

COSMC: IL "TRAGHETTATORE" VERSO LA CONOSCENZA DELLA NEFROPATIA DA IgA?



Dr. P. Manuel Ferraro

Nefrologia e Dialisi
 Complesso Integrato Columbus
 Università Cattolica del Sacro Cuore
 Roma
 ✉ e-mail: manuel.ferraro@tiscali.it

La Nefropatia da IgA (IgAN) è la glomerulonefrite primitiva più frequente nell'adulto. Il meccanismo patogenetico alla base di IgAN è peculiare e per molti aspetti sconosciuto. Le immunoglobuline A1 (IgA₁) dei soggetti normali presentano una regione cerniera nella quale i residui serinici vengono O-glicati da specifici enzimi come la core-1 beta-3 galattosiltransferasi-1 (C1GALT1), mentre quelle dei soggetti affetti da IgAN risultano scarsamente galattosilate. Allen (1) ha dimostrato una ridotta attività dell'enzima C1GALT1 nei linfociti

B circolanti dei soggetti con IgAN. In questo lavoro la regione cerniera degalattosilata di IgA₁ veniva cimentata con un citolisato ottenuto da linfociti B di pazienti con IgAN, che mostravano una attività di regalattosilazione significativamente inferiore rispetto ai controlli. Non veniva riportato se la ridotta attività enzimatica fosse legata ad una mutazione o alla presenza di un inibitore.

Per l'attività enzimatica di C1GALT1 è necessaria una molecola chaperone, denominata Cosmc (core-1 beta-3 galactosyltransferase-1 specific molecular chaperone) (2). Questa proteina avrebbe un ruolo nel *folding* e nella stabilizzazione post-trascrizionale di C1GALT1; anomalie di Cosmc sono implicate in patologie da alterata O-glicosilazione come la sindrome Tn ed alcune forme neoplastiche.

Nel 2005 Qin (3) ha studiato in *real-time* RT-PCR i livelli di espressione genica di C1GALT1 e Cosmc in 41 pazienti con IgAN e 47 controlli e li ha correlati con grado di galattosilazione delle IgA₁ e caratteristiche cliniche. Il lavoro ha mostrato che nei soggetti con IgAN l'espressione genica di C1GALT1 è comparabile ai controlli, mentre quella di Cosmc è significativamente più bassa (il 23% dei valori di controllo) e correla in maniera negativa con il grado di galattosilazione delle IgA₁ ($r = -0.24$) e con la proteinuria ($r = -0.378$).

Al dubbio se l'anomalia di Cosmc nell'IgAN provenga da un danno genomico o post-genomico rispondono due lavori recenti. Nel primo, condotto su 65 soggetti Cinesi con IgAN comparati con 44 controlli, oltre ad essere studiati i livelli di espressione genica di Cosmc, ne è stato anche sequenziato il DNA genomico alla ricerca di mutazioni (4). Sono stati riscontrati 4 SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), di cui 2 missense (P208L, S248T) e 2 silenti, in altrettanti soggetti con IgAN; il livello di espressione genica in questi pazienti non era comunque differente rispetto agli IgAN che presentavano il gene *wild-type* per il chaperone. Anche in questo studio l'espressione di Cosmc era significativamente più bassa nei soggetti con IgAN, ma tornava a livelli sovrapponibili ai controlli dopo aggiunta in coltura di RPMI per la rimozione del plasma, a provare la natura post-genomica dell'anomalia e la presenza di un fattore circolante di inibizione; questo recupero non si verificava dopo trattamento dei linfociti B con lipopolisaccaride (LPS), componente dei batteri Gram-negativi potenzialmente implicato negli episodi infettivi che scatenano le riattivazioni di malattia nell'IgAN. Gli Autori concludevano ipotizzando un'azione di metilazione sul gene di Cosmc con conseguente blocco della trascrizione, ridotta attività della C1GALT1 e ipogalattosilazione delle IgA₁.

Il secondo lavoro, condotto su una popolazione Europea, ha ricercato anomalie sulla sequenza genica di Cosmc in 33 soggetti con IgAN sporadica e 6 con IgAN familiare: l'esigua variabilità riscontrata è stata dagli Autori stessi correlata alla metodica piuttosto che ad una mutazione causante malattia (5).

Quello proposto non è, verosimilmente, l'unico meccanismo patogenetico dell'IgAN (come dimostrano lavori in cui i livelli di espressione di Cosmc in soggetti con IgAN non sono dissimili dai controlli). Se comunque alla base dell'alterata espressione di Cosmc vi fosse una ipermetilazione provocata da LPS, sostanze in grado di inibire la metilazione del DNA, che già si sono rivelate capaci di riattivare la trascrizione genica di Cosmc nella sindrome Tn, potrebbero avere un ruolo terapeutico nell'IgAN, così come le recenti molecole monoclonali anti-LPS attualmente in sperimentazione.

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

BIBLIOGRAFIA

- Allen AC, Topham PS, Harper SJ, Feehally J. Leucocyte beta 1,3 galactosyltransferase activity in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 701-6.
- Ju T, Cummings RD. A unique molecular chaperone Cosmc required for activity of the mammalian core 1 beta 3-galactosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 16613-8. Epub 2002 Dec 3.
- Qin W, Zhou Q, Yang LC, et al. Peripheral B lymphocyte beta 1,3-galactosyltransferase and chaperone expression in immunoglobulin A nephropathy. *J Intern Med* 2005; 258: 467-77.
- Qin W, Zhong X, Fan JM, Zhang YJ, Liu XR, Ma XY. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1608-14. Epub 2008 Jan 17.
- Malycha F, Eggermann T, Hristov M, et al. No evidence for a role of cosmc-chaperone mutations in European IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 321-4. Epub 2008 Oct 7.