

Significato clinico delle citochine in nefrologia e dialisi

M. Amato, S. Aterini

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi Ospedale di Prato, Prato (FI)

Quando il sistema immunitario viene a contatto con sostanze dotate di capacità antigenica si attivano una serie di meccanismi che hanno come fine ultimo il tentativo di eliminare tali antigeni. Le cellule specificamente deputate a tale compito sono i linfociti B, i quali sintetizzano anticorpi, ed i linfociti T, i quali, oltre che regolare la produzione di anticorpi, agiscono direttamente come cellule citotossiche e come cellule della ipersensibilità di tipo ritardato. L'antigene è inizialmente legato dai macrofagi, elaborato, successivamente riespresso sulla superficie cellulare e presentato ai linfociti. Questa specifica attivazione provoca la produzione di fattori di crescita e di differenziazione cellulare sia da parte delle cellule che presentano l'antigene che da parte dei linfociti medesimi.

Questi mediatori solubili vengono attualmente identificati con il termine di citochine, sostanze di natura polipeptidica, non-antigene specifiche.

Fino ad oggi sono numerose le citochine identificate e probabilmente altre lo saranno. Ciò che è importante sottolineare è il fatto che l'attività di questi mediatori non può essere valutata singolarmente, ma è caratterizzata dalla loro azione coordinata in un complesso network nel quale ciascuna citochina, con funzione autocrina e/o paracrina, è

strettamente correlata agli altri componenti del sistema. L'attivazione del sistema delle citochine avviene nel corso della risposta immune, dell'infiammazione e dell'emopoiesi. Questi fattori che erano stati originariamente descritti come prodotti delle cellule immunocompetenti agenti su una ristretta popolazione cellulare, sono ora riconosciute come prodotti di una varietà di tipi cellulari, dotati di molteplici effetti sia su cellule circolanti che tissutali.

In campo nefrologico e dialitico sono state particolarmente oggetto di indagine l'interleuchina-1 (IL-1), l'interleuchina-6 (IL-6) ed il tumor necrosis factor (TNF).

La IL-1 ed il TNF vengono definite citochine ad azione pro-infiammatoria e possiedono molte proprietà in comune (Tab. I): induzione della febbre, ipotensione fino allo shock emodinamico, induzione della sintesi delle proteine della fase acuta, riduzione della sintesi di albumina, liberazione di neuropeptidi quali ACTH, CRF e somatostatina. La IL-1 ed il TNF inducono, inoltre, l'espressione genica per la ciclossigenasi e la fosfolipasi A2, contribuendo alla sintesi di prostaglandine, le quali potrebbero avere un ruolo nella patogenesi dello shock. Entrambe queste citochine hanno attività procoagulante, favorendo fenomeni trombotici in corso di sepsi. A

livello osseo, stimolano gli osteoclasti al riassorbimento osseo. È stato anche dimostrato un loro coinvolgimento nella liberazione di Beta-2-microglobulina, potendosi così ipotizzare un loro ruolo nella genesi della amiloidosi legata alla dialisi.

A differenza della IL-1 e del TNF, la IL-6 è definita una citochina anti-infiammatoria (Tab. I). Pur provocando la febbre, la sintesi epatica delle proteine della fase acuta, l'attivazione delle cellule T e B, non stimola la proliferazione dei fibroblasti, non attiva la ciclossigenasi, non è coinvolta nella patogenesi di ipotensione e shock e non stimola il riassorbimento osseo. La IL-6 è in grado di sopprimere l'espressione genica di IL-1 e TNF.

Dati sperimentali indicano che queste glicoproteine dai molteplici effetti su differenti tessuti probabilmente svolgono un ruolo centrale nell'eziopatogenesi dei fenomeni flogistici che coinvolgono il glomerulo renale.

La IL-1 ed il TNF si sono dimostrati infatti capaci di aumentare la produzione locale di prostaglandine, di favorire fenomeni trombotici, ma soprattutto sono in grado di stimolare sia la sintesi e liberazione di IL-6 e di IL-8 che la proliferazione cellulare a livello delle cellule mesangiali glomerulari. A sua volta la IL-6 è considerata un importante rego-

TAB. I - ORIGINE ED EFFETTI BIOLOGICI DI IL-1, TNF E IL-6

	<i>Origine</i>	<i>Effetti sistemici</i>	<i>Effetti glomerulari</i>
IL-1	monocito-macrofago; cellule dendritiche; cellule endoteliali; linfociti T e B; cellule epiteliali, fibroblasti, astrociti	pirogeno; ipotensione e shock; induzione epatica proteine della fase acuta; attivatore linfociti T e B; stimola crescita fibroblasti, cellule sinoviali e endoteliali, catabolismo tissutale e osseo; chemotassi linfociti, neutrofilo, macrofagi	cofattore crescita cellule mesangiali; aumenta sintesi di prostaglandine; stimola sintesi di IL-6 e di IL-8
TNF	monocito-macrofago; cellule epiteliali	largamente simili a quelli di IL-1; azione procoagulante	aumenta sintesi di prostaglandine; incremento di fattori procoagulanti; promuove la proliferazione cellulare; stimola sintesi di IL-6 e IL-8
IL-6	monociti, fibroblasti, varie linee cellulari; cellule epiteliali, endoteliali	stimola crescita linfociti B e la produzione di immunoglobuline; induzione epatica delle proteine della fase acuta; inibisce la crescita di alcune cellule tumorali; induce la differenziazione di cellule neurali	fattore autocrino di crescita delle cellule mesangiali

latore autocrino della crescita di tali cellule (Fig. 1). A conferma di ciò sono stati documentati elevati livelli di questa citochina in glomeruli di pazienti affetti da glomerulonefrite mesangioproliferativa. Inoltre elevati livelli urinari di IL-6 sono stati misurati in corso di glomerulonefrite proliferativa, e tali concentrazioni sono più alte nei pazienti con lesioni proliferative più avanzate rispetto a quelli con lesioni più lievi.

La IL-8 è invece dotata di capacità chemotattica per i granulociti e viene liberata dalle cellule mesangiali stimulate da IL-1 e TNF.

L'azione combinata di queste due citochine potrebbe fornire una interpretazione alla proliferazione mesangiale con aumento di matrice ed all'infiltrazione leucocitaria osservate in corso di glomerulonefrite (Fig. 1).

Gli effetti biologici delle citochine sono stati invocati per fornire un'interpretazione a fenomeni clinici che avvengono durante il trattamento dialitico, sia acutamente, quali la febbre, l'ipotensione e lo shock, sia cronicamente, quali la distruzione muscolare, la perdita progres-

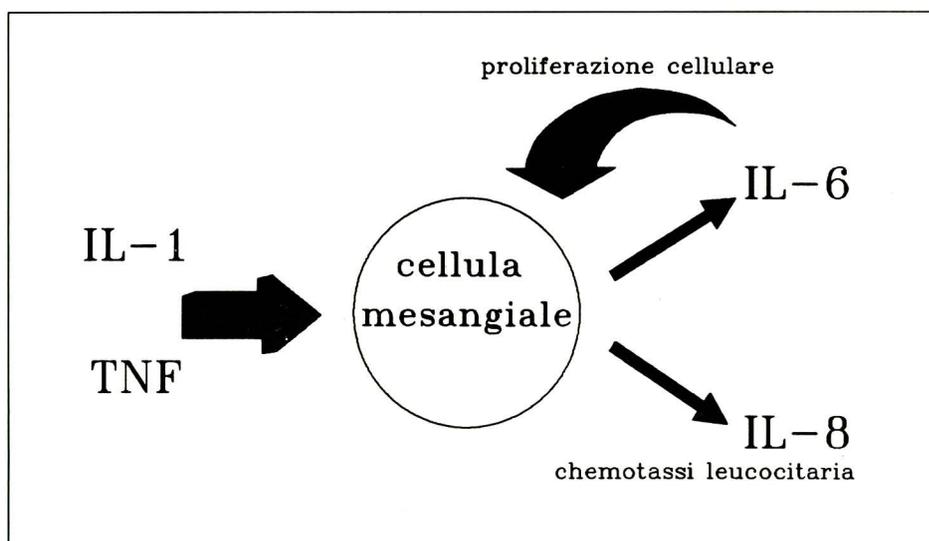


Fig. 1

siva di massa ossea, l'amiloidosi e le sindromi correlate come la compressione del nervo mediano nel tunnel carpale. Di volta in volta il meccanismo responsabile di questa attivazione cellulare con conseguente liberazione di citochi-

ne, è stato identificato nell'attivazione del complemento indotta dalla membrana dialitica; nel contatto diretto fra le cellule mononucleate e la membrana dialitica; nel passaggio di materiale endotossinico di origine batterica e/o di

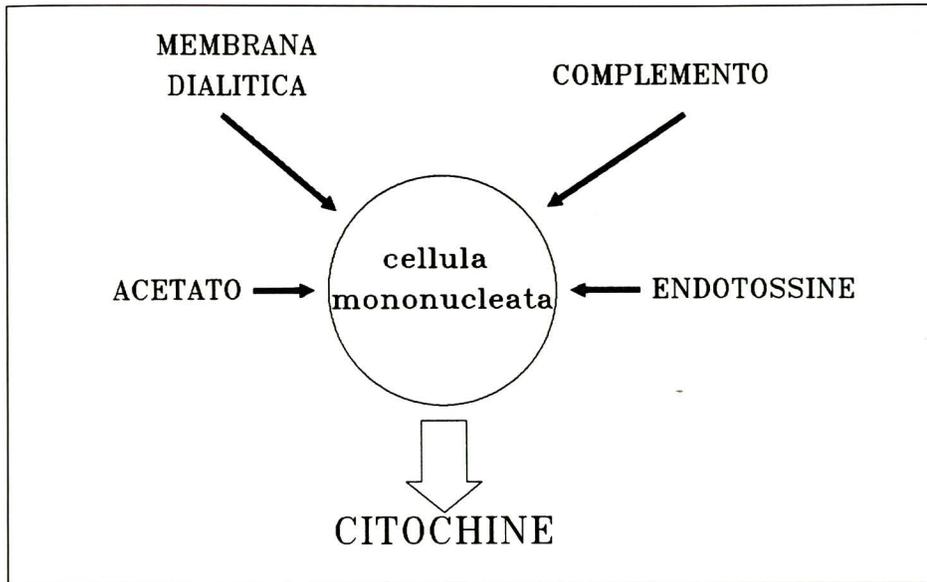


Fig. 2

frammenti di tali sostanze dal liquido di dialisi al sangue, attraverso la barriera formata dalla membrana dialitica; nell'acetato stesso presente nel liquido di dialisi (Fig. 2).

Pur nella complessità di interpretare e correlare gli effetti delle varie citochine, appare sempre più evidente il ruolo chia-

ve svolto da queste sostanze nella eziopatogenesi dei processi patologici in campo nefrologico e dialitico. Future ricerche certamente chiariranno ulteriormente l'importanza delle citochine in questo settore, fornendo un solido fondamento per l'allestimento di precise strategie terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med* 1987; 317: 940-5.
- 2 Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 379-85.
- 3 O'Garra A. Interleukins and the immune system. *Lancet* 1989; i: 943-7.
- 4 Abbot F, Ryan JJ, Ceska M, Matsushima K, Sarraf CE, Rees AJ. Interleukin-1 β stimulates human mesangial cells to synthesize and release interleukins-6 and-8. *Kidney Int* 1991; 40: 597-605.
- 5 Coleman DL, Reuff C. Interleukin-6: An autocrin regulator of mesangial cell growth. *Kidney Int* 1992; 41: 604-6.
- 6 Dinarello CA. Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 1992; 41: 683-94.