

ISCHEMIA-RIPERFUSIONE: IL PRANZO È SERVITO



Dr. Massimo Torreggiani

Sezione di Nefrologia

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica

Università degli Studi di Pavia

Pavia

✉ e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

Esistono diversi accorgimenti che le cellule del nostro organismo adottano per sopravvivere in condizioni ostili: questi vanno dall'apoptosi allo *shift* metabolico, alla produzione di chaperonine. Tra questi, un meccanismo poco conosciuto, soprattutto a livello renale, è l'autofagia. L'autofagia, a fianco dell'ubiquitinizzazione, consiste nella degradazione delle proteine citoplasmatiche ormai obsolete mediante invaginazione della membrana plasmatica e fusione dei profagosomi così formati con i lisosomi, le cui idro-

lasi degradano le proteine e gli organelli senescenti generando nuove molecole da riutilizzare per il metabolismo cellulare (1). Esistono diversi tipi di autofagia e sono diversi gli stimoli che possono innescare il processo (1). Pur essendo l'autofagia un processo fisiologico e comune a tutte le cellule, il suo ruolo nella patologia renale è controverso. Alcuni Autori sostengono che sia un meccanismo che media il danno tissutale (2), mentre altri ne hanno riconosciuto un ruolo protettivo in particolari condizioni come nel danno renale da inibitori delle calcineurine (3, 4). In un recente lavoro, apparso sull'*American Journal of Pathology*, Jiang et al. (5) hanno tentato di far luce sul ruolo dell'autofagia nel danno renale da ischemia-riperfusione (IR) *in vitro* ed *in vivo*.

Utilizzando cellule prossimali tubulari, sia immortalizzate che primarie, hanno verificato come l'ipossia inducesse effettivamente l'autofagia. Inoltre, l'autofagia precedeva e proteggeva dall'apoptosi le colture cellulari ipossiche mentre l'inibizione di alcune molecole chiave del processo autofagico aumentava il numero di cellule apoptotiche nelle stesse colture. Utilizzando un modello di IR *in vitro*, gli Autori hanno osservato che l'autofagia era preminente durante la fase riperfusiva del sistema mentre era trascurabile, se non addirittura assente, durante la fase ischemica del modello. Per confermare queste osservazioni e determinarne la rilevanza *in vivo*, Jiang et al. (5) hanno studiato l'autofagia a livello renale su un modello murino di IR. I reni sono stati sottoposti ad ischemia bilaterale per circa 30 minuti e successivamente riperfusi per diversi periodi di tempo prima di essere raccolti per le successive analisi. Le tecniche di *immunoblot* sul tessuto renale hanno dimostrato che il livello basale dei marcatori autofagici, determinati nei topi non sottoposti a ischemia renale usati come controllo, erano ridotti e permanevano ridotti alla fine dell'ischemia ma aumentavano rapidamente in maniera significativa in seguito alla ri-perfusione. Inoltre, la soppressione del processo autofagico, per mezzo di inibitori quali la clorochina o la 3-methyladenina, induceva un peggioramento del danno da IR come evidenziato dall'analisi istologica e dal numero di cellule apoptotiche per sezione biottica. Si osservava anche un significativo aumento dei valori di azoto ureico e creatinina sierica al di sopra dei controlli non trattati. In base a questi dati gli Autori hanno concluso che l'autofagia è un meccanismo di protezione durante il danno da IR.

Il lavoro è di sicuro interesse perchè aumenta le nostre conoscenze su un tipo di danno che svolge un ruolo critico nell'ambito della trapiantologia d'organo. Tuttavia non è scevro da critiche. L'autofagia è senza dubbio un processo molto interessante ma quanto può essere importante in termini quantitativi per modulare il danno d'organo? Inoltre come potremmo spiegare il fatto che le vescicole autofagiche si osservino solo nella fase riperfusiva? O ancora, quali sono le interazioni tra autofagia ed apoptosi? Che significato hanno i loro rapporti temporali? A lungo termine l'autofagismo è sempre associato ad un outcome funzionale migliore? La tavola è imbandita di possibilità, buon appetito.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Periyasamay-Thandavan S, Jiang M, Schoenlein P, Dong Z. Autophagy: molecular machinery, regulation, and implications for renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F244-56.
2. Suzuki C, Isaka Y, Takabatake Y, et al. Participation of autophagy in renal ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 368: 100-6.
3. Pallet N, Bouvier N, Legendre C, et al. Autophagy protects renal tubular cells against cyclosporine toxicity. *Autophagy* 2008; 4: 783-91.
4. Kimura A, Ishida Y, Wada T, et al. The absence of interleukin-6 enhanced arsenite-induced renal injury by promoting autophagy of tubular epithelial cells with aberrant extracellular signal-regulated kinase activation. *Am J Pathol* 2010; 176: 40-50.
5. Jiang M, Liu K, Luo J, Dong Z. Autophagy is a renoprotective mechanism during *in vitro* hypoxia and *in vivo* ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol* 2010; 176: 1181-92.