

## RESTARE IMMATURI: IL PRIMO PASSO PER TOLLERARE?



### Dr. Fabrizio Grosjean

U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo  
27100 Pavia  
✉ e-mail: fabrizio\_cocis@libero.it

Il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi del danno da ischemia-riperfusion è ormai provato da numerosi studi clinici e sperimentali. Accanto all'importanza della componente immunitaria adattativa, che vede come principali mediatori i linfociti T, un numero sempre maggiore di evidenze sperimentali attribuisce all'immunità innata, ed in particolare alle cellule detritiche (DC) residenti nel rene, un ruolo cardine nelle fasi precoci del danno. Le DC originano da progenitori del midollo osseo e attraverso la circolazione sistemica raggiungono gli organi non linfoidi dove risiedono come DC immature. Queste sono cellule presentanti l'antigene (APC) caratterizzate dalla capacità di fagocitare l'antigene, di processarlo e, in concomitanza di appropriati stimoli infiammatori (come avviene nel danno da ischemia-riperfusion), di subire un processo di maturazione nel corso del quale modificano il loro fenotipo, aumentando l'espressione di molecole costimolatorie e recettori MHC di classe II che esprimono l'antigene processato. Acquistano inoltre la capacità di migrare verso gli organi linfoidi periferici dove inducono l'espansione clonale dei linfociti T, stimolandone la risposta T *helper* 1 mediata e rendendoli refrattari all'azione dei linfociti T reg ed in ultima analisi di indirizzare la risposta immunitaria acquisita verso l'organo da cui provengono. Al contrario le DC immature inducono espansione e differenziazione dei linfociti T reg (1). Un recente ed interessante lavoro di Rama et al (2), ha identificato nella rapamicina, uno dei più promettenti farmaci immunoppressori utilizzato negli ultimi anni in ambito trapiantologico, una molecola in grado di interferire nel processo maturativo delle DC indotto dall'ipossia e nell'azione immunostimolante delle DC stesse. Gli Autori hanno incubato DC immature utilizzando una camera a bassa concentrazione di ossigeno (0.5%). L'ipossia (che riproduce *in vitro* il danno da ischemia) induce la differenziazione delle DC immature con un effetto paragonabile alla stimolazione allogenica. Le DC sottoposte ad ipossia esprimevano il fattore di trascrizione inducibile dall'ipossia  $1\alpha$  (hypoxia inducible factor- $1\alpha$ , HIF- $1\alpha$ ) e i prodotti dei geni la cui espressione è indotta da HIF- $1\alpha$  stesso (VEGF e GLUT-1). La rapamicina, in maniera dose dipendente (verosimilmente mediante l'azione inibitoria su mTOR), non solo interferiva con la differenziazione delle cellule dendritiche riducendo l'espressione di HIF- $1\alpha$ , di VEGF e GLUT1, ma era anche in grado di neutralizzare la capacità delle DC sottoposte ad ipossia di stimolare la proliferazione di linfociti CD3. Quest'ultimo effetto era ottenuto incubando CD3 con cellule dendritiche precedentemente trattate con rapamicina e quindi non era legato all'effetto antiproliferativo stesso della rapamicina sui linfociti. Infine, utilizzando un modello *in vivo* di ischemia-riperfusion renale, Rama et al. (2), hanno dimostrato che la rapamicina riduceva la differenziazione delle DC verso il fenotipo maturo. Questo lavoro dimostra che l'ipossia ha un ruolo centrale nel danno da ischemia-riperfusion perché induce la differenziazione delle cellule dendritiche con produzione di fattori proinfiammatori e proliferazione di linfociti. Questi effetti dell'ipossia sono in larga parte annullati dal trattamento con rapamicina che previene la differenziazione in senso maturativo delle DC. Questi risultati non solo confermano la bontà della rapamicina nella profilassi del rigetto nei trapianti di organo solido, ma suggeriscono che oltre all'attività immunosoppressiva conosciuta la rapamicina potrebbe, favorendo il mantenimento di un subset di DC immature nell'organo trapiantato, favorire la tolleranza per l'azione delle DC immature sui linfociti T reg.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Boros P, Bromberg JS. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplan* 2006; 6: 652-8.
2. Rama I, Bruene B, Torras J, et al. Hypoxia stimulus: An adaptive immune response during dendritic cell maturation. *Kidney Int* 2008; 73: 816-25. *Epub* 2008 Jan 23.