

## NEFRITE LUPICA: UNA QUESTIONE DI TOLL...ERANZA

**Dr. Giuseppe Castellano, MD, PhD**

Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianti (DETO)

Università degli Studi di Bari

70124 Bari

✉ e-mail: g.castellano@nephro.uniba.it

Lo sviluppo della Nefrite Lupica (NL) in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) rappresenta una delle complicanze più frequenti di questa malattia, considerata il prototipo delle malattie autoimmuni. La NL è il risultato di un'interazione tra suscettibilità genetica e fattori ambientali ed è caratterizzata da periodi di remissione e di riacutizzazione. Le infezioni batteriche e virali sono considerate importanti fattori determinanti la rottura della tolleranza immunitaria e la comparsa di NL o delle sue riacutizzazioni.

Fino a poco tempo fa, si pensava che in corso di infezioni batteriche, la reazione infiammatoria fosse mediata da molecole solubili quali i lipopolisaccardi, capaci di attaccare le cellule con un meccanismo tossico, non mediato da recettori. Con la recente scoperta dei *Toll-like receptors* (TLR) è stata identificata una famiglia di recettori altamente conservati e capaci di riconoscere una gran quantità di prodotti batterici e virali, attivando così in maniera specifica sia le cellule del sistema immunitario che quelle residenti nei vari parenchimi.

Grande attenzione è stata quindi riservata dalla letteratura alla localizzazione dei TLR nei vari organi ed ai danni da essi causati. Recentemente sono stati identificati i TLR espressi da cellule residenti renali quali le cellule tubulari prossimali e le cellule mesangiali (1). Si è anche ipotizzato che in corso di infezioni locali o sistemiche ci sia un'attivazione delle cellule renali mediata dai ligandi dei TLR (1). La comprensione del ruolo dei TLR nella patogenesi della NL è venuta anche dallo studio di modelli sperimentali murini (1). Per chiarire il ruolo dei TLR Pawar et al. (2) hanno utilizzato topi con fenotipo  $MLR^{lpr/lpr}$  che presentano di base una marcata attività linfo-proliferativa con conseguente produzione di vari autoanticorpi tra cui quelli contro il DNA a doppia elica e sviluppano una patologia sistemica autoimmune simile al LES umano. Questi topi sono stati utilizzati ad appena 8 settimane di vita, quando non erano ancora evidenti i segni della NL. Essi erano quindi sottoposti a somministrazione di specifici ligandi dei TLR3 (pI:C RNA), TLR7 (*imiquimod*) e TLR9 (CpG-DNA) per 2 settimane.

Il dato più interessante riscontrato dallo studio era rappresentato dallo sviluppo della NL solo nei topi che ricevevano il ligante di TLR9, rappresentato da DNA ricco di sequenze CpG non metilate e comunemente presenti in batteri o in virus a DNA. In questo modello, la nefropatia era caratterizzata da una forma proliferativa diffusa, con depositi glomerulari di IgG e C3 ed un infiltrato macrofagico; inoltre compariva una proteinuria significativa, con un quadro finale del tutto simile alla classe IV della NL umana. Accanto all'interessamento renale, si osservava una marcata splenomegalia e l'incremento dei livelli di anticorpi IgG anti dsDNA. La somministrazione negli stessi animali di oligonucleotidi in grado di bloccare l'attivazione dei TLR9 causava una significativa riduzione della proliferazione delle cellule B, della produzione di autoanticorpi e conseguentemente del danno renale. Questo studio dimostra in modo indiscutibile l'importante ruolo svolto dai TLR9 nello sviluppo della nefropatia in questo modello sperimentale di LES.

Il lavoro, molto interessante dal punto di vista metodologico, soprattutto per lo studio *in vivo*, presenta alcuni limiti nella parte *in vitro*. Gli Autori hanno, infatti, isolato linfociti e cellule dendritiche dai topi senza coinvolgimento renale per poi attivarle *in vitro*. Per dimostrare l'effettivo coinvolgimento di queste cellule nella riattivazione della NL, sarebbe stato preferibile isolare le cellule direttamente dagli organi interessati, quali i reni e la milza, per un'analisi sull'effettivo stato di attivazione delle stesse. In definitiva, questi dati individuano nel TLR9 il recettore principe nella patogenesi della NL. Dati del nostro gruppo hanno mostrato una significativa presenza di cellule dendritiche a livello tubulo-interstiziale nelle biopsie renali di pazienti affetti da NL, soprattutto nelle classi III-IV. Di notevole interesse è stato il riscontro di diverse sottopopolazioni di dendritiche mieloidi e plasmacitoidi, che rappresentano le principali cellule esponenti i TLR9. Questa osservazione potrebbe quindi suggerire come l'attivazione del TLR9 possa modulare lo sviluppo del danno renale, attraverso il rilascio locale di citochine con attività pro-fibrotica e pro-infiammatoria.

In conclusione, il lavoro di Pawar aggiunge un importante tassello alla comprensione dei meccanismi di insorgenza e riattivazione della NL, soprattutto in seguito ad infezioni batteriche o virali, e suggerisce nuovi target per il trattamento di questa grave malattia.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Anders HJ, Banas B, Schlondorff D. Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 854-67.
2. Pawar RD, Patole PS, Ellwart A, et al. Ligands to nucleic acid-specific toll-like receptors and the onset of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3365-73.