

Impiego delle cellule staminali nel trapianto di rene

Sandro Zonta

*Istituto di Chirurgia Epatopancreatica, Fondazione I.R.C.C.S.
Policlinico San Matteo Pavia*

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie - Riabilitative e
dei Trapianti d'Organo, Università degli Studi di Pavia*

Le recenti acquisizioni in tema di cellule staminali, ovvero di cellule totipotenti e pluripotenti in grado di conservare ancora intatta la loro capacità differenziativa, ha acceso l'interesse della comunità scientifica in relazione al loro impiego a fini clinici. È infatti facile poter immaginare il potenziale terapeutico di cui possono disporre nel curare patologie cronico-degenerative nelle quali la funzione originale viene a mancare per effetto dell'alterazione delle strutture cellulari originali che hanno perso la possibilità di replicarsi. In tale maniera, la cellula staminale esprime la sua plasticità ovvero la capacità di differenziarsi verso una determinata linea cellulare e di sostituire la compagine cellulare ormai mal funzionante contribuendo a ristabilire la funzione d'organo. Accanto a questa importante applicazione, va emergendo anche l'evidenza dell'effetto regolatore svolto dalle cellule staminali in grado di promuovere differenti funzioni agendo sul micro-environment la dove si realizza un danno acuto tissutale con perdita della funzione dell'organo. Numerosi studi sperimentali hanno messo in luce l'effetto riparativo determinato dall'infusione di Cellule Staminali Mesenchimali (MSC) in modelli sperimentali di insufficienza renale acuta nel topo, nel ratto e nella pecora [1]. Analoghe evidenze sono state riportate da studi sperimentali volti a valutare l'efficacia delle MSC nel riparare i danni derivanti da forme di glomerulonefrite mesangio proliferative indotte con meccanismi immunitari anticorpi mediati (anti Ty-1) [2]. È interessante notare che in questi studi, l'effetto terapeutico delle MSC non derivi dal loro potenziale differenziativo ma dalla possibilità che la loro presenza nella sede del danno stimoli le cellule residenti a rigenerare la struttura danneggiata o ad auto limitare la reazione infiammatoria ed immunitaria in modo da spegnere i meccanismi che sostengono il danno tissutale.

Queste rappresentano le premesse per l'utilizzo delle cellule staminali nel trapianto d'organo e nella fattispecie nel trapianto di rene. Infatti nel trapianto allo genico di organo solido si va incontro alla aggressione del graft da parte del sistema immunitario dell'ospite (ricevente) che genera un danno tessutale mediato dalle cellule immunocompetenti che aggrediscono ciò che non riconoscono come self. Si instaura perciò il rigetto acuto cellulare che determina la perdita completa della funzione dell'organo trapiantato. La possibilità di ricorrere a cellule in grado di agire come interruttori on/off della reazione immunitaria apre nuove prospettive per il trattamento a lungo termine del rigetto acuto e cronico nel paziente trapiantato che vede la possibilità di svincolarsi dalla pesante terapia farmacologia immunosoppressiva. L'identificazione del migliore soggetto per raggiungere questo obiettivo viene suggerito dalle evidenze sperimentali in vitro che hanno permesso di selezionare le MSC come reali effettori di un meccanismo di regolazione citochine guidato efficace nel propagare un segnale di immunomodulazione e spegnimento della reazione linfocito mediata. [3]

Tale aspetto in particolare si presta come ideale presupposto per l'impiego nella terapia immuno-regolatrice per l'accettazione del graft nei trapianto di organi solidi. Infatti, in vitro MSC umane in co-coltura con cellule dendritiche, linfociti TH1 e TH2 e cellule NK modulano la secrezione di citochine in senso antiinfiammatorio [1]. Inoltre la aggiunta di MSC, sia allogeneiche che autologhe, in una coltura linfocitaria mista inibisce la risposta proliferativa dei linfociti [4,5,6,7]. I meccanismi antiproliferativi di MSC non si conoscono. Secondo alcune ipotesi le MSC potrebbero agire inibendo il rilascio di IL-2 e/o riducendo l'espressione di recettore di IL-2 sui linfociti attivati [8].

Esperimenti in vivo mostrano che la somministrazione in vena di MSC in babuino prolunga la sopravvivenza di un trapianto di cute [7].

Il modello di trapianto di rene nel ratto costituisce ormai un modello ben codificato per lo studio dei fenomeni immunitari legati a trapianto solido. L'alta immunogenicità del trapianto attraverso l'impiego di ceppi di animali totalmente incompatibili consente di mettere alla prova l'utilizzo delle MSC in un modello in vivo che riproduce

appieno la complessità dei fenomeni immunitari che agiscono nella regolazione del rigetto cellulare acuto e cronico.

Bibliografia

- 1) Behr L., Hekmati M., Fromont G., Borenstein N., Noel L.H., Lelievre-Pegorier M., Laborde K. Intra Renal Arterial Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in an Ovine Model in the Postischemic Kidney. *Nephron Physiol.* 2007 Oct 16;107(3):p65-p76.
- 2) Kunter U., Rong S., Djuric Z., Boor P., Muller-Newen G., Yu D., Floege J. Transplanted mesenchymal stem cells accelerate glomerular healing in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2202-12. Epub 2006 Jun 21.
- 3) Lin F., Moran A., Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest.* 2005 Jul;115(7):1756-64.
- 4) Roufosse C.A., Direkze N.C., Otto W.R., Wright N.A. *The International Journal of Biochemistry & cell Biology* 36: 585-597 2004.
- 5) Le Blanc K., Tammik C., Rosendahl K., Zetterberg E., Ringden O. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 31: 890-896, 2003.
- 6) Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell response. *Blood*,19 , 2004.
- 7) Le Blanc K., Tammik L., Sundberg B., Haynesworth S.E., Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol:* 57, 11-20, 2003.

- 8) Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M., et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*: 30: 42-48, 2002.