

## MEZZI DI CONTRASTO E NEFROTOSSICITÀ: UN REBUS MOLECOLARE COMPLESSO



### Prof. Michele Andreucci

Cattedra di Nefrologia  
Campus S. Venuta  
Università "Magna Graecia" di Catanzaro  
Catanzaro  
e-mail: andreucci@unicz.it

La nefropatia indotta dai mezzi di contrasto (RCIN) è una complicanza non rara che può interessare anche il 12% dei pazienti se è presente una compromissione renale (1). L'incidenza riportata in letteratura, tuttavia, varia ampiamente: i diversi dati riportati derivano dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (principalmente diabete e/o sottostante malattia cronica renale), dalla definizione di nefropatia da mezzo di contrasto (mdc) utilizzata, dalla quantità e dal tipo di mdc somministrato, dalla modalità di determinazione dell'incidenza (prospettiva o retrospettiva) e, infine, dal tipo di procedura radiologica considerata. Le cause principali di RCIN suggerite dai vari studi sono la riduzione del flusso ematico renale e l'effetto tossico diretto del mdc sulle cellule epiteliali tubulari renali (CETR). I mdc iodati sono caratterizzati da diversi gradi di nefrotossicità. I (relativamente nuovi) mdc monomerici non ionici (a bassa osmolarità), tra cui lo iomeprolo (IOM), presentano una ridotta tossicità verso le CETR rispetto a quelli a elevata osmolarità come l'Hypaque™, il cui principale componente è il sodio diatrizoato (NaD) (2). Questi ultimi, anche se meno rispetto al passato, tuttavia sono utilizzati ancora oggi nelle aree meno sviluppate. Recentemente, sono divenuti commercialmente disponibili altri mdc più costosi (isosmolari), tra cui lo iodixanolo, anche se i loro reali vantaggi nella pratica clinica sono ancora controversi.

Non sono molti gli studi recenti sui meccanismi molecolari intracellulari coinvolti nella fisiopatologia della RCIN. La maggioranza di questi ha analizzato gli effetti tossici (acuti) da esposizione (generalmente fino a un massimo di poche ore) dei mdc in vari tipi di CETR. Lee et al. hanno dimostrato, in cellule umane di embrione 293T, che il "pathway" intracellulare JNK-ATF2 è coinvolto nell'apoptosi cellulare indotta da mdc (3). Inoltre, l'attivazione (fosforilazione) di JNKs (membri delle MAP chinasi), chinasi coinvolte in vari tipi di danno cellulare, differiva a seconda del tipo di mdc. Gong et al. hanno confermato in parte i risultati dello studio precedente. Essi hanno dimostrato che l'apoptosi indotta dai mdc era associata all'attivazione di un'altra subfamiglia delle MAP chinasi, p38 MAPK, con un coinvolgimento del pathway MAPK/iNOS. Questo effetto del mdc era parzialmente ridotto da N-acetilcisteina amide (4).

La RCIN è, nella maggior parte dei casi, reversibile. Tuttavia, in alcuni casi, il danno progredisce causando anche una grave riduzione della funzione renale. Per questo motivo recentemente l'attenzione si è concentrata sull'analisi degli effetti a lungo termine dei mdc su pathways intracellulari in CETR prossimali umane (5). Gli effetti di NaD sui livelli di fosfo-JNKs e fosfo-p38 MAPK e sul noto fattore di trascrizione NF-κB (fosforilato in Ser 276) nelle CETR sono stati studiati a distanza di 22 ore dalla rimozione dei mdc. L'attivazione delle chinasi e di NF-κB in CETR trattate con NaD era più marcata rispetto a quella osservata in cellule di controllo (non trattate) o esposte a IOM. L'infiammazione potrebbe avere un ruolo nel danno da mdc. Per questo motivo nello stesso studio è stata valutata la produzione di IL-8 da parte delle CETR. Le CETR incubate con NaD presentavano livelli più elevati di IL-8 rispetto alle stesse cellule esposte a IOM (in questo caso, i livelli di IL-8 erano simili a quelli delle cellule di controllo). Questo risultato potrebbe spiegare l'eventuale progressione del danno renale con il coinvolgimento dell'infiammazione nei casi di RCIN da NaD. Infatti, IL-8 è una citochina che svolge un'azione di "recruitment" nei confronti dei granulociti neutrofili. In questo studio, NaD causava inoltre (a differenza di IOM) il clivaggio di PARP, indicando l'induzione dell'apoptosi con un meccanismo caspasi-dipendente. Infine, NaD riduceva, rispetto a IOM, lo stato di fosforilazione del fattore di trascrizione FOXO3a (substrato di Akt/PKB) con il conseguente aumento della morte cellulare tubulare (5).

In conclusione, sulla base di quanto riportato nella più recente letteratura scientifica, si può affermare che i vari mdc possiedono una cito/nefrotossicità tubulare che coinvolge sia diversi (a seconda del tipo di mdc) pathways intracellulari, sia molecole (come IL-8) coinvolte nei processi infiammatori (5). La sempre più sorprendente complessità dei meccanismi molecolari coinvolti nel danno indotto da mdc rende particolarmente arduo trovare specifiche ed efficaci strategie terapeutiche per poterne prevenire gli effetti citotossici sia a livello delle cellule tubulari che di altri tipi cellulari.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320 (3): 143-9.
2. Andreucci M, Fuiano G, Presta P, et al. Radiocontrast media cause dephosphorylation of Akt and downstream signaling targets in human renal proximal tubular cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 72 (10): 1334-42.
3. Lee HC, Sheu SH, Yen HW, Lai WT, Chang JG. JNK/ATF2 pathway is involved in iodinated contrast media-induced apoptosis. *Am J Nephrol* 2010; 31 (2): 125-33.
4. Gong X, Celsi G, Carlsson K, Norgren S, Chen M. N-acetylcysteine amide protects renal proximal tubular epithelial cells against iohexol-induced apoptosis by blocking p38 MAPK and iNOS signaling. *Am J Nephrol* 2010; 31 (2): 178-88.
5. Andreucci M, Lucisano G, Faga T, et al. Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells. *Toxicol Sci* 2011; 119 (2): 408-16.