

**PODOCITI. NUOVI CONTATTI** DI GIUSEPPE D'AMICO

# Le cellule hanno voglia di comunicare

*La malattia renale cronica sta diventando una problematica di dimensioni mondiali, non solo a causa della dimensione epidemica delle nefropatie associate alla sindrome metabolica, all'obesità, all'ipertensione, e al diabete, ma anche perché è stato chiaramente dimostrato che i pazienti affetti da patologie renali anche di grado modesto costituiscono una popolazione con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari.*

Le terapie che possono essere attualmente messe in atto per trattare o rallentare la progressione delle malattie renali rimangono per lo più aspecifiche e decisamente limitate, e le opzioni salvavita utilizzate nell'insufficienza renale terminale, cioè la dialisi e il trapianto renale, comportano un costo sociale ed economico elevato e si accompagnano ad una ridotta qualità di vita dei pazienti.

L'assenza di terapie specifiche, mirate alla singola patologia, è determinata dalla nostra persistente scarsità di conoscenze sulle cause e i meccanismi che determinano la maggior parte delle malattie renali.

Va tenuto presente inoltre che la presenza di una malattia renale è spesso caratterizzata solo dalla presenza asintomatica di sangue e proteine nelle urine, che testimoniano l'esistente alterazione della funzione del filtro glomerulare, cioè della capacità del rene di trattenere sostanze utili ed eliminare quelle inutili o dannose.

Il filtro glomerulare è costituito dalla matassa dei capillari del glomerulo renale, rivestiti da una cellula estremamente importante, il podocita, che è stata ed è oggetto di numerosi studi. Si tratta di una cellula estremamente ramificata, che proprio con i suoi prolungamenti avvolge completamente i capillari del glomerulo renale.

Il podocita sembra essere l'elemento centrale della barriera di filtrazione, come dimostrato dall'evidenza che la perdita o anche solo la disfunzione di singole specifiche proteine podocitarie determinano nell'animale da esperimento forme di nefropatia con imponente perdita proteica urinaria. Il dato sperimentale ha un equivalente umano: mutazioni di queste stesse proteine podocitarie sono infatti alla base di forme di sindrome nefrosica familiare e sporadica.

Nonostante i numerosi sforzi intrapresi per comprendere i complessi meccanismi cellulari e molecolari che regolano il funzionamento del podocita, an-

cora oggi numerosi aspetti non sono conosciuti, e in particolare non sono assolutamente noti i meccanismi di comunicazione utilizzati da questa cellula per comunicare con le cellule vicine.

La principale linea di ricerca del Laboratorio della **Fondazione D'Amico** per la Ricerca sulle Malattie Renali verte appunto da alcuni anni sulla biologia del podocita, proprio nel tentativo di chiarire il funzionamento di questa cellula prima di tutto in condizioni normali, indispensabile premessa per comprendere meglio cosa le succede quando si altera.

La scoperta più importante fatta finora nel nostro laboratorio riguarda il fatto che il podocita utilizza meccanismi di comunicazione assimilabili a quelli impiegati dai neuroni.

Le nostre ricerche sono partite dalla considerazione che podociti e cellule neuronali hanno numerose indiscusse caratteristiche simili: sono entrambe cellule completamente differenziate, estremamente ramificate, che condividono numerose proteine ad espressione ristretta, cioè presenti solo in pochissimi tipi cellulari dell'organismo.

Partendo da queste analogie il nostro gruppo ha dapprima descritto nei podociti la presenza di molecole specificamente associate a vescicole esocitotiche, come Rab3A ed il suo effettore specifico Rabphilin3A (Rastaldi MP, Armelloni S, Berra S, Li M, Pesaresi M, Poczewski H, Langer B, Kerjaschki D, Henger A, Blattner SM, Kretzler M, Wanke R, D'Amico G. Glomerular podocytes possess the synaptic vesicle molecule Rab3A and its specific effector rabphilin-3a. *Am J Pathol.* 2003; 163: 889-99).

Successivamente abbiamo dimostrato all'interno del podocita l'esistenza di un sistema vescicolare simil-sinaptico, in grado di svolgere attività di esocitosi/endocitosi spontanea e regolata, con rilascio di glutamato, e abbiamo dimostrato a livello glomerulare l'esistenza di recettori specifici ionotropici e metabotropici del glutamato (Rastaldi MP, Armelloni S, Berra S, Calvaresi N, Corbelli A, Giardino LA, Li M, Wang GQ, Fornasieri A, Villa A, Heikkila E, Soliymani R, Boucherot A, Cohen CD, Kretzler M, Nitsche A, Ripamonti M, Malgaroli A, Pesaresi M, Forloni GL, Schlondorff D, Holthofer H, D'Amico G. Glomerular podocytes contain neuron-like functional synaptic vesicles. *FASEB J.* 2006; 20: 976-978).

Questi dati ci hanno permesso di ipotizzare che nel glomerulo si svolga un tipo di comunicazione simil-neuronale prima di tutto tra i podociti, ma verosimilmente anche tra i podociti e le altre cellule glomerulari.

I dati più recenti delle nostre ricerche, non ancora pubblicati, sono oggetto di un brevetto internazionale di proprietà della Fondazione D'Amico per la Ricerca sulle Malattie Renali (patent application WO2007015170).

Questi dati sono interessanti perché sembrano dimostrare che questo sistema di comunicazione è molto importante per la funzione di filtro. Infatti, se il sistema di comunicazione viene bloccato, sia sul fronte vescicolare che su quello recettoriale, questo blocco causa aumentata perdita proteica nell'animale da esperimento.

Per quanto riguarda la patologia umana, la presenza nel rene di meccanismi di comunicazione simili a quelli neuronali potrebbe innanzitutto spiegare perché alcune malattie genetiche rare, come la sindrome di Galloway-Mowat, coinvolgono simultaneamente il cervello e il rene.

Inoltre le analogie tra podociti e neuroni potrebbero in futuro essere sfruttate a scopo terapeutico, dato che la nostra conoscenza dei neuroni è di gran lunga superiore a quella che abbiamo dei podociti.

Il nostro gruppo sta per esempio cominciando ad ottenere, nell'animale da esperimento, risultati che sembrano davvero promettenti con l'utilizzo di sostanze neuromodulatrici, che sembrano in grado di migliorare la funzionalità del podocita e soprattutto di ridurre la perdita di proteine nelle urine.

\*PRESIDENTE FONDAZIONE D'AMICO PER LA RICERCA SULLE MALATTIE RENALI

