

UROTENSINA II E MALATTIE RENALI: RUOLO PROTETTIVO O CAUSALE?



Dr.ssa Belinda Spoto

CNR-IBIM

Epidemiologia Clinica del Rischio

Cardiovascolare nelle Nefropatie

Croniche & Unità Operativa di Nefrologia,

Dialisi e Trapianto

Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli"

89100 Reggio Calabria

✉ e-mail: belinda.spoto@tin.it

Urotensina II (UTS) è un undecapeptide ciclico, ben conservato lungo la scala evolutiva ed espresso nei tessuti umani incluso il rene. La sua forma matura deriva da due peptidi precursori, prepro-peptidi, che per proteolisi generano la forma attiva che opera legando il recettore specifico,

GPR14 (*G-protein-coupled receptor*), espresso in numerosi tessuti periferici.

Nonostante la notevole varietà di effetti biologici UTS è soprattutto un ormone/autocoide coinvolto nella regolazione del sistema cardiovascolare (CV). UTS è, infatti, considerata il più potente vasocostrittore conosciuto. Evidenze sperimentali supportano l'ipotesi che UTS induca una vasocostrizione calcio-dipendente che utilizza IP3/DAG come secondo messaggero. Tuttavia UTS provoca una marcata vasodilatazione endotelio-dipendente dei vasi polmonari e mesenterici umani (1). L'azione di questo peptide è pertanto molto più complessa di quanto inizialmente ipotizzato.

La potenziale influenza di UTS sulla funzione renale ha ricevuto sinora scarsa considerazione. Studi realizzati sui pesci mostrano come UTS contribuisca al mantenimento del bilancio idrosalino. La passera di mare (*Platichthys flesus*), un pesce in grado di vivere in ambienti a differente osmolarità, quando trasferita dal mare all'acqua dolce mostra una rapida caduta nei livelli circolanti di UTS che ritorna ai valori precedenti soltanto dopo che il pesce si è equilibrato osmoticamente al nuovo ambiente. Questo suggerisce che UTS contribuisca alla sopravvivenza in ambienti ipertonici promuovendo la ritenzione idrica. UTS regola inoltre il trasporto transepiteliale del sodio. UTS influenza il trasporto ionico e l'omeostasi dei fluidi corporei nei teleostei, azioni probabilmente presenti anche nei mammiferi. Nell'uomo, la concentrazione urinaria maggiore di quella plasmatica indica una sintesi renale. UTS è prevalentemente prodotta dal parenchima midollare e, in particolare, dalle cellule endoteliali e muscolari lisce e dalle cellule del tubulo distale e del dotto collettore. Gli effetti di UTS sul rene sono ancora poco studiati e gli effetti riportati variano a seconda dei modelli sperimentali. Gli antagonisti selettivi sono molto utili allo studio dei suoi effetti sul rene. Nel ratto normale, la somministrazione continua di urantide, un antagonista di UTS, aumenta il GFR, la diuresi e l'escrezione sodica (2). Poiché il recettore di UTS risulta espresso nel tubulo distale, sembra verosimile che essa eserciti un effetto diretto sul tubulo renale, come già osservato nei pesci. Non ci sono dati sull'uomo, dove anche un secondo antagonista, il "palosuran", non ha avuto gli effetti sperati. La sua somministrazione in ratti con diabete di tipo 1 farmacologicamente indotto migliora la sopravvivenza e rallenta la progressione della malattia renale. Tuttavia, in pazienti con nefropatia diabetica, i risultati poco promettenti hanno scoraggiato lo sviluppo clinico ulteriore del farmaco.

È stato suggerito che UTS possa essere implicata, come tossina cardiovascolare, nella patogenesi dell'aumentato rischio di mortalità cardiovascolare dei pazienti uremici. Pazienti con glomerulonefrite, glomerulosclerosi focale o nefropatia diabetica mostrano concentrazioni plasmatiche di UTS doppie rispetto ai soggetti sani. Allo stesso modo, elevate concentrazioni di UTS circolante si osservano anche nell'insufficienza renale terminale dove, però, i livelli circolanti di questo peptide risultano inversamente correlati alla norepinefrina e al neuro-peptide Y (due noti ormoni che si attivano in condizione di stress CV) (3) e all'ADMA (l'inibitore endogeno della sintesi di ossido nitrico) (4) suggerendo che elevati livelli plasmatici di UTS nell'uremia possano riflettere una risposta adattiva dell'organismo finalizzata a mitigare il rischio CV associato all'iperattività simpatica e all'inibizione di NO. Questa ipotesi è supportata dai risultati di uno studio di coorte in cui elevati livelli circolanti di UTS predicono una riduzione degli *outcomes* CV nei pazienti in dialisi e una maggiore sopravvivenza nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) di grado moderato-severo (4). Infine, l'osservazione che UTS si correla inversamente al *brain natriuretic peptide* (un indicatore biochimico di massa e funzione ventricolare sinistra) (3) e direttamente alla frazione di eiezione (5) indica che elevati livelli plasmatici di questo peptide si associano a protezione CV nell'uremia. L'azione di contro-regolazione che l'UTS svolge sull'attività simpatica e sull'inibizione dell'NO, può spiegare perché i pazienti con UTS più elevata hanno una funzione contrattile del ventricolo sinistro relativamente più conservata.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H925-8.
2. Song W, Abdel-Razik AE, Lu W, et al. Urotensin II and renal function in rat. *Kidney Int* 2006; 69: 1360-8.
3. Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zoccali C. Urotensin II and biomarkers of endothelial activation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Am J Hypertens* 2006; 19: 505-10.
4. Ravani P, Tripepi G, Pecchini P, Mallamaci F, Malberti F, Zoccali C. Urotensin II is an inverse predictor of death and fatal cardiovascular events in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 73: 95-101.
5. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Urotensin II and cardiomyopathy in end-stage renal disease. *Hypertension* 2008; 51: 326-33.