

Alterata regolazione citochinica ed insorgenza di nefrite lupica

Dott. Nicola Calvani

Dipartimento di Medicina Interna e Oncologia Clinica
Università degli Studi di Bari

In corso di lupus eritematoso sistemico il coinvolgimento renale sottoforma di processo infiammatorio rappresenta la manifestazione clinica più frequente e più importante in senso prognostico. Infatti, la nefrite si sviluppa nella maggior parte dei pazienti e comporta gravi ripercussioni sulla funzionalità di un organo nobile ed indispensabile per la vita quale il rene. Dal punto di vista patogenetico la nefrite lupica è causata dall'eccessiva deposizione a livello del tessuto renale dei cosiddetti immunocomplessi. Questi ultimi si formano in seguito al legame tra un auto-anticorpo ed un antigene *self* cioè appartenente al proprio organismo. Attualmente il trattamento della nefrite lupica non è risolutivo e prevede l'impiego di farmaci ad azione immunosoppressiva in grado di ridurre in modo aspecifico la formazione degli immunocomplessi spesso a fronte di gravi effetti collaterali.

La deposizione degli immunocomplessi in sede renale determina l'attivazione di una cascata di eventi molecolari in grado a loro volta di innescare ed amplificare il processo di infiammazione sino al danno tissutale permanente. Negli ultimi anni il mio interesse di ricercatore è stato rivolto verso lo studio dei suddetti eventi molecolari nella speranza che la comprensione dei meccanismi che li sottendono possa un domani contribuire alla scoperta di terapie innovative, mirate, più efficaci e meno tossiche per i pazienti. In particolare ho focalizzato l'attenzione sul ruolo delle citochine, molecole solubili prodotte dai globuli bianchi ed in grado di mantenere l'omeostasi della risposta immunitaria. In parole povere le citochine o interleuchine rappresentano l'alfabeto del linguaggio utilizzato dalle cellule dell'infiammazione per comunicare tra di loro. Ebbene, in corso di nefrite lupica l'espressione di alcune interleuchine è alterata e ciò rende il "dialogo" tra i leucociti incomprensibile e dannoso. Sotto la guida dei miei maestri Professori Franco Dammacco e Franco Silvestris, ho condotto una serie di studi tesi a definire l'importanza della disregolazione citochinica nella patogenesi della nefrite lupica. Utilizzando dapprima un modello sperimentale di malattia nel topo molto simile al lupus umano e confermando i risultati su un'ampia casistica di pazienti, abbiamo dimostrato che l'insorgenza di danno renale si associa ad una aumentata produzione di citochine di tipo pro-infiammatorio quali l'IFN- γ , l'IL-12 e l'IL-18. Inoltre, abbiamo dimostrato come sia possibile ridimensionare tale alterata espressione citochinica in modo da prevenire la malattia ovvero migliorarne la prognosi a prescindere dalla produzione di auto-anticorpi e dalla deposizione di immunocomplessi. Quest'ultimo dato è di fondamentale importanza dal punto di vista terapeutico ed auspica l'impiego di farmaci biologici diretti contro le suddette citochine pro-infiammatorie in analogia a quanto già attuato con successo nei pazienti affetti da artrite reumatoide mediante l'utilizzo dell'anti-TNF α .

A conclusione di questa breve relazione sulla attività di ricerca svolta, i cui dettagli possono essere ricavati negli articoli scientifici segnalati più sotto, ringrazio sentitamente la Commissione composta dai Professori Angelo Passaleva, Maria Grazia Sabbadini e Gianni Marone nonché tutto il *Gruppo Italiano per la lotta contro il Lupus Eritematoso Sistemico* per il prestigioso Premio di Studio assegnatomi.

N. Calvani, M. Satoh, B.H. Crocker, W.H. Reeves, H.B. Richards. *Nephritogenic autoantibodies but absence of nephritis in IL-12 p35 deficient mice with pristane-induced lupus*. *Kidney Int.* 2003; 64: 897-905.

N. Calvani, H.B. Richards, M. Tucci, G. Pannarale, F. Silvestris. *Up-regulation of IL-18 and predominance of a Th1 immune response is a hallmark of lupus nephritis*. *Clin Exp Immunol.* 2004; 138: 171-178.