

I PREDATORI DEI PROGENITORI PERDUTI



Dr. Massimo Torreggiani

Sezione di Nefrologia
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica
Università degli Studi di Pavia
Pavia
e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

Il sogno di ogni nefrologo che si interessi di malattie renali croniche è quello di trovare una cura definitiva per i suoi pazienti. Purtroppo, fino a oggi, si è ottenuto solo di rallentare o, in alcuni casi, di bloccare la progressione verso l'insufficienza renale terminale. La comunità scientifica, nel tentativo di trovare soluzioni diverse, ha concentrato la sua attenzione sulle cellule staminali. Partendo dall'osservazione che alcune patologie, come, per esempio, la necrosi tubulare acuta nel caso del rene, sono seguite da un processo riparativo spontaneo che ripristina la struttura originaria dei tessuti, si è cercato

di identificare cellule staminali midollari o residenti capaci di riparare o di rigenerare i tessuti danneggiati. Diep et al., in un recente lavoro pubblicato su *Nature*, hanno utilizzato lo *zebrafish* per dimostrare l'esistenza all'interno del rene adulto di cellule in grado di dare origine a nuovi nefroni in seguito all'induzione del danno renale (1). Una delle caratteristiche di questi pesci, infatti, è di essere in grado di formare nuovi nefroni anche quando il periodo dello sviluppo è cessato, al contrario della specie umana in cui, al termine dell'embriogenesi, il numero di unità funzionali di un rene è già definito (2). Questa peculiarità rende i pesci modelli particolarmente attraenti e adatti per lo studio delle capacità rigenerative intrinseche dei reni (2). Dopo aver indotto un danno nefrotossico da gentamicina in uno *zebrafish wild-type*, gli Autori hanno prelevato da uno *zebrafish* transgenico un estratto di cellule renali non selezionate (*whole-kidney marrow*, WKM) e lo hanno trapiantato nel *wild-type*. I pesci transgenici usati esprimevano nei segmenti distali del nefrone la caderina 17 marcata con un fluorocromo verde (*cdh17:EGFP*) o rosso (*cdh17:mCherry*). Grazie a questo esperimento, i ricercatori sono stati in grado di dimostrare che le WKM erano in grado di dare origine a nefroni nuovi e funzionanti nel ricevente. Tuttavia, per dimostrare che i nuovi nefroni fossero effettivamente formati a partire dalle sole cellule trapiantate, venivano trapiantati estratti *cdh17:mCherry* in pesci *cdh17:EGFP* dimostrando che non vi era una sovrapposizione di segnale. Era anche possibile osservare il punto esatto in cui il segnale rosso faceva seguito a quello verde, dimostrando una precisa inserzione delle cellule trapiantate all'interno delle strutture del ricevente. Inoltre, un trapianto contemporaneo di estratti *cdh17:EGFP+* e *cdh17:mCherry+* nel *wild-type* dava origine a nuovi nefroni composti da entrambe le popolazioni cellulari, dimostrando, così, che multipli progenitori possono dare origine a singoli nefroni. Gli Autori trapiantavano le cellule presenti negli estratti di rene in una serie di riceventi che diventavano, a loro volta, donatori, dimostrando che le cellule possedevano una grande capacità di rinnovamento, caratteristica fondamentale delle cellule staminali. Tuttavia, le singole cellule epiteliali *cdh17:EGFP+* non erano in grado di dare origine a nuovi nefroni nel ricevente, se non incluse negli estratti interi. Per tentare, allora, di identificare le cellule responsabili della "neo-nefrogenesi", sono state studiate linee di *zebrafish* che esprimessero i due fluorocromi coniugati singolarmente con proteine tipicamente coinvolte nello sviluppo del nefrone come *Lhx1/Lim1* e *Wt1*. All'osservazione microscopica di pesci doppiamente transgenici (*lhx1:EGFP;wt1:mCherry*), solo aggregati cellulari, che ricordavano fortemente le vescicole renali da cui ha origine l'organo, erano doppiamente positivi, mentre non lo erano le singole cellule. Gli Autori, con esperimenti molto eleganti, dimostravano che tali vescicole erano "attivate" e in grado di dare origine a nuove unità filtranti dopo il trattamento con aminoglicosidi, che la presenza di *lhx1* era fondamentale per lo sviluppo e che aggregati di cellule *lhx1:EGFP+* avevano le stesse capacità delle vescicole *lhx1:EGFP;wt1:mCherry*. Al contrario, non è stato possibile ottenere una nefrogenesi dal trapianto di vescicole doppiamente positive, suggerendo che il potenziale rigenerativo risiedesse solo negli aggregati *lhx1:EGFP+*. Il confronto tra i profili di espressione genica delle cellule *lhx1:EGFP+* del pesce e delle cellule *Six2+* del topo (considerate progenitori renali nei mammiferi) mostrava l'iperespressione comune di diverse proteine coinvolte nella regolazione dello sviluppo renale, indicando una possibile somiglianza tra i due tipi cellulari e aprendo un nuovo scenario nella caratterizzazione dei progenitori renali dei mammiferi. Il lavoro di Diep è molto elegante e accurato; tuttavia, bisogna considerare che, già nel 2009, il gruppo di Romagnani aveva dimostrato l'esistenza di una nicchia di progenitori renali residenti nell'uomo con la potenzialità di riparare le alterazioni tubulari e glomerulari (3). La domanda è d'obbligo: abbiamo imparato davvero qualcosa di nuovo leggendo questo lavoro?

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

BIBLIOGRAFIA

1. Diep CQ, Ma D, Deo RC, et al. Identification of adult nephron progenitors capable of kidney regeneration in zebrafish. *Nature* 2011; 470 (7332): 95-100.
2. Reimschuessel R. A fish model of renal regeneration and development. *ILAR J* 2001; 42 (4): 285-91.
3. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (2): 322-32.