



## FOREFRONTS IN NEPHROLOGY: "GEMME" DALLA MINIERA DEI RICERCATORI!



### Dr.ssa Dorella Del Prete

Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università di Padova  
Padova  
e-mail: dorella.delprete@unipd.it

Si è svolto ad Aarhus, in Danimarca, dal 22 al 25 Settembre 2011, il convegno "Forefronts in nephrology. Proteinuria: from glomerular filtration to tubular handling". In un'accogliente città universitaria, ricercatori di tutto il mondo si sono incontrati per esporre e condividere le più recenti acquisizioni in tema di proteinuria. Dalla consapevolezza che l'albuminuria costituisce un importante fattore predittivo in termini di progressione sia delle nefropatie che delle malattie cardiovascolari nasce l'esigenza di conoscere sempre più nel dettaglio i meccanismi patogenetici alla base di questo processo.

Sono molti i minatori-ricercatori che con originalità e paziente lavoro di "scalpellino" hanno messo in luce preziose "gemme-conoscenze". Nulla è rimasto escluso: sono state studiate le diverse componenti del filtro glomerulare dalla membrana basale allo *slitdiaphragm*, all'endotelio e ai podociti e sono stati approfonditi i meccanismi del riassorbimento tubulare. Tra le tante gemme ne segnaliamo alcune.

È stato dimostrato che *Glcc1* (*glucocorticoid induced transcript 1*), una proteina di circa 60kD localizzata nel citoplasma dei podociti che contribuisce al normale sviluppo glomerulare, è fortemente espressa nei glomeruli rispetto al resto del rene. L'espressione di *Glcc1* è risultata significativamente diminuita in modelli animali di proteinuria, mentre è indotta dal desametilazione. Gli Autori suggeriscono, quindi, che *Glcc1* abbia un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento della struttura e della funzione dei podociti (1). Il rapporto struttura-funzione di questo particolare tipo cellulare è stato indagato anche dal gruppo di ricerca della Dr.ssa Rastaldi che, da alcuni anni, sta seguendo l'affascinante similitudine dei podociti con le cellule neuronali. I risultati ottenuti supportano l'ipotesi che i podociti si organizzano e usano meccanismi molecolari di *signalling* simili a quelli utilizzati dalle cellule neuronali (2). Nella patogenesi della proteinuria intervengono anche forze elettriche, come dimostrato in un elegante studio condotto con una metodica di micropuntura in *Necturus maculosus* da Hausmann et al. (3). Queste forze sono generate dal flusso plasmatico attraverso il filtro glomerulare caricato elettricamente e possono fornire una teoria meccanicistica delle caratteristiche della filtrazione glomerulare, nonché spiegazioni sulla microanatomia del glomerulo, sull'autoregolazione renale e sul perché il filtro glomerulare non vada incontro a fenomeni di ostruzione.

Per quanto riguarda il meccanismo di riassorbimento tubulare, il processo di endocitosi è stato sviscerato e sono state sottolineate a) l'importanza della famiglia dei canali del Cloro, da CIC-3 a CIC-7, che sono espressi in maniera predominante nelle vescicole del sistema endosomi-lisosomi, e b) la complessità della funzione lisosomiale. Nel primo caso, Thomas Jentsch et al. hanno dimostrato che il ruolo di acidificazione degli endosomi precoci svolto da CIC-5 e dei lisosomi svolto da CIC-7 è una condizione necessaria ma non sufficiente per una corretta endocitosi, mettendo in luce un ruolo non ancora noto della concentrazione endoluminale del cloro. Nel secondo caso, Paul Safting ha evidenziato come la complessità e l'importanza del compartimento lisosomiale vengano testimoniate non solo dal sempre più numeroso elenco di malattie causate da un deficit della biogenesi dei lisosomi ma, soprattutto, dal sempre più elevato numero di proteine di membrana con funzioni diversificate, tra cui LAMP 1 e LIMP 1 e la tetraspanina CD36.

Un meccanismo endocitotico recettore-mediato è stato evidenziato anche a livello dei podociti umani nella malattia di Fabry (4), uno studio ben condotto che supporta precedenti nostri risultati ottenuti nelle biopsie renali di pazienti con nefropatia diabetica (5).

Effettivamente, è stato un convegno pieno di luce, di entusiasmo e di ottimismo nei risultati raggiunti dopo tanto lavoro nell'oscurità delle diverse miniere-laboratori. Una boccata d'aria che genera speranza anche in termini di capacità rigenerative del rene, come sempre splendidamente illustrate dalla Prof.ssa Paola Romagnani.

E ora qualche numero: su 26 relatori, 22 uomini di cui 1 italiano e 4 donne di cui 2 italiane!

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Nishibori Y, Katayama K, Parikka M, et al. *Glcc1* deficiency leads to proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (11): 2037-46.
2. Li M, Armelloni S, Ikehata M, et al. Nephryn expression in adult rodent central nervous system and its interaction with glutamate receptors. *J Pathol* 2011; 225 (1): 118-28.
3. Hausmann R, Kuppe C, Egger H, et al. Electrical forces determine glomerular permeability. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2053-8.
4. Prabakaran T, Nielsen R, Larsen JV, et al. Receptor-mediated endocytosis of  $\alpha$ -Galactosidase A in human podocytes in Fabry Disease. *PLoS One* 2011; 6 (9): e25065.
5. Tiralongo E, Anglani F, Baelde H, et al. CIC-5 and Megalin: new insight at glomerular compartment of human proteinuric nephropathies. Su 347 Abs top 20% Word Congress 2009.