

QUALE RUOLO DEI MICRORNA IN NEFROLOGIA?



Prof.ssa Elena Ranieri

Cattedra di Patologia Clinica
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi
Foggia
✉ e-mail: e.ranieri@unifg.it

Cosa sono i micro RNA (miRNA)? I miRNA sono corte sequenze di RNA (circa 18-30 nucleotidi) non codificanti proteine, altamente conservate nelle diverse specie eucariotiche. Quali funzioni svolgono? I miRNA sono in grado di regolare l'espressione genica sia nel citoplasma, sia nel nucleo tramite silenziamento genico post-trascrizionale (PTGS), silenziamento genico cromatina-dipendente (CDGS) o attivazione dell'RNA (RNAa). Sono state definite tre classi di miRNA: microRNA (miRNA), siRNA e RNA Piwi-interagenti (piRNA).

Numerosi lavori scientifici hanno documentato che i miRNA svolgono un ruolo rilevante nella regolazione di processi biologici quali differenziamento cellulare, crescita/proliferazione, migrazione, apoptosi/morte, metabolismo e difesa cellulare. Di conseguenza i miRNA sono potenzialmente critici nel regolare lo sviluppo cellulare fisiologico. È stato dimostrato che i miRNA sono coinvolti nella patogenesi di diverse malattie, tra cui il cancro, le malattie cardiovascolari, le malattie neurodegenerative, il diabete, le epatopatie, le malattie infettive e le patologie renali.

Sono in corso più di 20 studi clinici per valutare le terapie basate sui miRNA. Inoltre, i miRNA possono essere utilizzati come biomarcatori e nuovi bersagli terapeutici in numerose malattie.

In ambito nefrologico la ricerca ha mostrato dati interessanti soprattutto nell'ambito dello studio dei meccanismi di fibrosi (1).

Zhang et al. (2), hanno studiato il ruolo potenziale dei miRNA nella ipertrofia mesangiale, sia *in vitro*, sia *in vivo*, in uno stadio precoce di nefropatia diabetica (DN). In primo luogo gli Autori hanno dimostrato, *in vitro*, che una elevata espressione di miR-21 inibiva la proliferazione delle cellule mesangiali in presenza di glucosio. Nei topi diabetici db/db, l'escrezione urinaria di albumina nelle 24 ore (UAE) si riduceva dopo trattamento con plasmidi contenenti miR-21 (30 mg/kg/die) per 4 settimane. Gli Autori hanno quindi osservato che miR-21 svolge un ruolo protettivo nella prevenzione dell'ipertrofia glomerulare e nell'esordio di DN precoce, intervenendo nell'asse PTEN/PI3K/Akt *in vivo* e *in vitro*, in quanto miR-21 regola anche l'espressione di PTEN. Tali risultati suggeriscono che miR-21 abbia un rilevante ruolo di regolazione nella proliferazione delle cellule mesangiali nella DN. Pertanto, miR-21 è stato identificato come un regolatore di DN precoce e potrebbe essere un potenziale bersaglio di intervento e di prevenzione nella DN. Krupa et al. (3), hanno dimostrato che i miRNA sono coinvolti nel processo di fibrosi. Akt, una chinasi attivata dal fattore di crescita TGF- β , gioca un ruolo determinante nei processi di fibrosi, di ipertrofia e di sopravvivenza delle cellule mesangiali nella nefropatia diabetica. Tuttavia, non sono ancora noti i meccanismi attraverso i quali il TGF- β attiva Akt. Gli Autori ipotizzano un meccanismo di induzione/attivazione di Akt regolato dai miRNA-216a e -217. Tali miRNA, inibendo l'espressione di PTEN, attivano la cascata del *signalling* di Akt con conseguente ipertrofia e aumentata sopravvivenza delle cellule mesangiali. Tale circuito di amplificazione viene ipotizzato anche per altre patologie i cui processi di fibrosi siano innescati dall'asse TGF- β /Akt.

In un recente lavoro di Chung et al. (4), è stata dimostrata una stretta associazione tra la elevata espressione di miR-192 ed l'induzione di TGF- β /Smad3, un asse di attivazione di fibrosi renale. Gli stessi Autori hanno inoltre dimostrato che in un modello sperimentale di nefrectomia 5/6, l'alterata regolazione di Smad7 per l'induzione del blocco dell'asse TGF- β /Smad3, inibiva miR-192 e la fibrosi renale. Infine, l'utilizzo di una sequenza antagonista di miR-192 determinava un'elevata espressione di miR-192 con conseguente blocco del TGF- β ed una aumentata espressione di matrice e collagene. Tali dati indicano che miR-192 è un mediatore critico per il *signalling* del TGF- β nel processo di fibrosi renale.

In conclusione, l'idea di un ruolo determinante dei miRNA nella regolazione dei meccanismi patogenetici apre nuovi interessanti scenari per la ricerca scientifica. Il numero crescente di *trials* e l'investimento di molte aziende *biotech* nell'utilizzo terapeutico dei miRNA auspicherebbe approcci di medicina traslazionale anche in ambito nefrologico/sperimentale con lo sviluppo di efficaci e specifici anti-miRNA per il trattamento della fibrosi renale.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Kato M, Arce L, Natarajan R. MicroRNAs and their role in progressive kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1255-66.
2. Zhang Z, Peng H, Chen J, et al. MicroRNA-21 protects from mesangial cell proliferation induced by diabetic nephropathy in db/db mice. *FEBS Lett* 2009; 583: 2009-14.
3. Krupa A, Jenkins R, Luo DD, Lewis A, Phillips A, Fraser D. Loss of MicroRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 438-47.
4. Meng XM, Huang XR, Chung AC, et al. Smad2 protects against TGF-beta/Smad3-mediated renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1477-87.