

STORIA DI DUE CELLULE



Dr. Massimo Torreggiani

U.O. di Nefrologia e Emodialisi
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri
Università degli Studi di Pavia
Pavia
e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

Storicamente le potenzialità rigenerative sono state considerate differenti da un organo all'altro, con organi ritenuti capaci di un alto grado di rinnovamento ed altri statici e determinati nella loro struttura alla nascita. Il rene è stato a lungo annoverato in questa seconda categoria. Anche se già nel 1928 Hunter aveva descritto cellule renali capaci di rigenerare l'epitelio danneggiato da un agente tossico (1), un nuovo impulso alla ricerca era arrivato solo dalle speranze suscitate dall'isolamento di cellule staminali di derivazione midollare

che però veniva mitigato dai risultati contrastanti ottenuti da diversi gruppi di ricercatori indipendenti (2). Le tecniche di laboratorio più recenti, che permettono di screenare più antigeni di superficie contemporaneamente, hanno permesso l'identificazione di cosiddetti progenitori in diversi tessuti, tutti caratterizzati dall'espressione del *cluster of differentiation* (CD) 133. Il rene non fa eccezione e progenitori residenti capaci di differenziazione in senso podocitario e tubulare, esprimenti il CD133 ed il CD24 (CD133⁺CD24⁺) sono stati localizzati tra le cellule tubulari e al polo urinario della capsula del Bowman (3). Recentemente, un lavoro del gruppo di Firenze ha caratterizzato meglio queste cellule, aggiungendo dati molto interessanti sulle loro caratteristiche e potenzialità (4). I ricercatori hanno dapprima isolato i progenitori renali in base alle loro caratteristiche fenotipiche. Successivamente, per distinguere i progenitori dispersi lungo il tubulo da quelli capsulari hanno saggiato l'espressione di diversi antigeni di superficie trovando che i progenitori capsulari avevano un'espressione circa 300 volte più elevata di VCAM-1, noto anche come CD106, rispetto a quelli tubulari. Lo studio di espressione di antigeni specifici per determinate porzioni tubulari o capsulari ha evidenziato che le cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁺ erano caratteristiche della capsula del Bowman, mentre le cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁻ sembravano localizzarsi a livello del tubulo prossimale, del contorto distale e del segmento di connessione, in porzioni del nefrone in stretto contatto con il polo vascolare del glomerulo. Entrambi i tipi cellulari erano caratterizzati da un'elevata capacità proliferativa ed una resistenza agli insulti tossici nettamente maggiore rispetto alle cellule tubulari CD133⁺CD24⁻. Inoltre, coltivando le cellule in differenti mezzi di coltura per indurle alla differenziazione, mentre le cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁺ erano in grado di assumere sia un fenotipo podocitario che tubulare, le cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁻ erano in grado di assumere solo le caratteristiche delle cellule tubulari mature. Interessante è stato notare che una percentuale variabile dal 10% al 20% delle cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁺ coltivate in un mezzo favorente la differenziazione in senso podocitario, perdeva l'espressione del CD106, suggerendo che le cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁻ potrebbero rappresentare uno stadio già più differenziato delle CD133⁺CD24⁺CD106⁺. Nell'animale da esperimento entrambe le popolazioni di progenitori si sono dimostrate capaci di ridurre il danno renale acuto da rhabdmiolisi integrandosi nell'organo a livello dei tubuli danneggiati, come dimostrato sia istologicamente che da una migliore funzione renale a 3 giorni nei topi trattati rispetto ai controlli. Tuttavia, solo le cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁺ sono state in grado di ripristinare la popolazione podocitaria in un modello animale di glomerulosclerosi focale-segmentale da adriamicina, mentre le cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁻ si sono integrate esclusivamente a livello tubulare, dove hanno riparato parzialmente il danno. In biopsie renali umane, in zone di tessuto sano, Angelotti e colleghi, hanno osservato una percentuale di cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁻ e CD133⁺CD24⁺CD106⁺ rispettivamente intorno al 22% e al 6%, mentre nelle zone di tessuto danneggiato la percentuale di cellule CD133⁺CD24⁺CD106⁺ era raddoppiata. Oltre a dimostrare l'eccellenza della ricerca italiana, questo lavoro fornisce importanti informazioni sulla biologia del rene. Sebbene la strada verso una terapia cellulare sia ancora lunga, è sorprendente scoprire come il rene possieda capacità rigenerative regolate da distinte popolazioni cellulari, che i progenitori renali non sono tutti uguali e che in futuro potremo identificare con precisione sempre crescente le cellule più utili per curare le diverse patologie. Come al solito la conoscenza porta con sé nuove domande e oggi viene da chiedersi se gli studi che non hanno saputo dimostrare un effetto benefico significativo dei progenitori sul danno renale abbiano usato le cellule corrette in base al modello di danno studiato.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Hunter WC. Regeneration of tubular epithelium in the human kidney following injury by mercuric chloride. *Ann Int Med* 1928; 1: 463-9.
2. Yeagy BA, Cherqui S. Kidney repair and stem cells: a complex and controversial process. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1427-34.
3. McCampbell KK, Wingert RA. Renal stem cells: fact or science fiction? *Bioch J* 2012; 444: 153-68.
4. Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L, et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells* 2012; 30: 1714-25.