

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΩΝ

Γ. Τσούκα¹, Δ. Πετράς¹, Π. Γιάννου¹, Ε. Παρασκευάκου², Σ. Παναγιώτσος³, Ε. Πατσούρης², Π. Πασαδάκης³
¹ Νεφρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, ² Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
³ Νεφρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

Εισαγωγή

Σε πειραματικά μοντέλα σπειραματονεφρίτιδας (ΣΝ), ο τύπου 1 αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) και ο παράγοντας von Willebrand (vWf) έχουν εμπλακεί στη διαδικασία της σπειραματοσκλήρυνσης και ίνωσης του διάμεσου ιστού, αλλά ο ρόλος τους και η προγνωστική τους αξία στον άνθρωπο δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Για το λόγο αυτό, μελετήσαμε την έκφραση των παραπάνω πρωτεϊνών σε ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα.

Υλικό - Μέθοδος

Οι νεφρικές βιοψίες 87 ασθενών πασχόντων από διάφορους τύπους πρωτοπαθούς ΣΝ και διαβητικής νεφροπάθειας, επανεκτιμήθηκαν και βαθμολογήθηκαν για τη βαρύτητα της σπειραματοσκλήρυνσης και της διάμεσης ίνωσης. Η κρεατινίνη του ορού, η 24ωρη πρωτεϊνουρία και άλλες εργαστηριακές παράμετροι επίσης συγκεντρώθηκαν και μελετήθηκαν. Η ενδοσπειραματική εναπόθεση του PAI-1 και του vWf εκτιμήθηκε ανοσοϊστοχημικά και εκφράστηκε ημιποσοτικά σε 0-3 κλίμακα (μηδαμινή, ήπια, μέτρια και σοβαρή αντίστοιχα). 11 δείγματα φυσιολογικού νεφρικού ιστού χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test και ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Η σύγκριση των αναλογιών έγινε με το κριτήριο χ^2 και Fischer's exact test, όπου ήταν απαραίτητο. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων, χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Scheffe. Εξαιτίας της ασυμμετρίας των κατανομών, χρησιμοποιήθηκαν λογαριθμικοί μετασχηματισμοί.

		Σπειραματική σκλήρυνση (%)		P ANOVA
		Mean	SD	
vWf	Μηδαμινή/ήπια	19.6	20.7	0.685
	Μέτρια	23.9	18.3	
	Σοβαρή	21.0	19.8	
PAI-1	Μηδαμινή	11.8	16.9	<0.001
	Ήπια	21.3	14.7	
	Μέτρια	40.1	18.1	

Πίνακας 2. Η βαρύτητα της ίνωσης του διάμεσου ιστού σε σχέση με το βαθμό της ενδοσπειραματικής εναπόθεσης PAI-1 και vWf.

Βιβλιογραφία

- Kitching AR, Kong YZ, Huang XR et al: Plasminogen activator inhibitor-1 is a significant determinant of renal injury in experimental crescentic glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2003 Jun;14(6):1487-95.
- Huang Y, Border WA, Lawrence DA, Noble NA. Mechanisms underlying the antifibrotic properties of noninhibitory PAI-1 (PAI-1R) in experimental nephritis. Am J Physiol Renal Physiol. 2009 Oct;297(4):F1045-54. Epub 2009 Jul 22.
- Huang Y, Border WA, Lawrence DA, Noble NA. Noninhibitory PAI-1 enhances plasmin-mediated matrix degradation both in vitro and in experimental nephritis. Kidney Int. 2006 Aug;70(3):515-22. Epub 2006 Jun 21
- Huang Y, Haraguchi M, Lawrence DA, Border WA, Yu L, Noble NA. A mutant, noninhibitory plasminogen activator inhibitor type 1 decreases matrix accumulation in experimental glomerulonephritis. J Clin Invest. 2003 Aug;112(3):379-88
- Huang Y, Border WA, Yu L, Zhang J, Lawrence DA, Noble NA. J Am Soc Nephrol. 2008 Feb;19(2):329-38. Epub 2008 Jan 23.
- Histopathology. 2001 Aug;39(2):203-9. mRNA expression of urokinase and plasminogen activator inhibitor-1 in human crescentic glomerulonephritis. Lee HS, Park SY, Moon KC, Hong HK, Song CY, Hong SY.
- Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, Monno R, Schena FP. Tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin receptor expression in human crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 2000 Apr;35(4):726-38
- Rondeau E, Mougnot B, Lacave R, Peraldi MN, Kruihof EK, Sraer JD. Plasminogen activator inhibitor 1 in renal fibrin deposits of human nephropathies. Clin Nephrol. 1990 Feb;33(2):55-60
- Revelo MP, Federspiel C, Helderman H, Fogo AB. Chronic allograft nephropathy: expression and localization of PAI-1 and PPAR-gamma. Nephrol Dial Transplant. 2005 Dec;20(12):2812-9. Epub 2005 Oct 12.
- Rondeau E, Mougnot B, Lacave R, Peraldi MN, Kruihof EK, Sraer JD. Plasminogen activator inhibitor 1 in renal fibrin deposits of human nephropathies. Clin Nephrol. 1990 Feb;33(2):55-60

Αποτελέσματα

Η ενδοσπειραματική εναπόθεση του PAI-1 και του vWf ήταν σημαντικά εντονότερη στο νεφρικό ιστό των πασχόντων από ΣΝ σε σχέση με τους μάρτυρες. Δείγματα με μέτρια εναπόθεση του PAI-1 εμφάνιζαν σοβαρότερο βαθμό σπειραματοσκλήρυνση (40,1±18,1%) (πίνακας 1), συγκρινόμενα με δείγματα με μηδαμινή (11,8±16,9%) ή ήπια (21,3±14,7%) εναπόθεση (p<0,001). Μέτρια/σοβαρή διάμεση ίνωση διαπιστώθηκε σε όλα τα δείγματα με μέτρια εναπόθεση του PAI-1, αλλά μόνο στο 18,8% των δειγμάτων με μηδαμινή εναπόθεση (p<0,001) (πίνακας 2). Τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα (3,4±2,1 mg/dl) στο νεφρικό ιστό ασθενών με μέτρια εναπόθεση του PAI-1, σε σχέση με ασθενείς με ελάχιστη (1,4±1,3 mg/dl) ή με ήπια (1,5±0,6 mg/dl) εναπόθεση (p<0,001) (πίνακας 3).

		Διάμεση ίνωση				P χ^2 test
		Ελάχιστη/ήπια		Μέτρια/βαριά		
		N	%	N	%	
vWf	Μηδαμινή/ήπια	12	57.1	9	42.9	0.470
	Μέτρια	15	40.5	22	59.5	
	Σοβαρή	13	44.8	16	55.2	
PAI-1	Μηδαμινή	26	81.3	6	18.8	<0.001
	Ήπια	14	38.9	22	61.1	
	Μέτρια	0	0.0	19	100.0	

Πίνακας 1. Η βαρύτητα της σπειραματοσκλήρυνσης σε σχέση με το βαθμό της ενδοσπειραματικής εναπόθεσης PAI-1 και vWf.

	Ενδοσπειραματική έκφραση PAI-1			
	Μηδαμινή	Ήπια	Μέτρια	P
Κρεατινίνη (mg/dl) Mean±SD	1.4±1.3	1.5±0.6	3.4±2.1	<0.001

Πίνακας 3. Συγκριτική μελέτη των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού μεταξύ των ομάδων ασθενών με μηδαμινή, ήπια και μέτρια έκφραση του PAI-1 αντιγόνου.

Συμπεράσματα

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ΣΝ έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η αντινωδολυτική και αντιπρωτεολυτική δράση του PAI-1 είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τη διατήρηση της σπειραματοσκλήρυνσης και της ίνωσης του διάμεσου ιστού. Στον άνθρωπο, υπάρχουν ολιγάριθμες βιβλιογραφικές αναφορές που διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα PAI-1 mRNA και PAI-1 πρωτεΐνης σε νεφρικό ιστό ασθενών πασχόντων από ταχέως εξελισσόμενη ΣΝ και στη χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος. Στην παρούσα μελέτη αρχικά διαπιστώθηκε αυξημένη ενδοσπειραματική εναπόθεση του PAI-1 και vWf. Επίσης, φαίνεται ότι η εντονότερη εναπόθεση του PAI-1 στο νεφρικό ιστό ασθενών με ΣΝ είναι ένα δυσοίωνα εύρημα, διότι σχετίζεται με έκπτωση του διάμεσου υποστρώματος και ίνωση. Αυτό μεταφράζεται κλινικά σε μεγαλύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με εντονότερη έκφραση του PAI-1 κατά τη χρονική περίοδο της διάγνωσης, αφού τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού ήταν υψηλότερα όταν συγκρίθηκαν με αυτά των ασθενών με μηδαμινή ή ήπια ενδοσπειραματική εναπόθεση του PAI-1. Το εύρημα αυτό πιθανά καθιστά την ενδοσπειραματική έκφραση του PAI-1 ως δείκτη προχωρημένης νόσου τη στιγμή της βιοψίας και ίσως να έχει κάποιον παθογενετικό ρόλο στο μηχανισμό της σκλήρυνσης. Περαιτέρω μελέτες στον άνθρωπο είναι απαραίτητες προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των παραγόντων του πηκτικού μηχανισμού στην παθοφυσιολογία της σπειραματονεφρίτιδας.