

FOSFODIESTERASI. I "SIGNORI DELL'ANELLO" INCONTRANO LA NEFROPATIA DA IGA



Dr. Pietro Manuel Ferraro

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

Importanti processi cellulari vengono controllati da stimolazione o inibizione di sistemi di trasduzione del segnale. Tra questi, un ruolo primario è rivestito dal sistema dei nucleotidi ciclici, cAMP e cGMP. L'attivazione di una determinata famiglia di recettori di membrana, *G-protein coupled receptors* (GPCR), porta all'aumento dell'attività dell'enzima adenilato-ciclastasi e dei livelli intracellulari di cAMP, mentre l'attivazione della forma associata a recettore o della forma citosolica della guanilato-ciclastasi induce un aumento

dei livelli di cGMP. A loro volta i nucleotidi ciclici presentano una serie di effettori tra cui le protein-chinasi A (PKA) e G (PKG). La fosforilazione selettiva di substrati differenti consente a questo sistema di trasduzione di regolare funzioni cellulari diverse tra loro: tale fenomeno, conosciuto come compartimentalizzazione funzionale del *signaling* dei secondi messaggeri, è permesso da una serie di meccanismi che consentono il *targeting* degli effettori in prossimità dei substrati da fosforilare. Esistono dei *pool* specifici di cAMP e di cGMP con precise localizzazioni subcellulari che sovrintendono a specifiche funzioni cellulari.

Anche in ambito fisiopatologico, i nucleotidi ciclici regolano una serie di processi potenzialmente implicati nella progressione del danno renale come la mitogenesi, l'attivazione infiammatoria e la sintesi di matrice extracellulare.

I livelli intracellulari di cAMP e cGMP sono regolati dal loro catabolismo, che avviene per opera delle fosfodiesterasi (PDE), un gruppo eterogeneo di enzimi organizzati in 11 famiglie, ognuna delle quali caratterizzata da diverse isoforme e varianti di *splicing*, e accomunati dall'attività di idrolisi sul legame fosfodiesterico 3',5' del cAMP, del cGMP o di entrambi con conseguente rottura dell'anello e linearizzazione dei secondi messaggeri. Diverse famiglie e isoforme di PDE governano *pool* differenti di nucleotidi ciclici, regolando specifiche funzioni cellulari. Ad esempio, è stato dimostrato che nelle cellule mesangiali di ratto il cAMP viene degradato principalmente dalle PDE4 e in misura minore dalle PDE3. A loro volta le PDE4 gestiscono un *pool* di cAMP con funzioni diverse da quello gestito da PDE3: il primo svolge una funzione anti-infiammatoria tramite l'inibizione della via TGF- β 1-MCP-1, mentre il secondo presenta attività anti-proliferativa inibendo la via Raf-1-MEK-ERK. L'impiego *in vitro* di inibitori selettivi delle PDE4 porta quindi ad una riduzione dell'attività infiammatoria della cellula mesangiale, mentre gli inibitori delle PDE3 ne riducono la proliferazione (1).

Sulla base di questi dati, esiste una serie crescente di evidenze sull'impiego di inibitori selettivi delle fosfodiesterasi in modelli sperimentali e clinici di nefropatia. In un modello di glomerulonefrite crescentica, l'impiego di rolipram, un inibitore selettivo delle PDE4, ha mostrato una significativa riduzione della proteinuria e della progressione del danno (2). Il cilostazolo, un inibitore selettivo delle PDE3, si è dimostrato efficace in un modello di nefropatia diabetica indotta da streptozotocina, inibendo l'ipertrofia glomerulare e l'infiltrazione di cellule infiammatorie, e riducendo significativamente l'espressione di trombospodina-1 e TGF- β 1 (3). Un ulteriore potenziale ambito di impiego degli inibitori delle PDE potrebbe essere l'insufficienza renale acuta indotta da endotossina: è stato infatti dimostrato di recente che la somministrazione endovenosa di lipopolisaccaride induce nel ratto una up-regolazione dell'isoenzima PDE3B e una caduta dei livelli intracellulari di cAMP (4).

Infine, un recente lavoro pubblicato da Hahn et al. (5) lascerebbe presagire un ulteriore campo di applicazione per gli inibitori delle PDE: gli Autori hanno studiato la presenza di polimorfismi del gene PDE5A in una coorte di 160 pazienti pediatrici con nefropatia da IgA (IgAN) e in 454 controlli: i soggetti con IgAN presentavano con frequenza significativamente maggiore rispetto ai controlli il polimorfismo rs13124532; inoltre alcuni polimorfismi erano associati con proteinuria, fusione dei processi pedicellari e severità istologica. Queste evidenze permettono di speculare su un ruolo degli inibitori delle PDE5 anche nella IgAN.

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

BIBLIOGRAFIA

- Cheng J, Thompson MA, Walker HJ, et al. Differential regulation of mesangial cell mitogenesis by cAMP phosphodiesterase isozymes 3 and 4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F940-53.
- Tam FW, Smith J, Agarwal S, et al. Type IV phosphodiesterase inhibitor is effective in prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 2000; 84: 58-66.
- Wang X, Yan L, Chen W, Xu L, Zhang X. The renal protective effects of cilostazol on suppressing pathogenic thrombospondin-1 and transforming growth factor-beta expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Int Med Res* 2009; 37: 145-53.
- Choi WI, Kwon KY, Seo JW, Beaglie J, Quinn DA, Hales CA. The role of phosphodiesterase 3 in endotoxin-induced acute kidney injury. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 80.
- Hahn WH, Suh JS, Cho BS. Phosphodiesterase-5 gene (PDE5A) polymorphisms are associated with progression of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1663-71.