

UN FATTORE CIRCOLANTE CAPACE DI INDURRE LA GSFS? suPAR!



Dr.ssa Vittoria Esposito

Nefrologia
IRCCS Fondazione S. Maugeri
Università di Pavia
Pavia
e-mail: vittoriaesposito@libero.it

La glomerulo sclerosi focale e segmentale (GSFS) è una delle cause più comuni di sindrome nefrosica in adulti e bambini ed è una delle forme che rispondono poco al trattamento. Presenta, inoltre, un tasso di recidiva elevato dopo trapianto di rene (30-40%) (1), con la successiva riduzione della sopravvivenza del *graft*. Anche se la patogenesi della GSFS è complessa, tra le ipotesi più accreditate c'è l'esistenza di un fattore circolante, permeabilizzante la membrana basale del recettore solubile per l'urochinasi (suPAR) nella patogenesi della GSFS. Nel loro studio, pazienti con diagnosi di GSFS primaria o ricorrente (recidiva dopo trapianto renale) presentavano valori sierici di suPAR significativamente più alti rispetto ai controlli sani o affetti da altre glomerulopatie. In pazienti affetti da GSFS sottoposti a trapianto renale, gli Autori hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra elevati livelli sierici di suPAR e ricorrenza di GSFS. suPAR legherebbe la $\beta 3$ integrina attivandola, e questo determinerebbe la fusione dei pedicelli dei podociti e la successiva proteinuria (4). Mediante la ricerca di AP5, un marcatore di attivazione della $\beta 3$ integrina, gli Autori hanno anche dimostrato che l'attivazione della $\beta 3$ integrina nei podociti è una condizione caratteristica dei pazienti con GSFS, che solo raramente si verifica in soggetti sani o in corso di altre condizioni patologiche, quali la nefropatia membranosa o la malattia a lesioni minime. Uno studio immunostochimico condotto su biopsie pre e post-trapianto, inoltre, ha consentito di verificare come la perfusione renale comporti l'aumentata positività per AP5, che risultava essere maggiore nel gruppo di pazienti con GSFS ricorrente. Per chiarire la relazione tra suPAR e attivazione della $\beta 3$ integrina gli Autori hanno, quindi, esposto colture podocitarie a sieri di soggetti controllo e di pazienti con GSFS ricorrente o non dopo trapianto. Tali studi hanno evidenziato come l'attivazione della $\beta 3$ integrina fosse drammatica dopo l'esposizione al siero di pazienti con una patologia ricorrente dopo trapianto renale, ovvero in quelli con livelli sierici di suPAR più elevati. A dimostrazione del ruolo causale di suPAR, gli Autori hanno, inoltre, dimostrato che, bloccando suPAR con anticorpi specifici, veniva inibita l'attivazione della $\beta 3$ integrina. Essendo suPAR un fattore circolante, gli Autori hanno, quindi, valutato se la plasmaferesi, *gold standard* per il trattamento di recidive dopo trapianto renale (5), fosse in grado di ridurre i livelli sierici. Come prevedibile, la plasmaferesi riduceva i livelli di suPAR, ma solo riduzioni a valori inferiori a 3000 pg mL^{-1} si correlavano con una remissione clinica. A ulteriore prova del ruolo determinante di suPAR nello sviluppo di una proteinuria elevata, gli Autori hanno trattato topi uPAR^{-/-} con dosi crescenti di suPAR, dimostrando la capacità di suPAR di produrre proteinuria in maniera dose dipendente. Infine, utilizzando un topo transgenico capace di esprimere per lunghi periodi valori elevati di suPAR, gli Autori hanno dimostrato come, dopo 4 settimane, si potessero riprodurre in questi animali lesioni glomerulari compatibili con la diagnosi di GSFS. Tale condizione si verificava solo a fronte della possibilità di suPAR di legare la $\beta 3$ integrina; infatti, nei topi che esprimevano una forma mutata di suPAR incapace di legare la $\beta 3$ integrina, tali alterazioni non erano presenti. Resta ancora da chiarire lo sviluppo di GSFS in soggetti con valori non elevati di suPAR. L'identificazione di suPAR come possibile fattore patogenetico responsabile della GSFS crea un nuovo possibile *target* terapeutico e apre le porte alla possibilità di disporre di un fattore misurabile che possa rendere prevedibile l'evoluzione della GSFS primitiva e dopo trapianto renale. Riuscire a trattare con beneficio i pazienti con GSFS e prevenire le recidive di malattia dopo il trapianto renale restano tra gli obiettivi più ambiziosi per il nefrologo. La comprensione degli aspetti patogenetici ancora oscuri rappresenta il primo passo verso il successo.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3 (85): 85ra46.
2. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res* 2008; 151: 288-92.
3. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952-60.
4. Wei C, Moller CC, Altintas MM, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14: 55-63.
5. Ghiggeri GM, Carraro M, Vincenti F, et al. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins: theory and therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1036-40.