

El Laboratori d'Investigació en Litiasi Renal del IUNICS esbrina els mecanismes immunitaris que fan front a les calcificacions

Els investigadors desvelen el paper de les carboxiproteïnes com a senyalitzadors indispensables perquè els macròfags puguin redissoldre els cristalls



Els investigadors del Laboratori d'Investigació en Litiasi Renal de l'Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), centre mixt entre la UIB i la CAIB, han comprovat, en experiments realitzats en animals, els mecanismes que hi ha implicats en la resposta immunitària enfront de les calcificacions. Els resultats de l'estudi modifiquen el paper que fins ara hom havia atribuït a les anomenades carboxiproteïnes.

L'estudi s'ha realitzat en el marc del projecte "Estudis sobre la prevenció del desenvolupament de calcificacions cardiovasculars en pacients dialitzats. Avaluació comparativa dels efectes del fitat i de dos bifosfonats d'aplicació clínica actual", que duu a terme el Laboratori d'Investigació en Litiasi Renal del IUNICS, en virtut del conveni subscrit entre la UIB i la Fundació Barceló.

El conveni esmentat, signat el dia 14 de febrer de 2007, partí de l'interès de la Fundació Barceló per donar suport a la recerca relacionada amb alguns dels problemes detectats en pacients sotmesos a diàlisi, per exemple, l'alta freqüència d'aparició de calcificacions cardiovasculars. En efecte, entre un 40 i un 50 per cent de la població dialitzada presenta processos de calcificació arterial, la qual cosa els genera hipertensió i augmenta el risc de patir accidents cardiovasculars. A més, la calcificació complica enormement un possible trasplantament renal en aquests pacients, ja que el teixit i els vasos que irriguen els teixits es tornen rígids i molt fràgils.

El projecte de recerca, el desenvolupament del qual es durà a terme al llarg de cinc anys (2007-2011) amb un pressupost de 150.000 euros, té com a objectiu principal esbrinar els mecanismes inductors de les calcificacions en els pacients dialitzats i els possibles tractaments. La primera fase del projecte, duta a terme al llarg de 2007, ha consistit a desenvolupar els plantejaments experimentals i la metodologia. No obstant l'anterior, el grup d'investigadors ha continuat la seva recerca bàsica sobre els processos implicats en la calcificació, a la vegada que posava a punt la metodologia a emprar durant els propers quatre anys.

Tal com afirma el doctor Fèlix Grases, "un dels punts més obscurs dels processos de calcificació, tant renals com cardiovasculars, ha estat el paper que hi tenen les proteïnes, en concret les carboxiproteïnes, a les quals la literatura científica ha atribuït un efecte inhibidor, tal com tenen composts com el pirofosfat o el fitat. De fet -apunta el doctor Grases-, ja en treballs anteriors el nostre grup havia intentat detectar aquest efecte inhibidor en experiments realitzats *in vitro*, però no resultava evident".

Amb l'objectiu d'aclarir el paper d'una d'aquestes proteïnes àmpliament esmentada i relacionada amb processos de calcificació, l'osteopontina, el grup dissenyà un experiment amb animals de laboratori consistent a comparar el seu hipotètic efecte amb el d'un inhibidor d'efecte contrastat i profundament investigat pel grup, el fitat.

L'experiment consistí a resseguir diàriament un procés de calcificació provocat en el teixit tou de rates. S'empraren dos grups d'animals. Uns foren alimentats amb una dieta normal amb fitat; els altres disposaren d'una dieta modificada, sense fitat. A partir del segon dia els investigadors comprovaren que s'iniciava la calcificació en el grup de rates amb dieta sense fitat però sense presència de la proteïna - osteopontina. En el grup de rates alimentades amb una dieta normal, amb fitat, no s'observà calcificació. Tot i que la calcificació provocada augmentà de mida en el primer grup d'animals, al cinquè dia encara no es detecta presència de la proteïna, tot i que s'observa una inflamació del teixit, és a dir una reacció del sistema immunitari de l'animal, amb presència de limfòcits i macròfags.

Transcorreguts vuit dies des de l'inici de l'experiment, el grup d'animals alimentats sense fitat presentaven ja una calcificació considerable deguda al creixement dels cristalls d'hidroxiapatita (fosfat càlcic en la forma hidroxilada), així com també un volum més elevat de cèl·lules del sistema immunitari. En aquest punt de l'experiment es detectà per primera vegada l'osteopontina, curiosament localitzada a la frontera entre la calcificació d'hidroxiapatita i els macròfags.

Segons explica el doctor Grases, "l'osteopontina és sintetitzada pels mateixos macròfags. Com a carboxiproteïna que és, els seus grups carboxil reaccionen amb el calci de la hidroxiapatita i, en fer-ho, queda modificada l'estructura molecular de la proteïna. Dit de manera planera, la proteïna queda enganxada a l'estructura dels cristalls, a la vegada que en modifica la forma. Es converteix, doncs, en un senyalitzador cel·lular perquè els macròfags puguin atacar allò que fins aleshores no era més que una superfície inorgànica i reconèixer, així, que es tracta d'un element aliè al cos que cal combatre. Només aleshores els macròfags ataquen la hidroxiapatita senyalitzada i la redissolen provocant un descens del pH".

Aquest efecte senyalitzador de la carboxiproteïna i la posterior redissolució dels cristalls per les cèl·lules immunitàries es dona amb una gran eficiència en el cas de les rates alimentades amb fitat, ja que les calcificacions provocades atenyen una mida molt petita i la capacitat de detecció i dissolució per part del sistema immunitari és gairebé immediata. En el grup d'animals alimentats sense fitat, en canvi, el ràpid creixement dels cristalls d'hidroxiapatita minva l'eficiència de l'equip format per l'osteopontina i els macròfags; és a dir, la capacitat de dissoldre els cristalls resulta insuficient enfront de la velocitat amb què aquests creixen.

La importància del descobriment rau en el fet de descartar el paper de les carboxiproteïnes com a inhibidors de la cristal·lització i d'haver esbrinat el vertader paper que desenvolupen, és a dir, el de senyalitzadors que permeten actuar als macròfags. La descoberta serà publicada aviat al *Journal of Nephrology*.

Així doncs, en condicions normals, l'organisme disposa d'un doble sistema de defensa per evitar que una lesió en una paret arterial esdevingui una calcificació: d'una banda manté bons nivells d'inhibidor en plasma (pirofosfat, fitat...) capaços d'evitar que la cristal·lització (provocada per múltiples factors) pugui avançar; i d'altra banda, disposa d'un sistema immunitari capaç en aquestes condicions de redissoldre els cristalls que l'efecte de l'inhibidor no ha pogut evitar que es formassin.

Què ocorre en el cas dels pacients sotmesos a diàlisi? Com en el cas de persones sense cap tipus de disfunció renal, la manca d'inhibidor resulta fatal per a aquelles que a causa d'un o diversos factors, són més proclius a formar calcificacions. I és el que precisament passa també amb pacients dialitzats. El procés de diàlisi elimina grans quantitats d'inhibidor del

plasma i deixa aquests pacients sense defensa enfront de qualsevol petita lesió que evolucioni cap a la calcificació.