stress*, se prolungato, si traduce nello sviluppo di infiammazione e nell'avvio della cellula stessa a morte cellulare programmata (2, 3). Il possibile ruolo dell'ER *stress* nella patogenesi di AKI sembra essere supportato dall'osservazione che è possibile, sperimentalmente, indurre AKI somministrando una dose singola di tunicamicina, un induttore di ER *stress*. In un articolo pubblicato recentemente su *Kidney International*, Zheng et al. (1) hanno studiato il ruolo di TNF α e dei suoi recettori in un modello di danno renale acuto prodotto mediante tunicamicina. Gli Autori sono partiti dall'osservazione che topi TNF α -/- erano più suscettibili al danno da tunicamicina rispetto ai topi *wild type* (WT) e, infatti, sviluppavano un più esteso e severo interessamento tubulo-interstiziale. Essi hanno inizialmente dimostrato che TNF α era in grado di proteggere il rene dal danno indotto dalla tunicamicina. Infatti, la somministrazione di TNF α nei topi TNF α -/- 24 ore prima della somministrazione di tunicamicina garantiva una marcata riduzione del danno tubulo-interstiziale e una significativa riduzione del numero di cellule apoptotiche. Gli Autori hanno, quindi, riprodotto il medesimo esperimento in topi TNFR1-/-, TNFR2-/- e TNFR1R2-/-, al fine di chiarire quale dei due recettori mediasse l'azione protettiva del TNF α . Il riscontro di un quadro istologico renale conservato con l'assenza di cellule apoptotiche nei topi TNFR2-/- ha dimostrato la primaria importanza del TNFR1. Sono stati, quindi, esaminati diversi componenti della cascata attivata da ER *stress* per evidenziare la presenza di eventuali alterazioni nei gruppi di topi trattati con tunicamicina. I risultati hanno rivelato unicamente differenze nei livelli di eIF2 α fosforilata. Questa molecola agisce riducendo la sintesi di nuove proteine e, in questo modo, riduce ER *stress* e, al contempo, attiva anche dei sistemi antiossidanti (4). I topi TNF α -/-, TNFR1-/- e TNFR1R2-/- presentavano, infatti, una minore fosforilazione di eIF2 α . D'altra parte, nei topi TNF α -/-, il trattamento con TNF prima dell'induzione del danno con tunicamicina era sufficiente a incrementare i livelli di eIF2 α fosforilata. Mediante studi in vitro, gli Autori hanno confermato questi risultati, osservando come cellule prossimali tubulari primarie isolate da topi TNFR1-/- presentassero più facilmente morte cellulare dopo il trattamento con tunicamicina rispetto a quelle isolate da topi WT o TNFR2-/. Gli esperimenti in vitro confermavano, inoltre, che il trattamento con TNF α aumentava la fosforilazione di eIF2 α . Inoltre, il trattamento con tunicamicina induceva un incremento di eIF2 α fosforilata nelle cellule tubulari prossimali WT e TNFR2-/-, ma non nelle cellule TNFR1-/. In queste ultime, il trattamento con salubrinal, un inibitore della fosfatasi specifica per eIF2 α fosforilata (5) era in grado di ripristinare la fosforilazione di eIF2 α e di ridurre drammaticamente il tasso di morte cellulare dopo il trattamento con tunicamicina. Oltre a fornire un'ulteriore dimostrazione dell'importanza dell'ER *stress* e, in particolare, della sua disregolazione nella patogenesi del danno renale acuto, questo lavoro dimostra un controverso ruolo di TNF α , che appare svolgere un ruolo protettivo, contrariamente a quanto si ritiene e a quanto accade in altri contesti. Seppure i risultati prodotti non forniscano un quadro completo dei meccanismi interessati, questi, indubbiamente, aprono la strada a ulteriori filoni di ricerca che possano portare a una più profonda conoscenza dei complessi meccanismi coinvolti nel danno renale acuto.

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

BIBLIOGRAFIA

- Huang L, Zhang R, Wu J, et al. Increased susceptibility to acute kidney injury due to endoplasmic reticulum stress in mice lacking tumor necrosis factor- α and its receptor 1. *Kidney Int* 2011; 79 (6): 613-23.
- Schröder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 739-89.
- Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* 2007; 274 (3): 630-58.
- Lu PD, Jousse C, Marciniak SJ, et al. Cytoprotection by pre-emptive conditional phosphorylation of translation initiation factor 2. *EMBO J* 2004; 23 (1): 169-79.
- Boyce M, Bryant KF, Jousse C, et al. A selective inhibitor of eIF2 α dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 2005; 307 (5711): 935-9.