

BIOMARCATORI URINARI: "RIFORMULARE" L'INTERSTIZIO?



Dr.ssa Andrea De Mauri

S.C.O. di Nefrologia e Dialisi
A.O.U. Maggiore della Carità
Novara
e-mail: andreanademauri@libero.it

Digitando le parole "urinary biomarkers" (biomarcatori urinari, BU) nel noto motore di ricerca medico "Pubmed", compaiono a oggi più di 30000 lavori, a indicare la grande attualità dell'argomento. Il biomarcatore urinario è un composto, dalle più varie caratteristiche, origini e funzioni, che si riscontra nelle urine e che è associato a un processo fisiologico o patologico a carico di un organo o tessuto. Il BU permetterebbe pertanto di identificare e monitorare il processo stesso di cui è epifenomeno.

I biomarcatori finora identificati sono numerosi e associati a diversi tipi di insulti renali. La maggior parte della letteratura indaga sulla correlazione fra BU e danno renale acuto,

soprattutto da ipoperfusione e ischemia (*shock*, sepsi, chirurgia cardiovascolare maggiore). I più comuni sono NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), *human KIM-1*, NAG (N-acetil-beta-glucosaminidasi), Netrin-1 ecc. (1): essi si riscontrano nelle urine dei pazienti prima che si evidenzino un incremento della creatinemia, permettendo dunque di identificare il paziente a rischio di insufficienza renale clinicamente manifesta.

Altri studi hanno cercato di associare un BU a una specifica patologia renale, per utilizzarlo come strumento diagnostico. Per esempio Varghese (2) ha tentato di associare diversi *pattern* di numerosi BU, fra cui orosomucoide, transferrina, $\alpha 1$ microglobulina, $\beta 2$ glicoproteina, $\alpha 1$ antitripsina, fattore B del complemento, aptoglobina, transtiretina e altri, alla glomerulopatia diabetica, lupica, focale e segmentaria e membranosa, in corso di sindrome nefrosica.

Un recente lavoro, comparso su *Kidney International* (3), rilancia un nuovo modo di intendere i biomarcatori urinari. Gli Autori hanno analizzato l'infiammazione e la fibrosi interstiziale in 62 biopsie renali di pazienti con nefrite lupica. I biomarcatori MCP-1 (*macrophage chemoattractant protein-1*), epcidina e LFABP (*liver-type fatty acid-binding protein*) erano elevati nelle biopsie più compromesse, cioè con un maggior grado di infiammazione e fibrosi. Tuttavia sensibilità e specificità non erano elevate. Per ovviare a questo gli Autori hanno sviluppato un modello matematico, un'equazione che comprendeva parametri urinari ed ematici. In particolare per l'infiammazione l'equazione prevedeva creatinemia e MCP-1 urinario e per la fibrosi il rapporto fra creatinina e proteine urinarie ed epcidina urinaria. I risultati dello studio dimostrano che applicando queste equazioni un risultato oltre un valore soglia permette di diagnosticare rispettivamente infiammazione e fibrosi di grado moderato-severo.

Come sottolineato dagli Autori stessi i limiti del lavoro sono due: l'esiguità del campione con le conseguenti considerazioni sull'*external validity* e l'uso di equazioni matematiche per effettuare un'analisi qualitativa e non quantitativa delle alterazioni istologiche, visto il confronto fra i risultati dell'equazione e la lettura del preparato istologico con metodica semiquantitativa. Tuttavia il lavoro apre una nuova strada per l'utilizzo dei BU, dopo una diagnosi raggiunta con le metodiche tradizionali e cioè come indicatori dell'intensità di malattia e come monitoraggio, quasi come i *markers* tumorali nella remissione/recidiva di malattia neoplastica. Un altro aspetto positivo dello studio consiste nell'aver sottolineato l'importanza dell'interstizio: gli Autori hanno infatti applicato la stessa metodologia analitica a biopsie di soggetti affetti da glomerulopatie diverse dal *lupus*. Questa volta sembra importante non tanto l'eziologia della glomerulopatia, ma ancora il grado di compromissione dell'interstizio, esaurito il quale si instaura il *deficit* funzionale cronico e irreversibile.

È da sottolineare però che i BU sono ormai utilizzati anche in patologie diverse da quelle renali: alcuni leucotrieni sono escreti in corso di acuzie asmatiche, alfa1 antitripsina, collagene III e IV e *gamma-like neuroendocrine peptide* nelle patologie cardiache ischemiche (4). Sarà dunque difficile in futuro trovare un BU o un *pattern* di BU che si correlino con una precisa malattia e ne siano espressione di gravità, in modo da poter essere utilizzati se non come indici diagnostici almeno per il monitoraggio e la risposta terapeutica.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16: S22-30.
2. Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 913-22.
3. Zhang X, Nagaraja HN, Nadasdy T, et al. A composite urine biomarker reflects interstitial inflammation in lupus nephritis kidney biopsies. *Kidney Int* 2012; 81 (4): 401-6.
4. Delles C, Schiffer E, von Zur Muhlen C, et al. Urinary proteomic diagnosis of coronary artery disease: identification and clinical validation in 623 individuals. *J Hypertens* 2010; 28: 2316-22.