

AGONISTI PPARs: ELISIR DELL'ETERNA GIOVINEZZA (RENALE)?



Dr. Fabrizio Grosjean

Div. of Experimental Diabetes and Aging
Mount Sinai Medical School
New York
✉ e-mail: fabrizio.grosjean@gmail.com

Nei paesi sviluppati l'aumento della popolazione geriatrica legato ai progressi in campo medico ha assunto notevoli implicazioni in campo sanitario, sociale ed economico. Di grande peso in tal senso è il conseguente aumento delle patologie renali correlate all'invecchiamento. Nell'anziano il rene non è solo il bersaglio di patologie sistemiche (diabete di tipo II, amiloidosi, ipertensione), ma è soggetto ad alterazioni morfologiche e funzionali legate all'invecchiamento stesso. Il rene anziano infatti accanto ad un'accentuata glomerulosclerosi, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale e fibrosi intinale delle arterie interlobulari (1) presenta una ridotta riserva funzionale (2). Da quando Ismann e Green nel 1990 identificarono per la prima volta composti in grado di legare i "peroxisome proliferator-activated receptors" (PPARs), un gran numero di evidenze hanno dimostrato il ruolo dei PPARs non solo nella regolazione trascrizionale di vie metaboliche fondamentali, come quella dei lipidi o della sensibilità all'insulina, ma anche in processi coinvolti nell'aterosclerosi e nell'infiammazione ed un sempre maggiore numero di evidenze ne attribuiscono un ruolo nella nefroprotezione. Tali recettori, infatti, ed in particolare l'isotipo γ , sono espressi anche a livello renale (cellule mesangiali, podociti, cellule tubulari prossimali e cellule del dotto collettore). La classe dei tiazolidinedioni (TZDs), agonisti dei PPAR γ di largo impiego nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per l'azione ipoglicemizzante, ha suscitato notevole interesse per gli effetti antiproteinurico, antinfiammatorio ed antifibrotico a livello renale indipendenti dall'azione ipoglicemizzante (3). Un recente lavoro di Yang et al. (4) ha dimostrato come questa classe di farmaci, ed in particolare il pioglitazone, eserciti un ruolo protettivo nel danno renale causato dall'invecchiamento nel ratto. Per lo studio gli Autori hanno utilizzato ratti anziani Sprague-Dawley di 18 mesi d'età e hanno osservato che il trattamento con pioglitazone non solo riduceva la proteinuria e migliorava la velocità di filtrazione glomerulare ma riduceva anche la glomerulosclerosi, la fibrosi tubulo interstiziale, così come l'infiltrato infiammatorio costituito da macrofagi ed il numero di cellule senescenti, valutate per la positività alla β -galattosidasi. Il pioglitazone, oltre che ad aumentare prevedibilmente l'attività dei PPAR γ , era in grado di aumentarne l'espressione a livello renale. Accanto ad una minor fosforilazione di Smad2, essenziale nell'azione profibrotica esercitata dal TGF- β , il trattamento induceva un'aumentata espressione di Klotho, molecola anti-invecchiamento, in grado di contrastare lo stress ossidativo e gli effetti mediati dall'interazione insulina/IGF-1. Il pioglitazone era inoltre in grado di ridurre sia lo stress ossidativo sistemico, valutato mediante il dosaggio di isoprostano urinario, sia la presenza di 4-hydroxy-2-nonenal marker di ossidazione lipidica, sul tessuto renale. Tale effetto era verosimilmente correlato all'aumentata espressione di Cu/Zn superossido dismutasi e alla riduzione di NADH ossidasi, NOX2 e NOX4, enzimi coinvolti rispettivamente nell'eliminazione e nella produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Infine il pioglitazone interferiva con meccanismi implicati nella produzione mitocondriale di ROS, infatti il trattamento non solo riduceva la delezione del DNA mitocondriale renale ma anche la fosforilazione di p66, quest'ultima verosimilmente mediata dalla ridotta espressione di proteina chinasi c- β 2. Sebbene la riduzione dei valori di glicemia, seppure solo lievemente elevati nei ratti non trattati, ed il miglioramento del profilo lipidico, possano aver esercitato un ruolo nel migliorare il danno renale, il lavoro di Yang (4) conferma le aspettative riguardo l'impiego dei TZD nelle patologie renali non correlate al diabete e apre ulteriori prospettive di studio delle pathways coinvolte nell'azione di tale classe di farmaci nei confronti del danno mitocondriale ed dello stress ossidativo.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int* 2008; 74: 710-20.
2. Esposito C, Plati A, Mazzullo T, et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol* 2007; 20 (5): 617-25.
3. Mao Z, Ong ACM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist in kidney disease-future promise, present fears. *Nephron Clin Pract* 2009; 112: 230-41.
4. Yang HC, Deleuze S, Zuo Y, Potthoff SA, Ma LJ, Fogo AB. The PPAR γ agonist pioglitazone ameliorates aging-related progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2380-8. *Epub* 2009 Oct 1.