

# PREDIRE IL FUTURO DEL RENE TRAPIANTATO: LA SFIDA CONTINUA... GRAZIE ALLO SVILUPPO DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE



## Dr. Gianluigi Zaza

Sezione di Nefrologia  
Dipartimento di Medicina  
Università degli Studi di Verona  
Verona  
e-mail: gianluigi.zaza@univr.it

Le nuove tecnologie "high-throughput" (genomica, proteomica) e la "biologia sistematica" hanno permesso di migliorare la comprensione della biologia del trapianto renale e di selezionare nuovi *biomarker* predittivi del danno d'organo acuto e cronico (1, 2). Queste stesse tecnologie, permetteranno per i trapianti la cosiddetta "medicina personalizzata" (3), con la quale sarà forse possibile, sulla base di semplici *test* molecolari, individualizzare il trattamento immunosoppressivo minimizzando le problematiche a breve termine (rigetto acuto, infezioni), allungando la sopravvivenza dell'organo tra-

piantato e riducendo significativamente le comorbidità associate (4).

Naesens et al. (5), utilizzando tecniche innovative di trascrittomiche (*microarray*), effettuate impiegando RNA estratto da preparati istologici ottenuti da agobiopsie del rene trapiantato, hanno studiato, in una larga coorte di pazienti pediatrici e adolescenti (n=67), il *network* biologico alla base dello sviluppo/progressione del danno renale cronico (fibrosi interstiziale e atrofia tubulare). Per ridurre le variabili confondenti, la scelta dei pazienti utilizzati nello studio è stata estremamente accurata (sono stati esclusi tutti i soggetti con pregressa diagnosi di DGF, infezioni, recidiva di patologia glomerulare o inspiegabile progressione del danno renale) e lo studio è stato suddiviso in 4 sottoprogetti. Dopo una raffinata e complessa analisi statistica, gli Autori hanno individuato una serie di *pattern* genici significativamente predittivi del danno cronico del graft. In particolare, nel sottoprogetto 1 (caso-controllo), che coinvolgeva 48 pazienti sottoposti a biopsie protocollari, gli Autori identificavano 864 geni in grado di differenziare i soggetti con un alto indice di danno renale cronico (CADI score) da quelli con basso CADI score. Un gran numero dei geni iperespressi nei pazienti con elevato CADI score (n=397 geni) codificava per elementi biologici coinvolti nella proliferazione T e B cellulare (*JAK3*, *BCL2*, *MYB*), nell'attivazione delle *natural killer* (NK) (*ITK*, *TGFBR2*) e dei mastociti (*FCGR2B*, *FYB*, *LCP2*) e nella migrazione dei granulociti (*CCL5*, *ITGAL*, *ITGB2*) e delle cellule dendritiche (DC) (*IL13RA*, *CD44*). Nel sottoprogetto 2 (72 biopsie protocollari effettuate in 24 pazienti al momento del trapianto, dopo 6 e 24 mesi), 601 geni erano in grado di individuare, prima della manifestazione del danno istologico o clinico, i pazienti che successivamente sviluppavano il danno cronico (*progressor*). Tra i geni selezionati, molti erano coinvolti nella risposta immune adattativa e innata. Anche nel sottoprogetto 3 (24 biopsie protocollari eseguite 6 mesi dopo il trapianto) si identificavano geni della risposta immune in grado di discriminare pazienti *progressor* da quelli non-*progressor*. Infine, nel sottoprogetto 4, in cui si confrontava il *pattern* genomico ottenuto da biopsie di pazienti con danno renale cronico (n=48) con quello di soggetti con rigetto acuto mediato da cellule T (n=24), si notava il coinvolgimento comune di un certo numero di geni dell'immunità. Quest'ultimo interessante risultato rivelava un possibile meccanismo patogenetico comune ai due eventi.

Il lavoro, molto interessante dal punto di vista metodologico e innovativo nei risultati, presenta limiti interpretativi legati alla complessità progettuale e alla macchinosa analisi statistica. Inoltre, presenta *bias* legati alla selezione dei pazienti (poco rappresentativi della reale popolazione di pazienti trapiantati) e all'assenza di uno studio funzionale in grado di validare biologicamente i risultati ottenuti. Tuttavia questo report dimostra chiaramente la complessità dei processi biologici coinvolti nel trapianto renale, mettendo in risalto, in particolare, il ruolo della disregolazione immunologica nella genesi della progressione del danno renale cronico. In aggiunta, sottolinea le limitazioni delle attuali tecniche diagnostiche/istologiche e le potenzialità delle nuove metodologie biomolecolari come strumenti in grado di selezionare *biomarker* non invasivi che potrebbero aiutare a individuare, in una fase precoce sub-clinica, i pazienti con alta probabilità di sviluppare un danno d'organo e ad attuare in maniera precoce interventi terapeutici. Infine, è da sottolineare che, essendo i dati *microarray* utilizzati nello studio di dominio pubblico, altri gruppi potrebbero usufruire liberamente di questo prezioso bagaglio informativo.

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

## BIBLIOGRAFIA

1. Mueller TF, Einecke G, Reeve J, et al. Microarray analysis of rejection in human kidney transplants using pathogenesis-based transcript sets. *Am J Transplant* 2007; 7: 2712-22.
2. Akalin E, O'Connell PJ. Genomics of chronic allograft injury. *Kidney Int Suppl* 2010; (119): S33-7.
3. Lampreabe I, Gainza de los Rios FJ, Arrieta Gutiérrez A, et al. Toward personalized medicine in renal transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 2864-7.
4. Zaza G, Granata S, Sallustio F, et al. Pharmacogenomics: a new paradigm to personalize treatments in nephrology patients. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 268-80.
5. Naesens M, Khatri P, Li L, et al. Progressive histological damage in renal allografts is associated with expression of innate and adaptive immunity genes. *Kidney Int* 2011; 80: 1364-76.