

RECETTORI DEL TNF- α (TNFRS): I BIOMARCATORI DI NEFROPATIA DIABETICA PROGRESSIVA CHE STAVAMO ASPETTANDO?



Dr. Davide Bolignano

CNR-IBIM Epidemiologia Clinica e
Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione
Ospedali Riuniti
Reggio Calabria
e-mail: davide.bolignano@gmail.com

Il diabete mellito di tipo 2 è destinato a rimanere una delle cause principali di *end stage renal disease* (ESRD) sia per il costante aumento dell'incidenza di tale patologia, su cui intervengono i ben conosciuti fattori sociali e genetici, sia perché non disponiamo ancora di biomarcatori affidabili per predire la comparsa o il progredire del danno renale. GFR, cistatina-c e creatinina vanno infatti considerati indicatori di danno già manifesto e la loro sensibilità nel predire l'evoluzione della nefropatia diabetica è generalmente bassa;

la stessa albuminuria ha scarse capacità prognostiche visto che una significativa percentuale di diabetici raggiunge l'ESRD pur mantenendo una costante normoalbuminuria.

L'infiammazione gioca un ruolo di primo piano nell'insorgenza del diabete di tipo 2 e della maggior parte delle sue complicanze. Elevati livelli di citochine pro-infiammatorie quali TNF- α , PCR e interleukina-6 sono associati a un maggiore rischio cardiovascolare e metabolico in pazienti diabetici. Proprio alcune molecole della cascata infiammatoria potrebbero essere nuovi biomarcatori di elevato rischio di complicanze renali in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

In un recente lavoro, Niewczas et al. (1) hanno studiato 410 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 reclutati tra il 1991 e il 1995 e seguiti fino a 12 anni in *follow-up*. Al termine dell'osservazione, 59 pazienti (14.4%) avevano sviluppato malattia renale cronica di grado terminale. Tra i vari marcatori di stato infiammatorio e disfunzione endoteliale analizzati nei campioni basali (tra cui ICAM-1, VCAM-1, PAI, PCR e IL-6), due molecole in particolare, TNF-receptor-2 (TNFR2) e, ancor più, TNF-receptor-1 (TNFR1), mostravano uno straordinario potere predittivo nei confronti dell'outcome renale. Più precisamente i due *markers* risultavano fortemente correlati ai valori di TNF- α circolante (il ligando naturale di tali recettori) e l'incidenza cumulativa di ESRD a 12 anni era del 54% nei pazienti collocati nel più alto quartile di TNFR1, rispetto a meno del 3% nei pazienti collocati nei quartili più bassi ($p=0.001$). All'analisi multivariata di Cox, TNFR1 manteneva le sue capacità predittive per ESRD anche dopo correzione per altri parametri basali tra cui HbA1c, albuminuria, eGFR e gli stessi livelli di TNF- α (HR 4.7; 95% CI, 1.3-17.0). Il rischio di ESRD risultava infine più elevato nei pazienti che al controllo basale non mostravano proteinuria rispetto a coloro i cui valori erano già francamente patologici. Come spiegare una così forte associazione tra un biomarcatore e il peggioramento della funzione renale nel lungo termine?

La natura osservazionale dello studio non consente di rispondere a questa domanda e future indagini sperimentali sono probabilmente necessarie per chiarire l'esatto *background* biologico di tale relazione. L'ampio *gap* temporale (5-12 anni) che ha preceduto la manifestazione di ESRD escluderebbe a priori che gli elevati livelli di TNFRs rappresentino semplicemente un epifenomeno della severità del danno renale basale. Esistono evidenze sperimentali del fatto che elevate concentrazioni di TNFRs ricombinante siano in grado di promuovere l'apoptosi di colture cellulari renali (2), mentre modelli di topi *knock-out* per i geni di TNFR1 e TNFR2 sottoposti a insulto tubulo-interstiziale sviluppano con maggiore lentezza la classica risposta fibrotica (3). I TNFRs potrebbero quindi contribuire in maniera diretta alla genesi e/o alla progressione del danno renale come il colesterolo fa nei confronti dell'aterosclerosi. In alternativa, il danno renale potrebbe essere mediato indirettamente, magari dal "più celebre" ligando di tali recettori, TNF- α , molecola ben nota per le sue capacità di incrementare la permeabilità glomerulare all'albumina e di indurre la progressione delle lesioni diabetiche. Nel presente studio, tuttavia, il rischio di ESRD nei pazienti con elevati livelli basali di TNFR era indipendente dalle forti correlazioni osservate con i livelli di TNF- α . Il sistema TNF- α -TNFRs potrebbe costituire un bersaglio di nuove forme di terapia in soggetti diabetici normoalbuminurici mirate a rallentare o addirittura a prevenire il danno renale. Per esempio la pentossifillina, un potente riduttore dei livelli di TNF- α , è risultata capace di ridurre significativamente la progressione della nefropatia diabetica in piccoli studi pilota (4) e un *trial* randomizzato tuttora in corso (5) potrà fornirci ulteriori elementi sull'efficacia e sulla superiorità di questo nuovo approccio terapeutico rispetto alle terapie tradizionali.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 507-15.
2. Al-Lamki RS, Wang J, Vandenabeele P, et al. TNFR1- and TNFR2-mediated signalling pathways in human kidney are cell type-specific and differentially contribute to renal injury. *FASEB J* 2005; 19: 1637-45.
3. Guo G, Morrissey J, McCracken R, et al. Role of TNFR1 and TNFR2 receptors in tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am J Physiol* 1999; 277: F766-72.
4. Shan D, Wu HM, Yuan QY, et al. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD006800.
5. Navarro-González JF, Muros M, Mora-Fernández C, et al. Pentoxifylline for renoprotection in diabetic nephropathy: the PREDIAN study. Rationale and basal results. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 314-9.