

C5A RECEPTOR: UN NUOVO POTENZIALE TARGET PER LA TERAPIA DELLE GLOMERULOPATIE IMMUNO-MEDIATE



Dr.ssa Manuela Cannone

Dipartimento di Nefrologia e Dialisi
Università degli Studi di Verona
Verona
e-mail: manuela.cannone@yahoo.it

Il sistema del complemento provvede alla prima linea di difesa contro alcuni microorganismi e partecipa attivamente sia nella risposta immune innata che in quella adattativa. Insieme alle sue proteine regolatrici, è coinvolto attivamente nella patogenesi di alcune malattie glomerulari immuno-mediate. Questo dato è stato confermato in glomerulonefriti sperimentali indotte in animali privi di complemento e in glomerulopatie primitive associate a un'anomala attivazione della via alternativa del complemento. La maggior parte di queste forme è causata da mutazioni geniche di proteine regolatrici, delle quali la più conosciuta risulta

attualmente essere il fattore H del complemento (CFH) (1). Il ruolo di CFH nel limitare la deposizione di immuno-complessi è stato dimostrato da Alexander et al. nella malattia cronica da siero (CSS) indotta sperimentalmente. Gli Autori dimostravano infatti che la glomerulonefrite (GN) proliferativa diffusa era presente solo negli animali in cui non era espresso il CFH (CFH^{-/-}) (2). Gli stessi Autori, inoltre, hanno recentemente studiato che anche il recettore C5a (C5aR) ha un ruolo centrale nella patogenesi delle GN immuno-mediate (3). Topi affetti da CSS con genotipo CFH^{-/-} sviluppavano un'esagerata risposta umorale che invece risultava normale in topi CFH^{-/-} C5aR^{-/-}, sottolineando una dipendenza funzionale dal recettore C5a. A distanza di cinque settimane dall'induzione di CSS con la somministrazione ripetuta di apoferritina eterologa, nei topi CFH^{-/-} si osservavano un peggioramento della funzione renale e lo sviluppo di un quadro istologico di glomerulonefrite proliferativa con infiltrazione endocapillare prevalentemente macrofagica. Questo quadro risultava significativamente ridotto negli animali con doppio knockout CFH^{-/-} C5aR^{-/-}. Lo studio mediante citometria a flusso mostrava che i topi CFH^{-/-} presentavano una maggiore espressione tissutale di linfociti T CD3⁺ CD4⁺ e CD3⁺ CD8⁺ rispetto a quelli CFH^{-/-} C5aR^{-/-}. Inoltre, nei topi CFH^{-/-} era presente un maggior numero di macrofagi Ly6ChiCCR2hi (ad azione infiammatoria) rispetto a quelli CFH^{-/-} C5aR^{-/-} che, invece, mostravano un elevato infiltrato di macrofagi anti-infiammatori (Ly6CloCCR2lo). All'immunofluorescenza, i topi CFH^{-/-} presentavano un quadro di diffusa positività per le IgG a livello mesangiale con infiltrazione pericapillare e una distribuzione lineare di C3 a livello della parete glomerulare, quadro che risultava significativamente ridotto negli animali CFH^{-/-} C5aR^{-/-}. Gli Autori hanno infine dimostrato che i topi in cui era stato silenziato solo il gene del fattore H del complemento presentavano un'esagerata risposta umorale rispetto alle cavie CFH^{-/-} C5aR^{-/-}, come dimostrato dai livelli sierici di Ig anti-apoferritina, facendo supporre una specifica dipendenza dal segnale trasdotto dal recettore C5a. Il ruolo chiave del fattore C5a e del suo recettore nello sviluppo della forma sperimentale di CSS era già stato potenzialmente dimostrato alla fine degli anni '80 da Falk e Jannette, i quali avevano dimostrato una minore formazione di immuno-complessi in topi con deficit di C5a indipendentemente dal titolo degli anticorpi IgG anti-apoferritina (4). Queste considerazioni sono in linea con evidenze sperimentali che dimostrano un ruolo primario del recettore per C5a nella genesi e nello sviluppo della risposta immunitaria adattativa. Studi sul modello murino di lupus eritematoso sistemico (LES) hanno infatti dimostrato come topi in cui veniva silenziato il gene di C5aR presentavano una ridotta produzione di interferone- γ e di IL-2, un' inadeguata risposta T CD4⁺ e un titolo di anticorpi anti-DNA nativo 15 volte minore dei controlli (5). Alexander et al. quindi confermano il ruolo fondamentale del fattore C5a e della via a valle del suo recettore nella patogenesi della glomerulonefrite associata a CSS. Sebbene le conoscenze finora ottenute necessitino di ulteriori approfondimenti, è innegabile la possibilità che C5aR possa rappresentare in futuro un nuovo e specifico bersaglio terapeutico nelle malattie glomerulari immuno-mediate.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Nangaku M, Couser WG. Mechanism of immune-deposition formation and mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol 2005; 9: 183-91.
2. Alexander JJ, Pickering MC, Haas M, et al. Complement factor H limits immune complex deposition and prevents inflammation and scarring in glomeruli of mice with chronic serum sickness. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 52-7.
3. Alexander JJ, Chaves L, Chang A, Quigg RJ. The C5a receptor has a key role in immune complex glomerulonephritis in complement factor H-deficient mice. Kidney Int. 2012; 82: 961-8.
4. Falk RJ, Jannette JC. Immune complex induced glomerular lesion in C5 sufficient and deficient mice. Kidney Int 1986; 30: 678-86
5. Wenderfer SE, Ke B, Hollmann TJ, et al. C5a receptor deficiency attenuates T cell function and renal disease in MRL/lpr mice. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3572-82.