



## Ricerca

# La nefrologia pediatrica del Meyer

**Paola Romagnani**

Unità complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS e Università degli Studi di Firenze

## Sommario

Al Meyer, ricerca e clinica si integrano per migliorare diagnosi e terapie pediatriche. Lo studio approfondito dei progenitori renali e delle podocitopatie guida approcci pro-rigenerativi, strategie di prevenzione del danno acuto e percorsi terapeutici personalizzati basati su autoanticorpi e profili genetici. L'adozione di percorsi rapidi, sistemi di monitoraggio intelligente e piattaforme derivate dal paziente riduce trattamenti inutili e ottimizza il follow-up, garantendo benefici concreti su qualità di vita, remissione stabile e sicurezza terapeutica per bambini e famiglie, promuovendo anche una gestione più efficiente e sostenibile delle risorse cliniche.

---

Al Meyer la ricerca non è un “piano parallelo” alla clinica: è il motore che rende diagnosi e terapie più rapide, mirate e gentili con i bambini. Il filo rosso è semplice da dire e difficile da realizzare: capire i meccanismi della malattia per curare meglio. Da questa idea nasce una ricerca d'avanguardia che non si ferma alla pubblicazione scientifica, ma rientra subito nella pratica quotidiana, cambia i percorsi clinici, accorcia i tempi decisionali e riduce trattamenti inutili. Così il Meyer diventa un ponte costante fra laboratorio e corsia, e ogni avanzamento si traduce in qualcosa di concreto per le famiglie: diagnosi più precise, terapie su misura, follow-up intelligenti e meno invasivi, pianificazioni terapeutiche condivise e comprensibili. In un contesto in cui le malattie renali pediatriche sono rare, eterogenee e spesso complesse, questa integrazione è la leva che sposta davvero gli esiti e la qualità di vita.

## Dalla ricerca alla pratica clinica: un modello integrato per i bambini

Una svolta che ha cambiato il modo di pensare il rene riguarda la scoperta dei progenitori renali nel rene umano adulto<sup>1</sup>. Per decenni si è creduto che i podociti, le cellule chiave del filtro glomerulare, una volta perduti non potessero essere rimpiazzati. I nostri lavori hanno ribaltato questa idea mostrando che esiste una popolazione di progenitori residenti, riconoscibili con marcatori specifici, capace di differenziarsi in nuovi podociti e, in condizioni appropriate, contribuire anche alla riparazione tubulare<sup>2</sup>. Non è un dettaglio teorico: l'esito clinico delle glomerulopatie dipende in larga parte da quanto questa rigenerazione riesce a partire e a mantenersi nel tempo. Quando i progenitori “ingranano”, la malattia tende alla remissione; quando falliscono, prevalgono cicatrice e perdita progressiva di funzione<sup>3</sup>. Da qui nasce l'orizzonte, oggi concreto, delle terapie pro-rigenerative: proteggere il microambiente glomerulare, modulare con finezza i segnali che guidano la differenziazione e limitare i fattori che disturbano la riparazione, come l'infiammazione persistente, il sovraccarico proteico sulla membrana basale glomerulare o gli stress meccanici. È ricerca d'avanguardia perché sposta l'obiettivo dalle sole “cinture di sicurezza” alla possibilità di aiutare attivamente il rene a ripararsi, con l'ambizione di trasformare remissioni fragili in remissioni stabili.

A questa visione si affianca una comprensione più profonda di come guarisce, oppure deraglia, un rene dopo un danno acuto. L'osservazione, portata in clinica, è che il recupero procede a due tempi. All'inizio le cellule tubulari superstiti si ingrandiscono per ristabilire rapidamente la funzione filtrante e mantenere

l'omeostasi; successivamente entrano in gioco i progenitori per ricostruire i segmenti più danneggiati e ripopolare il tubulo<sup>4</sup>. Capire queste fasi consente interventi diversi al momento giusto, evitando l'uso indiscriminato di farmaci e privilegiando strategie calibrate sulla biologia del paziente. La stessa biologia, però, spiega anche i rischi: se la riparazione resta accesa in modo anomalo o l'infiammazione non si spegne, possono innescarsi programmi di riparazione sbagliati. È così che il nostro gruppo ha collegato alcune forme di tumore renale, come il carcinoma papillare, a traiettorie di riparazione deviate dopo insufficienza renale acuta<sup>5</sup>. Anche questo è avanzamento che cura: prevenire il danno renale acuto con pratiche sicure in ospedale e sul territorio, gestirlo nelle sue fasi giuste, seguirne la convalescenza con indicatori "early-warning" e una sorveglianza ragionata significa non solo evitare l'evoluzione verso la malattia cronica, ma anche ridurre un rischio oncologico spesso sottovalutato. Per i bambini questo si traduce in ricoveri più brevi, meno recidive di danno, protocolli di follow-up che proteggono senza spaventare e un ritorno alla vita quotidiana più rapido e sereno.

## Rigenerazione glomerulare e riparazione tubulare: nuove frontiere terapeutiche

Sul fronte delle podocitopatie, la ricerca del Meyer ha reso visibile e misurabile una parte "invisibile" della sindrome nefrosica: l'autoimmunità contro le proteine dello "slit diaphragm", come nefrina, podocina o Kirrel1<sup>6</sup>. Per anni si è sospettato che il sistema immunitario fosse il motore di una quota di malattia, ma mancavano strumenti utilizzabili al letto del paziente. Oggi, grazie a saggi sierologici dedicati e a conferme tissutali in biopsia, è possibile riconoscere precocemente i casi autoimmuni, distinguergli dalle forme genetiche, calibrare l'immunoterapia evitando immunosoppressioni non necessarie, monitorare la malattia in modo non invasivo, perché i titoli anticorpali aumentano in recidiva e si riducono in remissione, e stimare meglio il rischio di recidiva post-trapianto<sup>7,8</sup>. La realtà è eterogenea e dinamica: esistono bambini anti-nefrina positivi, bambini anti-nefrina-negativi ma anti-podocina positivi, più rari anti-Kirrel1 positivi, profili che si sovrappongono ed evolvono per epitope spreading<sup>6</sup>. La risposta non è un test unico, ma un pannello interpretato in relazione alla fase clinica e integrato con proteinuria, istologia e genetica<sup>8</sup>. È un modo di fare diagnosi che riflette la biologia e rende più intelligenti le scelte terapeutiche, con meno tentativi a vuoto e più possibilità di arrivare subito al trattamento giusto. Per le famiglie significa avere un linguaggio chiaro con cui leggere il decorso, e strumenti condivisi per decidere se e quando intervenire.

La genetica, in questo paesaggio, è la bussola che orienta senza forzare. Molte nefropatie pediatriche sono monogeniche e, quando il DNA parla chiaro, la cura cambia subito: si evitano immunosoppressioni prive di beneficio nelle forme strutturali, si programma una sorveglianza mirata per le complicanze attese, si pianifica il trapianto con maggiore consapevolezza, si considerano le implicazioni per il donatore familiare e si offre un counseling riproduttivo che aiuta davvero<sup>9</sup>. La genetica che cura, però, è quella che non si ferma davanti a una variante di significato incerto. Qui entra in gioco una piattaforma sviluppata dal nostro gruppo che permette di isolare progenitori renali dalle urine del paziente, espanderli in laboratorio e testare in quelle cellule se la proteina sospetta funziona o no<sup>10</sup>. È un ponte diretto tra genotipo e fenotipo che sblocca decisioni altrimenti appese, riduce il ricorso a procedure invasive e accorcia la strada dalla diagnosi alla terapia. Significa, in termini concreti, passare dall'incertezza a un piano condiviso e sostenibile, risparmiando tempo, energie e ansie alle famiglie. In parallelo, la disponibilità di modelli cellulari umani “derivati dal paziente” permette di valutare in anteprima la probabilità che un farmaco o una combinazione funzionino davvero, evitando percorsi terapeutici inutilmente lunghi.

## **Autoimmunità e genetica: capire i meccanismi per guidare le scelte**

Accanto alle podocitopatie, il centro è un riferimento per le malattie autoimmuni sistemiche che coinvolgono il rene, come le vasculiti ANCA-associate, l'IgG4-related disease e il lupus in età pediatrica<sup>11-13</sup>. Il lavoro clinico-scientifico ha permesso di strutturare percorsi più rapidi e mirati: diagnosi tempestive grazie all'integrazione di clinica, autoanticorpi, imaging e biopsia quando è davvero utile; terapie calibrate sull'immunobiologia del singolo, con uso ragionato di farmaci diretti alle cellule B e strategie di risparmio steroideo; prevenzione delle infezioni e piani vaccinali adeguati all'età e alla terapia in corso. A questa impostazione si affianca un'attenzione costante alla crescita, alla scuola, allo sport e alla qualità di vita, perché la cura non è solo risposta immunologica, ma anche restituzione di una quotidianità possibile. L'approccio non si limita a “spegnere il fuoco” della fase attiva, ma costruisce un terreno stabile per la remissione, riducendo il danno cumulativo e le tossicità a lungo termine. E quando i casi sono più rari o complessi, la rete europea ERKNet consente di condividere in tempi rapidi esperienze, protocolli e second opinion, garantendo qualità, coerenza e accesso equo anche a chi vive lontano dai grandi centri.

Una linea che intreccia fisiologia e prevenzione riguarda l'adattamento renale in gravidanza. Abbiamo dimostrato che gli

ormoni, in particolare gli estrogeni, regolano la riserva rigenerativa femminile e sostengono l'aumento di capacità filtrante necessario quando si filtra per due<sup>14</sup>. Se questo asse si inceppa, l'adattamento materno si disarticola, aumentano i rischi di preeclampsia e le ricadute sul neonato in termini di numero di nefroni e vulnerabilità nelle prime fasi di vita<sup>14</sup>. Portare queste conoscenze nella clinica significa disegnare percorsi di stratificazione del rischio, fare prevenzione mirata e proteggere indirettamente anche i reni dei bambini che nasceranno. È un esempio evidente di come una scoperta biologica possa cambiare non solo la cura di oggi, ma anche la salute di domani, con benefici che attraversano le generazioni e si traducono in un investimento reale sulla vita futura.

Tutto questo funziona perché esiste una filiera traslazionale vera. I dati di laboratorio vengono discussi sui casi reali in incontri regolari, la genetica entra negli algoritmi decisionali e non resta una voce in cartella, la biopsia non descrive soltanto la forma ma aiuta a capire che cosa sta succedendo, se è in corso un processo autoimmunitario, se la riparazione è attiva o se è bloccata. I pazienti e le famiglie non sono spettatori, ma parte attiva del percorso, con educazione terapeutica, strumenti di telemedicina, piani chiari per le urgenze e una transizione ordinata verso i servizi per adulti. L'appartenenza alla rete ERKNet rende più veloce l'accesso a competenze rare, protocolli condivisi, registri e studi clinici, e assicura che gli standard si aggiornino con il passo delle evidenze. Significa poter offrire al bambino di oggi sempre le migliori opportunità diagnostiche e terapeutiche, senza costringere le famiglie a viaggi impossibili per ogni decisione. Vuol dire anche creare una cultura comune fra professionisti, in cui la lingua della scienza e quella della cura quotidiana si parlano e si capiscono.

## Dalle malattie sistemiche alla prevenzione in gravidanza: un rene che cambia nel tempo

Guardando al futuro, le priorità restano tutte orientate a curare meglio i bambini. La prima è trasformare in terapia la biologia dei progenitori, stabilizzando la barriera glomerulare con approcci pro-rigenerativi sicuri e misurabili. La seconda è rendere routine gli algoritmi meccanicistici nelle podocitopatie, combinando autoanticorpi, genetica e clinica per decidere chi trattare, quando e con che intensità, evitando eccessi e ritardi. La terza è trattare il danno renale acuto come un sorvegliato speciale: prevenire il danno, gestirlo per fasi, monitorarne la convalescenza con indicatori sensibili ed evitare riparazioni deviate. La quarta è far crescere le piattaforme derivate dal paziente, dalle cellule da urina ai modelli tridimensionali, come banco di prova per farmaci e combinazioni con senso nella

persona reale, così da portare in clinica solo ciò che ha chance concreta di funzionare. La quinta è portare in corsia i segnali che arrivano dallo studio dell'adattamento in gravidanza, identificando biomarcatori utili a proteggere madri e figli e a programmare un follow-up neonatale più attento quando serve. Una sesta sfida, trasversale a tutte, riguarda la misurazione degli esiti che contano davvero per i bambini: non soltanto creatinina e proteinuria, ma scuola, sport, sonno, benessere della famiglia, ritorno alle abitudini. Sono questi i parametri che danno il senso del nostro lavoro e orientano i miglioramenti continui.

Se c'è un tratto comune a queste linee è la loro capacità di fare la differenza al letto del paziente. Il Meyer ha mostrato che il rene sa rigenerarsi e che possiamo aiutarlo; che un danno acuto può guarire bene se lo capiamo e lo accompagniamo; che nelle podocitopatie ci sono segnali d'organo che guidano decisioni più sagge; che la genetica, letta insieme alla biologia del paziente, diventa un alleato quotidiano; che le malattie autoimmuni sistemiche possono essere gestite con percorsi più rapidi, mirati e sostenibili. È ricerca d'avanguardia perché non si ferma all'idea, ma la porta fino all'azione, con un unico obiettivo che resta immutato in ogni stanza, dall'ambulatorio al laboratorio: curare meglio ogni bambino, oggi e domani.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2443-2456
- <sup>2</sup> Romagnani, P, Lasagni L, Remuzzi G. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:137-146.
- <sup>3</sup> Lasagni L, Romagnani P. Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1612-1619.
- <sup>4</sup> Lazzeri E, Angelotti ML, Conte C, et al. Surviving acute organ failure: cell polyploidization and progenitor proliferation. *Trends Mol Med* 2019;25:366-381.
- <sup>5</sup> Peired AJ, Lazzeri E, Guzzi F, et al. From kidney injury to kidney cancer. *Kidney Int* 2021;100:55-66.
- <sup>6</sup> Raglanti V, Angelotti ML, De Chiara L, et al. Anti-slit antibodies against Podocin and Kirrel1 in pediatric and adult podocytopathies. *J Am Soc Nephrol* 2025;36:702-705.
- <sup>7</sup> Raglanti V, Angelotti ML, Cirillo L, et al. Anti-slit diaphragm antibodies on kidney biopsy identify pediatric patients with steroid-resistant nephrotic syndrome responsive to second-line immunosuppressants. *Kidney Int* 2024;106:1124-1134.
- <sup>8</sup> Raglanti V, Angelotti ML, De Chiara L, et al. Anti-nephrin, anti-podocin and anti-Kirrel1 antibodies: biological challenges and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 2025;Aug 15:gfaf156. [Epub Ahead of Print].
- <sup>9</sup> Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F, et al. Reverse phenotyping after whole-exome sequencing in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:89-100.
- <sup>10</sup> Lazzeri E, Ronconi E, Angelotti ML, et al. Human urine-derived renal

- progenitors for personalized modeling of genetic kidney disorders. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1961-1974.
- <sup>11</sup> Peyronel F, Urban ML, Vaglio A, et al. IgG4-related disease and other fibro-inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol* 2025;21:275-290.
- <sup>12</sup> Peyronel F, Rossi GM, Palazzini G, et al. Early-onset lupus nephritis. *Clin Kidney J* 2024;17:sfae212.10.
- <sup>13</sup> Brix SR, Berden A, Emmi G, et al. The Florence Working Group: an initiative for a collaborative effort to improve the classification and scoring systems in ANCA-GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2025;20:1623-1625.
- <sup>14</sup> Conte C, Angelotti ML, Mazzinghi B, et al. Estrogen-regulated renal progenitors determine pregnancy adaptation and preeclampsia. *Science* 2025;389:1016-1023.

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025