

## LE MICROVESCICOLE: NUOVE PROTAGONISTE NELL'AMBITO DELLA MEDICINA RIGENERATIVA?



### Dr.ssa Nicoletta Serpieri

UOC di Nefrologia  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
Università di Pavia  
Pavia  
e-mail: nicolettaserpieri@gmail.com

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) esercitano una grossa attrattiva per le loro potenzialità di impiego nell'ambito della medicina rigenerativa. Queste cellule possono replicarsi e differenziarsi in molteplici tipi cellulari, avendo, quindi, l'ipotetica opportunità di attenuare l'insulto tissutale e potendo sostituire gli elementi cellulari andati incontro a danno irreversibile. Sono stati condotti numerosi studi per verificare questa ipotesi, in diversi modelli di danno e nel contesto di diversi organi solidi (e, quindi, anche nel campo della patologia renale), ottenendo fondamentalmente una conferma: le MSC sono utili nel mitigare il danno renale acuto (1). Nel tempo, l'approfondimento dell'argomento ha, tuttavia, messo in luce dei dubbi circa il meccanismo di azione positiva delle MSC; più che attraverso una specifica differenziazione e l'impianto permanente nel tessuto danneggiato, infatti, sembra che queste cellule inducano alterazioni in senso protettivo del micro ambiente tissutale, attraverso un'azione di tipo paracrina (2). In tempi più recenti, un'interessante ipotesi ha contribuito a chiarire il quadro: l'azione riparativo-protettiva esercitata dalle MSC è mediata dalla liberazione di microvescicole (MV), in grado di consegnare a distanza molecole utili per la ripresa funzionale (per esempio, fattori in grado di stimolare la proliferazione o di ridurre l'apoptosi cellulare) (3). Tali MV possono essere liberate da diversi tipi cellulari, in forma di esosomi provenienti dal sistema endosomiale intracellulare oppure per semplice gemmazione dalla membrana plasmatica; il loro involucro condivide gli stessi antigeni di superficie con l'elemento cellulare da cui hanno avuto origine (antigeni verso i quali vari altri tipi cellulari dispongono di recettori specifici) e può racchiudere molecole di rilevanza biologica: proteine, lipidi e frammenti di mRNA. Attraverso il loro contenuto, le MV possono esplicare le stesse azioni tissutali positive esercitate dalle MSC, mediante induzione della proliferazione con attenuazione del danno renale acuto (3). Questo fenomeno era già stato descritto in un modello di insulto renale secondario a rhabdmiolisi massiva (nefropatia da glicerolo) (3); un nuovo lavoro ha confermato tale meccanismo nell'ambito di un modello diverso di danno renale acuto (danno da ischemia/riperfusion), con ripercussioni positive anche nella progressione cronica del danno tissutale (4). Nel ratto, la somministrazione al momento della reperfusion dell'organo di MV derivate da MSC di midollo osseo umano (avendo sottoposto l'animale a nefrectomia monolaterale e avendo indotto un'ischemia del rene controlaterale per 45 minuti) sembra migliorare il dato funzionale e quello istopatologico a 48 ore dal danno, se rapportata all'infusione di MV provenienti da colture di fibroblasti umani. Tale effetto positivo viene meno se le MV vengono pretrattate con RNasi, confermando che la presenza di RNA al loro interno è indispensabile per modificare in senso positivo l'attività delle cellule sopravvissute; è stato, infatti, evidenziato che il trattamento con MV derivate da MSC stimola la proliferazione e attenua l'apoptosi cellulare, incrementando, quindi, il turnover tissutale e consentendo un più rapido recupero della funzionalità. Gli Autori hanno anche valutato la distribuzione delle MV (attraverso una marcatura fluorescente) nel contesto di vari organi e a tempi diversi dopo la loro infusione: le MV si accumulano rapidamente (2 e soprattutto 4 ore dopo l'induzione del danno), in particolare all'interno delle cellule tubulari renali (sede principale dell'insulto ischemico); è possibile rilevarne la presenza anche a livello epatico e splenico. A 24 ore dall'infusione, comunque, la loro presenza non è più apprezzabile in sede renale. Molto interessante è anche lo studio condotto per valutare l'effetto delle MV derivate da MSC sul danno renale cronico secondario all'insulto ischemico acuto. A sei mesi dal danno, infatti, gli animali presentano modeste alterazioni funzionali e più marcati segni istologici di sofferenza cronica in termini di fibrosi e di sclerosi glomerulare; la somministrazione di MV ottenute da MSC ancora una volta sembra mitigare le alterazioni renali e questi effetti positivi sono peculiari della derivazione da cellule staminali e, di nuovo, vengono attenuati dal pretrattamento con RNasi. L'impatto dell'impiego di staminali mesenchimali (o derivati) su modelli di danno renale cronico è argomento ancora relativamente poco studiato; questo studio suggerisce, quindi, nuovi interessanti risvolti di applicazione. Un nuovo tassello sembra, quindi, sia stato aggiunto all'intricato puzzle dei meccanismi su cui si fonda la terapia cellulare; le evidenze messe in luce non sono in contraddizione con quanto fin qui osservato ma, al contrario, integrano e arricchiscono le precedenti conoscenze, fornendo inoltre stimolanti spunti di riflessione per ulteriori approfondimenti.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Morigi M, Imberti B, Zoja C, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure; *JASN* 2004; 15: 1794-804.
2. Tegel F, Weiss K, Yang Y, et al. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury; *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1626-35.
3. Bruno S, Grange C, Deregibus MC, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *JASN* 2009; 20: 1053-67.
4. Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *NDT* 2011; 26: 1474-83.