

Effetto protettivo di un estratto di succo di uva bianca sulla tossicità da mezzo di contrasto in cellule renali prossimali umane HK

M. Navarra¹, M. Andreucci², T. Faga², A. Pisani³, M. Sabbatini³, D. Russo³, F. Mattivi⁴, A. Michael², G. De Sarro²

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco e dei Prodotti per la Salute, Università di Messina, Messina

²Dipartimento di Scienze della vita, Università di Catanzaro Magna Graecia, Catanzaro

³Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Napoli Federico II, Napoli

⁴IASMA, Centro di ricerca e innovazione, Fondazione Edmund Mach, S. Michele all'Adige (TN)

La nefrotossicità da mezzo di contrasto radiologico (CIN) è una condizione patologica che spesso determina insufficienza renale acuta. Essa rappresenta la causa di danno renale acuto nel 12% dei pazienti ospedalizzati sottoposti a diverse procedure diagnostiche e interventistiche tra cui l'angioplastica coronarica. Generalmente, la CIN è reversibile, ma in alcuni casi il danno progredisce causando una grave riduzione della funzione renale. I meccanismi molecolari coinvolti nell'etiopatologia della CIN non sono stati ancora del tutto chiariti, ma studi recenti ne hanno messo in evidenza la complessità rendendo particolarmente arduo trovare specifiche ed efficaci strategie terapeutiche per poterne prevenire gli effetti citotossici.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti della frazione polifenolica del succo di uva bianca (WGJe) in cellule prossimali tubulari renali umane HK-2 trattate con sodio diatrizoato (NaD), principale componente di alcuni mezzi di contrasto ad elevata osmolarità.

Il trattamento delle cellule HK-2 con 75 mg/ml di NaD per 2.5 ore causa un drastica diminuzione della vitalità cellulare (70-75% rispetto al controllo), come valutato con il saggio dell'MTT il giorno successivo. La pre-incubazione di 15 minuti con WGJe (250 µg/ml) riduce del 60% l'effetto citotossico indotto dal NaD ($P < 0.005$).

Nell'intento di valutare il meccanismo molecolare alla base dell'effetto protettivo del WGJe, sono stati eseguiti saggi di Wester blotting su molecole chiave implicate nei processi di sopravvivenza cellulare. L'esposizione delle cellule HK-2 al diatrizoato di sodio per 30, 60 o 150 minuti causa una notevole riduzione della fosforilazione di Akt (Ser473), FoxO1 (Thr24) e FoxO3a (Thr32), ampiamente revertita dal pretrattamento con WGJe.

Inoltre, il WGJe alle concentrazioni 50, 100 e 250 µg/ml causa un aumento precoce (picco a 15 minuti) e concentrazione-dipendente della fosforilazione di Akt e ERK ½ che, pur riducendosi gradualmente con il tempo, si mantiene per almeno 2.5 ore.

Il trattamento delle cellule HK-2 con con 75 mg/ml di NaD per 2.5 ore determina una progressiva riduzione della fosforilazione di Akt, FoxO1 e FoxO3a, le cui bande tendono a scomparire dopo 27.5 ore dalla rimozione del NaD. Il pre-trattamento con WGJe (250 µg/ml) reverte tale effetto. Più complesso l'andamento temporale dei livelli di ERK ½ nelle cellule incubate con NaD in presenza o assenza di WGJe. Infatti, i livelli di pERK½ aumentano precocemente (1 ora) nelle cellule trattate con il solo NaD, per poi tornare ai livelli soglia dopo 27.5 ore dalla rimozione del NaD; nelle cellule pre-trattate con WGJe l'espressione di pERK½ risulta drammaticamente ridotta dopo 1-5 ore dall'allontanamento del mezzo di contrasto, prima di essere ripristinata sino ai livelli basali dopo 27.5 ore. Inoltre, nelle cellule incubate con NaD, il WGJe diminuisce l'espressione di p38 ed pNF-κB, mantenendo i livelli di Pim-1.

Il nostro studio suggerisce che il WGJe può ridurre la tossicità dei mezzi di contrasto attraverso la modulazione di specifiche vie del segnale intracellulari coinvolte nei meccanismi di sopravvivenza e morte cellulare.

PSR Calabria 2007/2013 misura 124, progetto 'ABSIB'.