

I LIGANDI DI PPAR- γ : UN POSSIBILE RUOLO NELLA PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA CRONICA DEL TRAPIANTO?



Dr.ssa Nicoletta Serpieri

U.O. di Nefrologia

Fondazione IRCCS

Policlinico "San Matteo"

Pavia

✉ e-mail: nicoletta.serpieri@gmail.com

La nefropatia cronica del trapianto (*Chronic Allograft Nephropathy-CAN*) costituisce un'entità nosologica eterogenea e complessa, rappresentando a tutt'oggi la principale causa di perdita del trapianto renale nel lungo periodo. I fattori di rischio coinvolti nell'insorgenza di CAN sono molteplici: accanto a fattori immunologici già da tempo noti, come gli episodi di rigetto acuto (soprattutto se tardivi e in forma vascolare), sono annoverati fattori dipendenti dall'organo, come ad esempio l'età del donatore, e fattori dipendenti dal ricevente, come l'insorgenza di diabete mellito, gli episodi infettivi virali, l'iperlipemia, accanto ai più noti ef-

fetti legati all'impiego di inibitori delle calcineurine ed alla comparsa di ipertensione arteriosa (1). Dal punto di vista istopatologico, la CAN si caratterizza per la presenza di fibrosi interstiziale con atrofia tubulare, glomerulopatia e vasculopatia (con proliferazione delle cellule muscolari lisce). In effetti la revisione della classificazione di Banff effettuata nel 2007, ha proposto una modifica nella sua denominazione, ponendo l'accento sulla rilevanza del processo fibrotico nella sua determinazione. Allo stato attuale non risulta esistere una terapia specifica, efficace per il trattamento della CAN; vengono infatti adottati dei provvedimenti terapeutici volti a ritardarne l'insorgenza (in termini di correzione del rischio immunologico e di risparmio nell'utilizzo dell'inibitore delle calcineurine). Grande interesse è quindi riposto nella possibile individuazione di molecole in grado di rallentare i processi fibrotici alla base dell'insorgenza della CAN. Risultati interessanti in tal senso sembrano derivare dall'impiego di rosiglitazone, un PPAR- γ agonista. I tiazolidinedioni, come rosiglitazone, sono ligandi ad alta affinità per il recettore PPAR- γ , appartenente ad una famiglia di recettori nucleari, coinvolti nella regolazione della trascrizione genica. Grazie a questo meccanismo di azione, rosiglitazone condivide con le altre molecole della stessa famiglia molteplici attività biologiche: ha infatti capacità di inibire la sintesi e il rilascio di molteplici citochine/chemochine immunomodulatorie, modula il ciclo cellulare, la differenziazione e l'apoptosi; trova inoltre impiego terapeutico nel trattamento del diabete mellito tipo 2, mediante l'incremento della sensibilità all'insulina (2). Attraverso l'eterodimerizzazione di PPAR- γ attivato con un altro recettore della stessa famiglia (*Retinoid X Receptor*, abbinato a ligando specifico), si genera un complesso, che legandosi a specifiche sequenze di DNA, consente la regolazione di molteplici geni coinvolti in diversi processi; in questo modo i tiazolidinedioni possono esplicare azione di omeostasi del metabolismo lipidico e glucidico ed effetto anti-infiammatorio (3). In virtù di tali attività, è già stata documentata una possibile azione di rosiglitazone nel miglioramento dei danni correlati a rigetto acuto nel trapianto di cuore e di rene; anche in un diverso modello animale di ischemia/riperfusion (mediante clampaggio bilaterale dei vasi renali), rosiglitazone ha documentato efficacia nel ridurre l'infiltrazione di neutrofili ed in ultima analisi il danno tissutale (4). Sulla scorta di tali osservazioni, Kiss et al. (2), hanno studiato il ruolo di rosiglitazone in un modello murino di CAN. La valutazione dei dati istologici e funzionali ha documentato un'interessante capacità della molecola di migliorare il danno renale, in termini di riduzione dello score di fibrosi a carico di tutti i compartimenti tissutali, riduzione dell'infiltrazione cellulare, attenuazione all'indagine immunohistochimica dei *markers* di deposizione di matrice extracellulare, con miglioramento dei dati di funzione renale e di albuminuria (senza sostanziali modifiche dei valori di pressione arteriosa) rispetto ai controlli non trattati. Tali risultati sono peraltro esasperati dall'associazione di rosiglitazone con un ligando del recettore RXR (secondo il meccanismo sopra illustrato), che si traduce in una minore espressione di noti fattori pro fibrotici come TGF β . Accanto allo studio sull'animale, gli stessi Autori hanno infine condotto studi *in vitro* che hanno documentato risultati interessanti: rosiglitazone è in grado di interferire con il processo di presentazione dell'antigene (implicato nei meccanismi immunologici) e con la proliferazione e la migrazione di fibroblasti e macrofagi (meccanismi coinvolti nella fibrosi tissutale). Pur con delle limitazioni, legate ad esempio al tipo di modello animale impiegato (necrectomia monolaterale pre-trapianto e mancata somministrazione di immunosoppressori), nel complesso tali osservazioni risultano incoraggianti ed offrono interessanti spunti per un utilizzo alternativo di molecole già impiegate in ambito terapeutico. Proprio grazie a queste caratteristiche, rosiglitazone si offre allo studio nell'uomo, ad esempio nel trattamento del diabete metasteroideo, insorto nel post-trapianto

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

BIBLIOGRAFIA

1. Li C, Yang CW. The pathogenesis and treatment of chronic allograft nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 513-9.
2. Kiss E, Popovic ZV, Bedke J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma can inhibit chronic renal allograft damage. *Am J Pathol* 2010; 176: 2150-62.
3. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* 2001; 7: 48-52.
4. Sivarajah A, Chatterjee PK, Patel NS, et al. Agonists of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma reduce renal ischemia/reperfusion injury. *Am J Nephrol* 2003; 23: 267-76.