

BLOCCARE IL COMPLEMENTO PUÒ CONTRASTARE LA FIBROSI PERITONEALE?



Dr.ssa Vittoria Esposito

Div. of Experimental Diabetes and Aging
Mount Sinai Medical School
New York

✉ e-mail: vittoriaesposito@libero.it

È noto che episodi recidivanti di peritonite possono esitare nella degenerazione in senso fibrotico della membrana peritoneale fino alla peritonite sclerosante (1). Le peritoniti fungine in particolare si associano ad una prognosi peggiore rispetto a quelle batteriche, con un rischio più elevato di evolvere verso la peritonite sclerosante. I meccanismi determinanti la fibrosi sono molteplici e non ancora completamente conosciuti. Studi condotti negli ultimi anni hanno messo in luce il ruolo determinante di fattori quali TGF- β e metalloproteasi nel turnover della matrice extracellulare ed in ultima istanza

nella fibrosi peritoneale (2). Recentemente numerosi studi hanno evidenziato i benefici del trattamento con farmaci bloccanti il complemento in corso di patologie infiammatorie. Una attivazione non controllata del sistema del complemento può infatti determinare localmente un grave sovvertimento dell'architettura tissutale. Negli ultimi anni è stata dimostrata a livello peritoneale la produzione locale di fattori del complemento ed il loro potenziale ruolo nella difesa contro i microrganismi presenti nella cavità peritoneale (3, 4). Nonostante l'associazione tra peritonite e sclerosi peritoneale con infiammazione e attivazione del sistema del complemento sia nota, ad oggi non è stata ancora chiaramente dimostrata una correlazione tra l'attivazione del complemento e le peritoniti. Mizuno et al. (5) hanno recentemente indagato il ruolo dell'attivazione del sistema del complemento nella patogenesi della fibrosi peritoneale. Mediante *scraping* peritoneale e successiva iniezione intraperitoneale di zymosan (un componente della parete cellulare dei lieviti) o LPS, gli Autori hanno realizzato nel ratto un modello di peritonite, di natura rispettivamente fungina o batterica. Dal lavoro emerge come il trattamento con zymosan in maniera dose dipendente induce alterazioni peritoneali più severe rispetto al gruppo controllo, sottoposto al solo *scraping* peritoneale, e al gruppo trattato con LPS, in accordo pertanto con i dati clinici relativi ad un peggiore *outcome* delle peritoniti fungine. Per supportare questo dato gli Autori hanno condotto su sezioni di peritoneo una studio istologico valutando la presenza di aree di neoangiogenesi, fibrosi sub peritoneale e infiltrato infiammatorio. Dopo aver valutato la presenza e la distribuzione peritoneale di frazioni del complemento gli Autori hanno prodotto l'inibizione sistemica e locale dell'attività del complemento mediante l'iniezione e.v. di CVF (*cobra venom factor*) o i.p. di Crrylg o sCR1 (*soluble complement receptor 1*) e successivamente sottoposto i ratti a *scraping* peritoneale e a trattamento con LPS o zymosan. I risultati ottenuti hanno mostrato, particolarmente nei topi con inibizione locale del sistema del complemento, una drammatica riduzione delle alterazioni peritoneali indotte da zymosan, associata ad una significativa riduzione della positività per C3b e MAC a livello locale, a supportare quindi la tesi che l'induzione del danno peritoneale da parte dello zymosan dipende criticamente dall'attivazione del complemento a livello peritoneale.

I risultati di questo lavoro consentono di mettere in luce l'importanza del sistema del complemento nella patogenesi delle alterazioni peritoneali a seguito di peritonite fungina. Va sottolineato tuttavia che l'effetto antifibrotico evidenziato dallo studio viene indotto dalla soppressione dell'attività del sistema del complemento prima della induzione della peritonite. Questo rende lo studio meno interessante dal punto di vista delle implicazioni per la terapia della fibrosi peritoneale nell'uomo. Comunque l'evidenza della concreta riduzione della fibrosi peritoneale consente di mettere in luce nuove prospettive per la comprensione dei meccanismi coinvolti nella patogenesi della fibrosi e la ricerca di trattamenti efficaci nel contrastarla.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 4): S43-55.
2. Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233: 109-22.
3. Barbano G, Cappa F, Prigione I, et al. Peritoneal mesothelial cells produce complement factors and express CD59 that inhibits C5b-9-mediated cell lysis. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 253-7.
4. Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Regulation of complement C3 and C4 synthesis in human peritoneal mesothelial cells by peritoneal dialysis fluid. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 85-94.
5. Mizuno M, Ito Y, Hepburn N, et al. Zymosan, but not lipopolysaccharide, triggers severe and progressive peritoneal injury accompanied by complement activation in a rat peritonitis model. *J Immunol* 2009; 183: 1403-12. Epub 2009 Jun 24.