

Fibrosi renale ed anemia: una storia tutta da scoprire

C. Curci, G. Castellano

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti d’Organo
AOC Policlinico di Bari, Bari

RENAL FIBROSIS AND ANEMIA: AN HISTORY TO BE DISCOVERED

ABSTRACT. The real origin of fibroblast during the development of renal fibrosis is still uncertain. In a recent paper by Asada and colleagues the Authors demonstrated that the majority of Erythropoietin-producing fibroblasts in the healthy kidney originate from myelin-positive extra renal cells. During the development of renal fibrosis, these extra-renal fibroblast trans-differentiated into myo-fibroblasts with concomitant loss of erythropoietin production. These intriguing data might lead to the development of new drugs both capable to reduce renal fibrosis and preserve the production of endogenous Erythropoietin.

KWY WORDS. Renal fibrosis, Fibroblast, Erythropoietin



Claudia Curci

Introduzione

I fibroblasti sono definiti come cellule non-vascolari, non-epiteliali e non-infiammatorie incorporate all’interno della matrice fibrillare del tessuto connettivo (1).

La funzione principale dei fibroblasti è la sintesi e deposizione di matrice extracellulare (ECM). La fibrosi renale è caratterizzata da un anomalo accumulo di miofibroblasti responsabili della produzione incontrollata di matrice extracellulare. I miofibroblasti nei tessuti fibrotici sembrano derivare da almeno tre fonti: espansione e l’attivazione di fibroblasti residenti, migrazione di fibrociti circolanti derivanti dal midollo osseo e transizione epitelio-mesenchimale (2). Recentemente, anche la transizione endotelio-mesenchimale è stata proposta come ulteriore fonte di miofibroblasti, soprattutto in malattie renali croniche, come la nefropatia diabetica (3). Tuttavia, la letteratura a riguardo presenta dati ancora molto contrastanti, specie a riguardo delle transizioni mesenchimali, che per questo rappresentano i meccanismi ad oggi più studiati circa l’origine della fibrosi renale interstiziale (4).

Un recente lavoro del gruppo giapponese di Asada et al (5) è tornato sull’argomento ponendo soprattutto l’at-

tenzione sullo stretto legame tra lo sviluppo di fibrosi renale e l’insorgenza di anemia. In questo studio gli Autori hanno dimostrato come i fibroblasti dell’interstizio renale derivino in realtà dalla Cresta Neurale e, in condizioni fisiologiche, siano le cellule in grado di produrre Eritropoietina. Gli Autori dimostrano che in corso di danno renale, questi fibroblasti smettono di produrre Eritropoietina e si trans-differenziano in miofibroblasti, con conseguente induzione del processo fibrotico e insorgenza di anemia. In particolare, data l’origine neuronale dei fibroblasti, gli Autori dimostrano come entrambi i fenomeni, di ridotta produzione di Eritropoietina e di attivazione fibrotica, possano essere attenuati dalla somministrazione in vivo di agenti neuro protettori come neurotrofine, dexametasone o tamoxifene.

Questo interessante studio è stato condotto utilizzando varie linee di topi transgenici come topi P0-Cre, nei quali il gene per la proteina mielinica zero (P0) è stato coniugato con proteine fluorescenti. Questo rendeva ben visibile il percorso dei fibroblasti della Cresta Neurale, che esprimono P0 sulla propria superficie cellulare, durante lo sviluppo embrionale. In questo modo, Asada e colleghi hanno dimostrato come queste cellule, durante l’embriogenesi, migrano nell’interstizio renale e con la crescita esprimono markers fibroblastici quali PDGFR- β e CD73/5’NT. Le stesse cellule sono negative per i markers espressi da cellule endoteliali, dendritiche o macrofagi.

Per indurre lo sviluppo di fibrosi interstiziale renale, gli Autori hanno eseguito un'ostruzione unilaterale dell'uretere, della durata di cinque giorni, osservando un'importante proliferazione fibroblastica, produzione di matrice extracellulare, accompagnata però da una notevole riduzione dei livelli di espressione del mRNA per l'Eritropoietina già dopo 12 h. Sebbene i meccanismi alla base della soppressione della produzione di Eritropoietina rimangano sconosciuti, questi dati suggeriscono che la causa dell'anemia renale non sia dovuta alla perdita di cellule Eritropoietina-produttrici, bensì alla loro trans differenziazione in cellule con fenotipo fibrotico. Inoltre, gli Autori escludono del tutto i fenomeni di transizione epitelio-mesenchimale come meccanismo di generazione dei miofibroblasti in corso di fibrosi renale, confermando ancora una volta i dati contrastanti in letteratura. In definitiva, i dati generati dal gruppo di Asada sono molto rilevanti perché potrebbero aprire la strada allo sviluppo di nuovi farmaci capaci di contrastare la fibrosi renale preservando i fibroblasti, che sorprendentemente si rivelano come la principale sorgente di produzione di Eritropoietina.

Riassunto

Ad oggi l'origine dei fibroblasti, le principali cellule responsabili dello sviluppo della fibrosi renale, è ancora incerta. In un recente lavoro pubblicato da Asada e colleghi, gli Autori dimostrano che la maggior parte dei fibroblasti secernenti eritropoietina nel rene normale hanno un'origine extra renale e provengono da cellule della Cresta Neurale. Durante lo sviluppo della fibrosi renale, queste cellule trans-differenziano in miofibroblasti, perdendo la loro capacità intrinseca di produrre eritropoietina. Questi interessanti dati potrebbero rappresentare il punto di partenza per lo sviluppo di nuovi farmaci capaci da un lato di ridurre la fibrosi renale e dall'altro di preservare la produzione di eritropoietina.

Parole Chiave. Fibrosi renale, Fibroblasti, Eritropoietina

Indirizzo degli Autori:

G. Castellano, MD, PhD
Dipartimento dell'Emergenza
e dei Trapianti d'Organo
AOC Policlinico di Bari
Piazza Giulio Cesare 11
70124 Bari
g.castellano@nephro.uniba.it

Bibliografia

1. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(5): 392-401.
2. Barnes JL, Glass WF 2nd. Renal interstitial fibrosis: a critical evaluation of the origin of myofibroblasts. *Contrib Nephrol* 2011; 169: 73-93.
3. Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition *J Am Soc Nephrol* 2009; 19(12): 2282-7.
4. Fragiadaki M, Mason RM. Epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis - evidence for and against. *Int J Exp Pathol* 2011; 92(3): 143-50.
5. Asada N, Takase M, Nakamura J, et al. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 2011; 121(10): 3981-90.