

## MICRORNA E MICROPARTICELLE NEL PAZIENTE NEFROPATICO: NUOVA FRONTIERA TERAPEUTICA?



### Prof. Enrico Fiaccadori

Unità di Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale Acuta e Cronica  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Parma  
Parma  
e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

I microRNA (miRNA) sono filamenti di RNA a catena singola composti da 18-24 nucleotidi che si legano alle tre regioni di mRNA non tradotte; una volta legati, inibiscono l'espressione genica bloccando l'iniziazione/progressione della trascrizione o causando la deadenilazione di mRNA trascritto (1). I miRNA rappresentano quindi una nuova classe di regolatori post-trascrizionali (allo stato attuale se ne conoscono circa 10000) che possono essere trasportati da cellula a cellula, all'interno di microparticelle (microvescicole ed esosomi) (2). Per alcuni miRNA è stato proposto un ruolo specifico in differenti patologie renali (1): nel caso del danno renale acuto da ischemia-riperfusion (IRI), per esempio, viene suggerita una possibile utilizzazione dell'analisi delle variazioni di espressione dei miRNA per l'individuazione di biomarker per la diagnosi precoce e la valutazione dell'outcome della sindrome (3). In due situazioni sperimentali notevolmente differenti, ma con elevato impatto clinico potenziale, quali la deplezione nutrizionale (protein-energy wasting, PEW) nella CKD (4) e il danno renale acuto (5), studi recenti supportano anche un possibile ruolo terapeutico di queste nuove modalità di regolazione dell'attività cellulare. La PEW è ormai unanimemente riconosciuta come fattore prognostico negativo nella CKD, nella quale è particolarmente frequente soprattutto negli stadi più avanzati di insufficienza d'organo. Un ruolo patogenetico centrale è attribuito al break-down della massa magra, come effetto finale di differenti fattori coesistenti (resistenza insulinica, infiammazione, acidosi metabolica, angiotensina II, ecc.), che agiscono attraverso vie cataboliche finali spesso comuni, quali quelle del sistema ubiquitin-proteasoma ATP-dipendente. Attraverso una serie di sofisticati esperimenti in vitro e in vivo su cellule muscolari di ratto con CKD, è stato dimostrato che, utilizzando uno specifico mRNA (miRNA-486), è possibile bloccare l'attivazione della trascrizione del DNA FoxO1-dipendente (i FoxO sono fattori di trascrizione che danno inizio a processi di degradazione delle proteine muscolari in varie condizioni cliniche come sepsi, neoplasie, ecc.), oltre che ridurre il livello di attività di componenti importanti del sistema ubiquitin-proteasoma (ubiquitin-ligasi Atrogin-1 e MuRF-1) (4). Ciò consentirebbe di incidere direttamente sulle vie del catabolismo proteico a livello del muscolo scheletrico, principale componente della massa magra. In un altro recente studio, questa volta di un gruppo italiano, gli Autori hanno autorevolmente dimostrato come microparticelle derivate dalle cellule angiogeniche circolanti (le cosiddette endothelial progenitor cells o EPCs) trasportino miRNA ad azione protettiva nel danno renale acuto (5): in particolare, la somministrazione per via endovenosa di tali microparticelle a breve distanza da un danno da IRI sul rene sarebbe in grado di esercitare un potente effetto antiapoptotico e proangiogenico in colture di cellule epiteliali ed endoteliali renali, almeno in parte dipendente dalla presenza di miRNA specifici, quali miR-126 e miR-296. L'effetto protettivo si estenderebbe quindi dalla fase acuta dell'AKI a quella dei possibili effetti a distanza della sindrome stessa, quali la CKD, e in gran parte derivanti dalla rarefazione endoteliale. Il potenziale clinico di tali eleganti osservazioni sperimentali è evidente, anche se in questa fase, necessariamente pionieristica, restano aperti problemi importanti quali quelli legati alle eventuali vie/modalità di somministrazione e alla specificità d'organo e tessuto di questi nuovi, potenziali, agenti terapeutici. Tuttavia non vi è alcun dubbio sul fatto che il miglioramento delle conoscenze sui miRNA e sulle microstrutture che li trasportano e che permettono loro di raggiungere le cellule bersaglio e di penetrarvi possa aprire in un futuro non lontano nuovissime prospettive in termini di diagnosi, patogenesi e trattamento di importanti patologie nel paziente nefropatico.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Chandrasekaran K, Dwi SK, Sepmaniam S, et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int* 2012; 81: 617-27.
2. Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, et al. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney Int* 2010; 78: 838-48.
3. Lorenzen JL, Kielstein JT, Hafer C, et al. Circulating miR-210 Predicts Survival in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1540-6.
4. Xu J, Li R, Workeneh B, et al. Transcription factor FoxO1, the dominant mediator of muscle wasting in chronic kidney disease, is inhibited by microRNA-486. *Kidney Int* 2012; 82: 401-11.
5. Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia – reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells. *Kidney Int* 2012; 82: 412-42.