

LA RISONANZA MAGNETICA PER VALUTARE I DEPOSITI DI COMPLEMENTO: SI APRE UNA NUOVA ERA NELLA DIAGNOSTICA DELLE PATOLOGIE GLOMERULARI?



Dr. Giuseppe Castellano

Nefrologia, Dipartimento Emergenze e Trapianto d'Organo
Policlinico

Bari

e-mail: g.castellano@nephro.uniba.it

Il Complemento è tradizionalmente considerato uno dei primi sistemi nella linea di difesa contro le intrusioni microbiche, molto più rapido rispetto ai tempi di attivazione della risposta immunitaria adattativa linfocitaria. Oggi sappiamo che le funzioni fisiologiche del Complemento vanno ben oltre la semplice eliminazione dell'agente patogeno (1). Le proteine del Complemento partecipano infatti alla regolazione di diversi processi quali la maturazione delle sinapsi neuronali, l'angiogenesi, la mobilitazione di cellule progenitrici staminali ematopoietiche e il metabolismo dei lipidi. Accanto a queste funzioni fisiologiche,

diversi studi hanno però dimostrato come la sua dis-regolazione possa determinare importanti danni a livello vascolare, parenchimale ed eritrocitario; di esempio sono i danni in corso di alcune glomerulonefriti, nel rigetto d'organo umorale e nel danno da ischemia/riperfusion. L'innesco di questa cascata proteolitica può avvenire principalmente attraverso tre vie: la via classica, la via alterna e la via delle lectine; tuttavia, una prima e importante convergenza di queste tre vie avviene a livello del C3 (1). Sargsyan et al. (2) hanno recentemente studiato la possibilità di seguire l'attivazione del Complemento *in vivo* mediante monitoraggio dei depositi glomerulari di C3, ricercando metodiche diagnostiche alternative alla biopsia renale.

I ricercatori hanno utilizzato un modello murino di nefrite lupica (topi MLR/lpr), caratterizzato dal progressivo sviluppo di nefrite con depositi glomerulari di immunocomplessi e C3, molto simile alla controparte umana. In questo modello sperimentale, i ricercatori hanno realizzato micro particelle SPIO (*Superparamagnetic iron oxide*, 60-150 nm di diametro) come mezzi di contrasto, coniugate a una porzione del recettore del Complemento CR2, capace di legare i frammenti i C3b/C3d depositati a livello tissutale.

I ricercatori hanno quindi condotto una prima analisi di controllo con metodiche di immunofluorescenza sui topi con nefrite lupica, dimostrando un progressivo incremento dei depositi glomerulari di C3 dall'8a alla 22a settimana. Questi depositi di C3 si correlavano con la progressione della nefrite lupica ed erano età-dipendente. In parallelo, topi MLR/lpr erano anche monitorati con metodiche non invasive mediante visualizzazione dei depositi di C3 con risonanza magnetica. Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, gli Autori dimostravano la presenza di un segnale specifico a livello renale, indicativo di depositi del Complemento in reni affetti da nefrite lupica; lo stesso segnale non era visualizzabile su un altro distretto corporeo quale, per esempio, il muscolo scheletrico degli stessi animali affetti.

Rispetto ad animali controllo che non sviluppavano nefrite lupica, gli Autori evidenziavano la maggiore captazione del tracciante nei topi con nefrite lupica, dimostrando quindi la netta capacità del mezzo di contrasto di discriminare tra un rene con depositi di Complemento e un rene sano.

Gli Autori concludevano indicando in questo approccio un possibile nuovo metodo per monitorare in futuro l'insorgenza e la progressione della nefrite lupica, l'attività della malattia e la risposta alla terapia, con probabili vantaggi rispetto ai biomarcatori a oggi disponibili. Sempre secondo gli Autori, questo approccio dovrebbe rendere inutile nel prossimo futuro la biopsia renale. Nonostante il grande interesse rivestito da questo nuovo metodo per lo studio dell'attivazione del Complemento *in vivo*, il lavoro del gruppo di Sargsyan presenta notevoli limitazioni. Il dato più significativo è la mancanza di una reale correlazione tra i depositi di C3 rilevati con immunofluorescenza e la quantizzazione del segnale radiologico. Quest'ultimo approccio, infatti, non riusciva a dimostrare un progressivo aumento dei depositi di C3 glomerulari, poco presenti nel corso delle prime settimane e significativamente aumentati negli stadi avanzati di nefrite lupica. Al contrario, questa differenza era ben evidenziabile con lo studio istologico.

Anche con le sue limitazioni, il lavoro del gruppo di Sargsyan apre una nuova via su quello che potrebbe essere un possibile strumento di monitoraggio *in vivo* delle malattie renali Complemento-mediate, con potenziali applicazioni sia in campo nefrologico che in quello trapiantologico.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11: 785-97.
2. Sargsyan SA, Serkova NJ, Renner B, et al. Detection of glomerular complement C3 fragments by magnetic resonance imaging in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 2012; 81: 152-9.