

Biomarcatori nelle glomerulopatie e nel rigetto del trapianto renale

Descrizione

Maurizio Salvadori, Past Direttore di Nefrologia Dialisi e Trapianto renale- Azienda Ospedaliera Universitaria- Careggi

Giuseppina Rosso, Medico Divisione Nefrologia Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio USL Centro Toscana

Abstract:

La scoperta di nuovi ed attendibili biomarcatori nelle malattie renali, ha consentito lo sviluppo della medicina di precisione anche nel settore delle nefropatie. Verranno qui trattati i nuovi biomarcatori nel settore delle glomerulopatie e del rigetto del trapianto renale. Molti biomarcatori sono stati studiati, ma solo alcuni sono validati e di sempre maggior impiego nella pratica clinica.

Parole chiave

Biomarcatori, Glomerulopatie, rigetto acuto, medicina di precisione, specificità e sensibilità.

Il passaggio dalla medicina basata sull'evidenza alla medicina di precisione è essenzialmente connesso alla scoperta di nuovi, attendibili e non invasivi biomarcatori.

Diagnosi, prognosi, risposta ai farmaci e monitoraggio di una condizione morbosa sono troppo spesso affidati a marcatori o tecniche diagnostiche, spesso poco attendibili, legati all'esperienza dell'operatore, sovente invasivi. In questo studio passiamo in rassegna vecchi e nuovi marcatori nel settore delle glomerulonefriti e nel rigetto del trapianto renale.

Vecchi ma tuttora spesso impiegati sono il dosaggio della creatinina sierica, l'esame delle urine, l'ecografia renale, la biopsia renale e, relativamente al trapianto, la ricerca di anticorpi volti verso il donatore ed il dosaggio sierico dei farmaci immunosoppressori.

La creatinina sierica è un indicatore spesso approssimativo e per alcune malattie tardivo nelle diagnostica. Simili considerazioni valgono per l'esame delle urine. Entrambi i test sono talora tardivi nella diagnostica ed approssimativi nel monitoraggio di una patologia. L'ecografia renale è fortemente operatore dipendente e, per alcune patologia, eccessivamente approssimativa. La biopsia renale è stata ritenuta il *golden standard*, ma è invasiva, non priva di rischi soprattutto in reni singoli. Inoltre necessita dell'esperienza dell'operatore e di tecnologie non sempre disponibili. Il dosaggio degli immunosoppressori è spesso non specifico in assenza di altri segnali.

I nuovi marcatori di cui ora trattiamo devono essere precisi, riproducibili, non invasivi, utili nella diagnostica, nella prognosi, nel monitoraggio della patologia in oggetto.

Distinguiamo biomarcatori delle glomerulopatie e biomarcatori del rigetto acuto del trapianto renale: di fatto in questi due settori sono stati compiuti i progressi più importanti.

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Nella Tabella 1 sono riportati i biomarcatori di maggior rilievo nelle glomerulopatie. Verranno discussi i biomarcatori impiegati routinariamente nella clinica (evidenziati in grassetto nella tabella).

Tabella 1 Biomarcatori nelle glomerulopatie

Malattia	Biomarcatore	Campione	Applicazione	Uso Clinico Rutinario
IgAN	Gd-IgA1	Siero	Diagnosi, Prognosi; Monitoraggio	No
IgAN	DKK3	Urine	Prognosi	No
IgAN	**IgAN237**	**Urine**	**Prognosi**	**Si**
FSGS	suPAR	Siero	Diagnosi; Monitoraggio	No
FSGS	Apo-A-Ib	Urine	Monitoraggio	No
NM	**PLA2R1**	**Siero**	**Diagnosi**	**Si**
NM	**THSD7A**	**Siero**	**Diagnosi**	**Si**
NM	SEMA3B	Siero	Diagnosi	No
NM	**Nell-1**	**Siero**	**Diagnosi**	**Si**
MPGN/C3GP	**Fattori del Complemento**	**Siero**	**Diagnosi; Prognosi; Monitoraggio**	**Si**
GNF	DNAJB9	Siero	Diagnosi	No
AAV	**ANCA**	**Siero**	**Diagnosi**	**Si**
AAV	Calprotectina	Siero	Monitoraggio	No
AAV	MCP-1	Urine	Monitoraggio	No
AAV	sCD163	Urine	Diagnosi; Monitoraggio	No
NL	Anti-C1q	Siero	Diagnosi; Prognosi; Monitoraggio	No
NL	EGF	Urine	Prognosi	No
NL	MCP1	Urine	Diagnosi; Prognosi; Monitoraggio	No
NL	KIM-1	Urine	Prognosi; Monitoraggio	No
NL	NGAL	Urine	Prognosi; Monitoraggio	No
DKD	KIM-1	Siero/Urine	Prognosi	No
DKD	NGAL	Urine	Diagnosi	No
DKD	**CKD273**	**Urine**	**Prognosi**	**Si**

Abbreviazioni: IgAN: glomerulonefrite da IgA; FSGS: glomerulosclerosi focale e segmentaria; NM: Nefropatia membranosa; MPGN: Glomerulonefrite membrano-proliferativa; C3GP: glomerulonefrite a depositi di C3; GNF: glomerulonefrite fibrillare; AAV: Vasculite a depositi di ANCA; NL: Nefropatia lupica; DKD: Nefropatia diabetica.

Uno studio su 209 pazienti affetti da IgAN ha documentato che la presenza di 237 peptidi nelle urine era associata ad una significativa progressione della malattia con riduzione del filtrato glomerulare. Questi peptidi includevano la apolipoproteina C-III, la alfa1 antitripsina, il fibrinogeno, la titina, la uromodulina e recettori polimerici per le immunoglobuline. IgAN237 è risultato essere un predittore indipendente per il declino del filtrato.

Fra i diversi autoantigeni associati alla nefropatia membranosa il recettore-1 per la fosfolipasi-A2 (PLA2R1) e la trombospondina di tipo 1 contenente la proteina 7A (THSD7A) sono gli antigeni più frequentemente riscontrati nel siero e dotati di patogenicità nella nefropatia membranosa primitiva. La presenza di tali autoanticorpi è un biomarcatore sensibile e specifico ed offre l'opportunità di fare diagnosi di nefropatia membranosa a livello molecolare anche indipendentemente dall'esecuzione di una biopsia renale.

Sempre nella nefropatia membranosa, la presenza nel siero di anticorpi diretti contro la proteina *neuronal-antigen-neural-epidermal-growth-factor-like*-1 (NELL-1) permette la diagnosi non invasiva di NM e suggerisce la ricerca di neoplasie spesso concomitanti.

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Nella glomerulonefrite membrano proliferativa è frequentemente osservata riduzione nel siero di C3 e C4. Nella forma a depositi prevalenti di C3 è più spesso osservata la riduzione del solo C3. In quest'ultima si possono osservare alterazioni di fattori specifici delle vie del complemento. Questi fattori includono autoanticorpi che stabilizzano la C3 convertasi come C3Nef, C4Nef o anticorpi anti CFB o anche anti-FH e anti FI.

Approssimativamente il 90% delle vasculiti associate alla presenza di anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA-AAV) sono positive per la ricerca di ANCA nel siero. In pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva la presenza di ANCA nel siero è predittiva di AAV con accuratezza estremamente elevata.

Negli anni recenti sono stati identificati diversi marcatori urinari utili nella diagnosi o nella prognosi della nefropatia diabetica, fra cui i più importanti sono marcatori proteomici come il CKD273. Questi ultimi sono legati a processi come la fibrosi o la flogosi che rappresentano gli stadi iniziali della nefropatia diabetica. E' stato documentato che CKD273 ha un valore predittivo dello sviluppo e peggioramento dell'albuminuria ed è un buon predittivo del deterioramento del filtrato glomerulare.

Osservando la tabella 1 si può vedere che molti altri biomarcatori sono allo studio per la diagnosi o prognosi o comunque per la identificazione non invasiva delle glomerulopatie. Sono stati trattati solo quelli attualmente validati ed in uso clinico. Per i rimanenti esistono studi anche molteplici, ma ancora contradditori che non consentono il loro definitivo inserimento nella diagnostica.

Nuovi biomarcatori nella diagnostica del rigetto acuto del trapianto renale.

Tre gruppi di nuovi biomarcatori hanno documentato la loro validità nella diagnostica e nel *follow-up* del rigetto acuto.

Sono particolarmente importanti perché spesso il rigetto acuto decorre in modo subclinico ed anche la biopsia renale talora non è in grado di diagnosticarlo.

Si tratta della presenza nel siero, ma anche nelle urine di DNA libero del donatore; della valutazione dei geni presenti nel sangue a distanza dal trapianto (profilo genico); della presenza nelle urine del ricevente di marcatori proteici.

Un danno al rene trapiantato come accade nel rigetto, libera DNA cellulare dell'organo trapiantato nel sangue del ricevente. Questo è un marcatore attendibile di danno endoteliale ed è quanto si verifica per effetto delle cellule immunologiche del ricevente attivate durante un rigetto. Parallelamente DNA del trapianto può anche attraversare la barriera renale ed apparire nelle urine. La Tabella 2 riporta i vantaggi ed i limiti della diagnostica del rigetto mediante valutazione del DNA libero nel siero o urine.

Tabella 2 Vantaggi e limiti dell'uso del DNA del trapianto nella diagnostica del rigetto acuto

Potenziali benefici	**Potenziali limiti**
Biomarcatore non invasivo	La quantificazione frazionale è influenzata da variazioni del DNA del ricevente
Applicabile a tutti gli organi trapiantati	Non esclude, se negativo, il rigetto mediato da cellule T
La presenza di DNA si può verificare anche 30 giorni prima del rigetto	Piò essere elevato in patologie diverse dal rigetto (nefropatia da BK, tossicità da inibitori della calcineurina)
La quantificazione del DNA del donatore non è influenzata dal DNA del ricevente	Non raccomandato nel periodo precoce post trapianto
Non necessarie biopsie renali di protocollo	Non raccomandato per 24 ore dopo biopsia renale
Non necessarie comunque biopsie renali	Alterato in gravidanza
Diagnostica non invasiva di rigetto mediato da anticorpi	Alterato in retrapianti ed in trapianti multi organo
Valutazione della risposta alla terapia del rigetto	
Indicatore per il trattamento del rigetto anticorpale cronico attivo	

L'algoritmo *Tru-Graf* è un algoritmo che analizza il profilo di 120 geni post-trapianto renale. Diversi studi, basati su tale algoritmo hanno identificato che l'evidenziarsi di tale profilo genico documenta la presenza di un rigetto acuto prima che se ne abbiano manifestazioni cliniche. La sensibilità del test è del 71% e la specificità del 75%. La conclusione di tutti questi

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

studi è che la valutazione del profilo genico post trapianto rappresenta una strategia non invasiva per la diagnostica del rigetto subclinico.

Altra importante tecnologia non invasiva è la valutazione dell'RNA urinario.

Elevati livelli urinari di perforina e di granzyme B sono diagnostici di rigetto acuto. Più recentemente la elevata presenza urinaria di CXCL9 e di CXCL10 sono risultati diagnostici per rigetto acuto validato, dove necessario da biopsia renale.

maurizio.salvadori1@gmail.com

CATEGORY

1. Scienza e professione

POST TAG

1. Studi e ricerche

Categoria

1. Scienza e professione

Tag

1. Studi e ricerche

Data di creazione
30/05/2024
Autore
redazione-toscana-medica
Campi meta

Nome E Cognome Autore 1 :	Maurizio Salvadori
Nome E Cognome Autore 2 :	Giuseppina Rosso
Views :	13026

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze