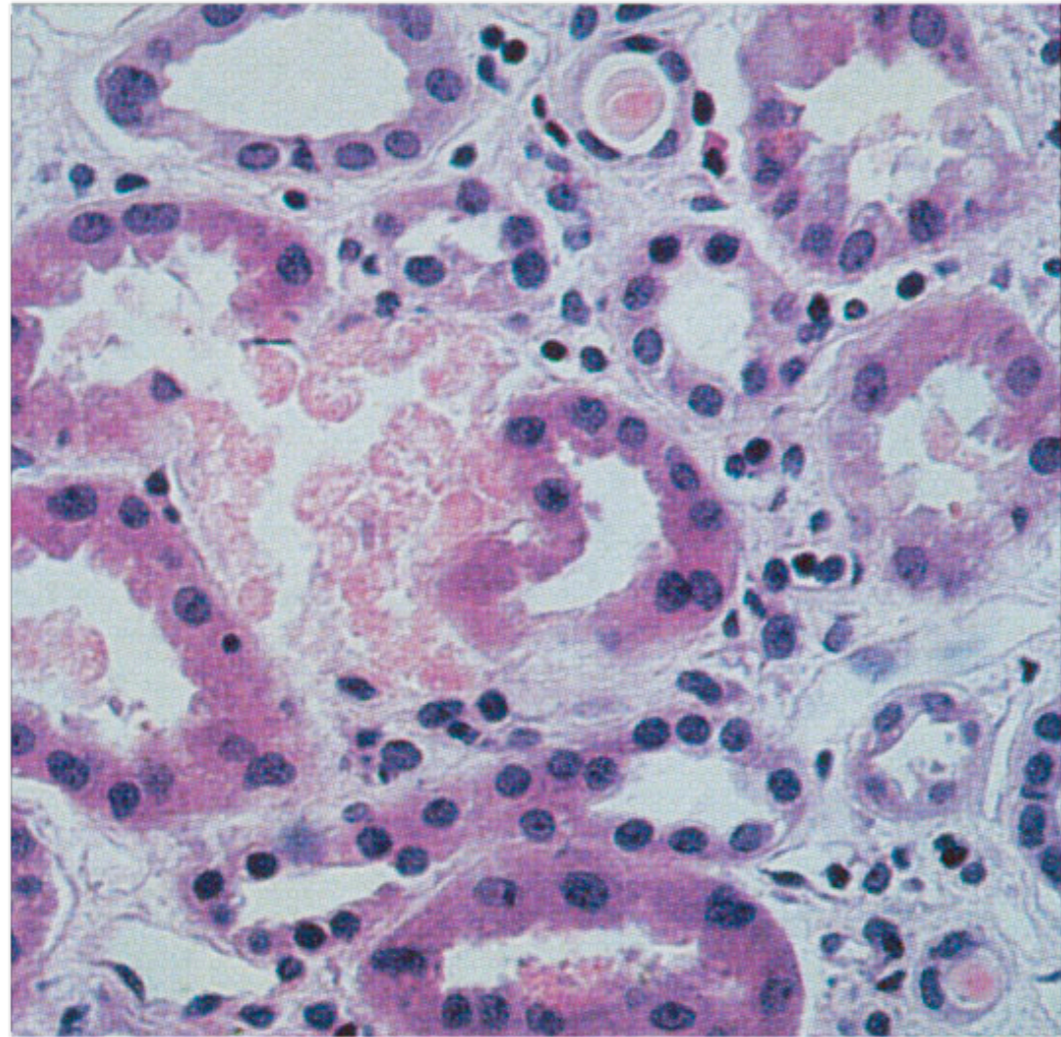


# Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ)



**Παθογένεια  
Παθολογοανατομικές  
εικόνες (προνεφρικής  
vs ενδονεφρικής ΟΝΒ)**

**Ελένη Μάνου, ΕΑ΄ νεφρολογίας  
Γ.Ν.Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη**

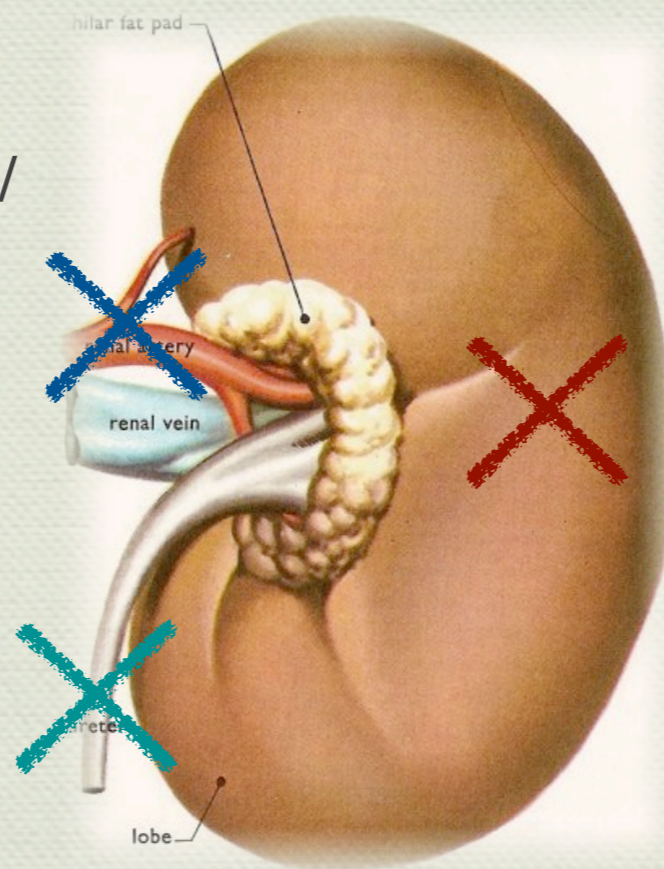


# Ένας από τους πολλούς ορισμούς

Η ΟΝΒ χαρακτηρίζεται από μια ταχεία έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) που μπορεί να συμβεί από διάστημα λεπτών μέχρι ημερών

**Χωρίς** μεταβολές στις μικρο/μακροδομές του νεφρού

**Με ή χωρίς** μεταβολές στις μικρο/μακροδομές του νεφρού



Παρεγχυματικές βλάβες: σπειράματα, σωληνάρια, διάμεσος ιστός, αγγεία

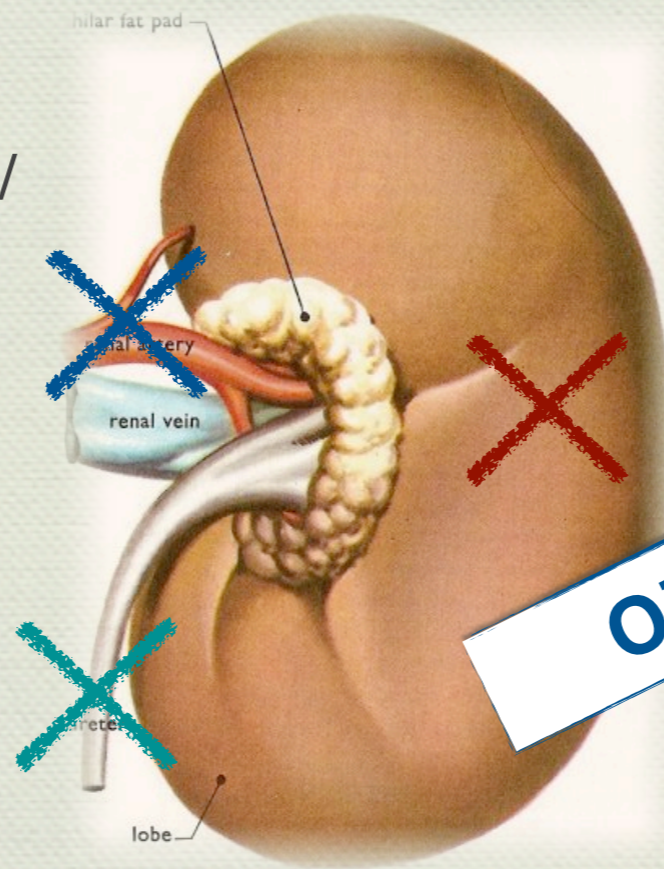


# Ένας από τους πολλούς ορισμούς

Η ΟΝΒ χαρακτηρίζεται από μια ταχεία έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) που μπορεί να συμβεί από διάστημα λεπτών μέχρι ημερών

Χωρίς μεταβολές στις μικρο/μακροδομές του νεφρού

Με ή χωρίς μεταβολές στις μικρο/μακροδομές του νεφρού



Παρεγχυματικές αλλαγές: σπειραματικά, αγγεία, ιστός, αγγεία

**Οξεία νεφρική ανεπάρκεια**

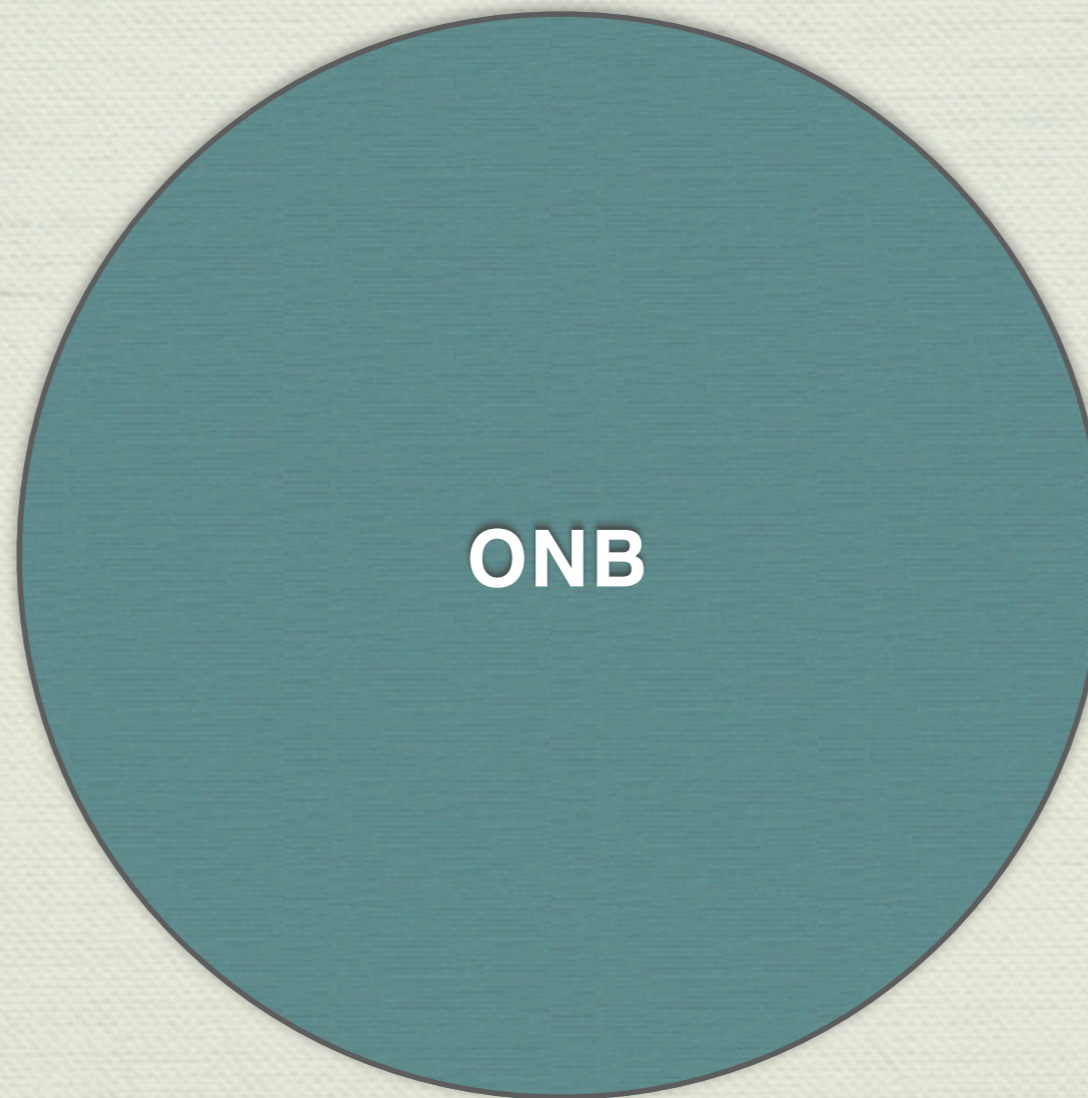




**Ποιά οντότητα κυρίως εκφράζει η ΟΝΒ;**

**Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ)**

**ή οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ);**



Nash K et al, Am J Kidney Dis 2002

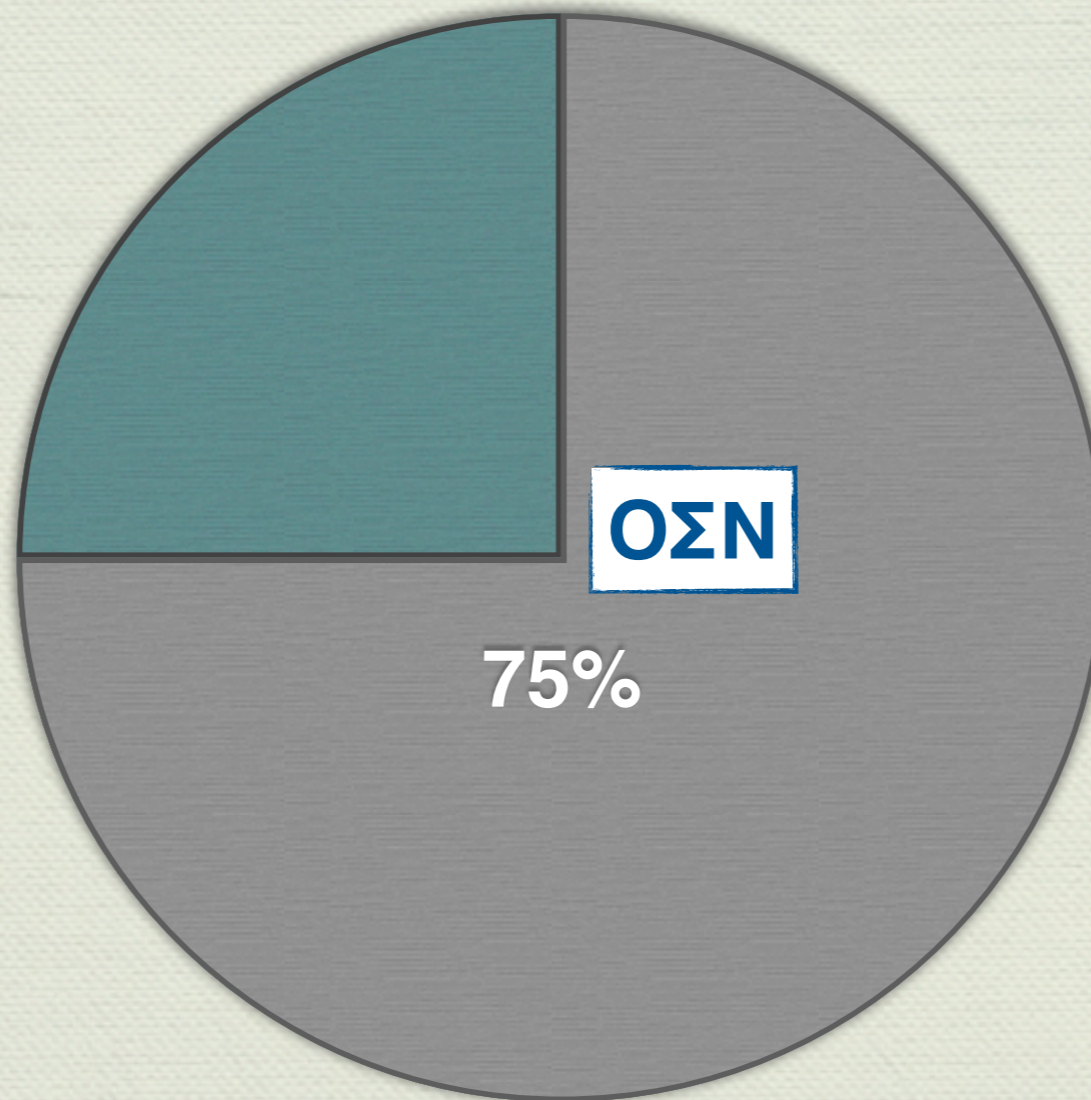




# Ποιά οντότητα κυρίως εκφράζει η ΟΝΒ;

Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ)

ή οξεία σκληρωτική νέκρωση (ΟΣΝ);



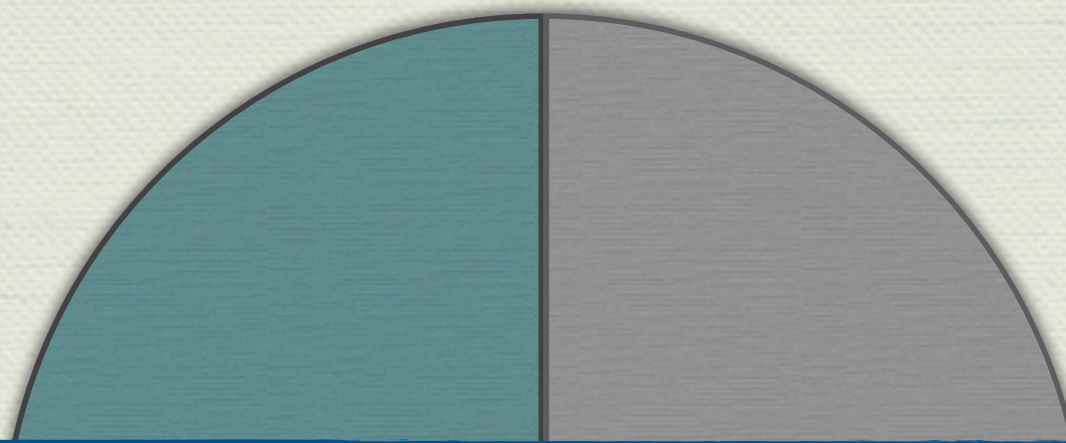
Nash K et al, Am J Kidney Dis 2002



# Ποιά οντότητα κυρίως εκφράζει η ΟΝΒ;

Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ)

ή οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ);



**Προνεφρική αζωθαιμία (ΠΑ):** οφείλεται σε γεγονότα που επηρεάζουν το νεφρό επισυμβαίνοντας “έξω” από αυτόν προκαλώντας λειτουργική ανεπάρκειά του και επομένως δυνητικά αναστρέψιμη

**Νέος όρος: Acute Kidney Insufficiency??**



# Τι είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση;

## Οξεία σωληναριακή βλάβη - ΟΣΒ (acute tubular injury, ATI) -(όχι κατ'ανάγκη νέκρωση)

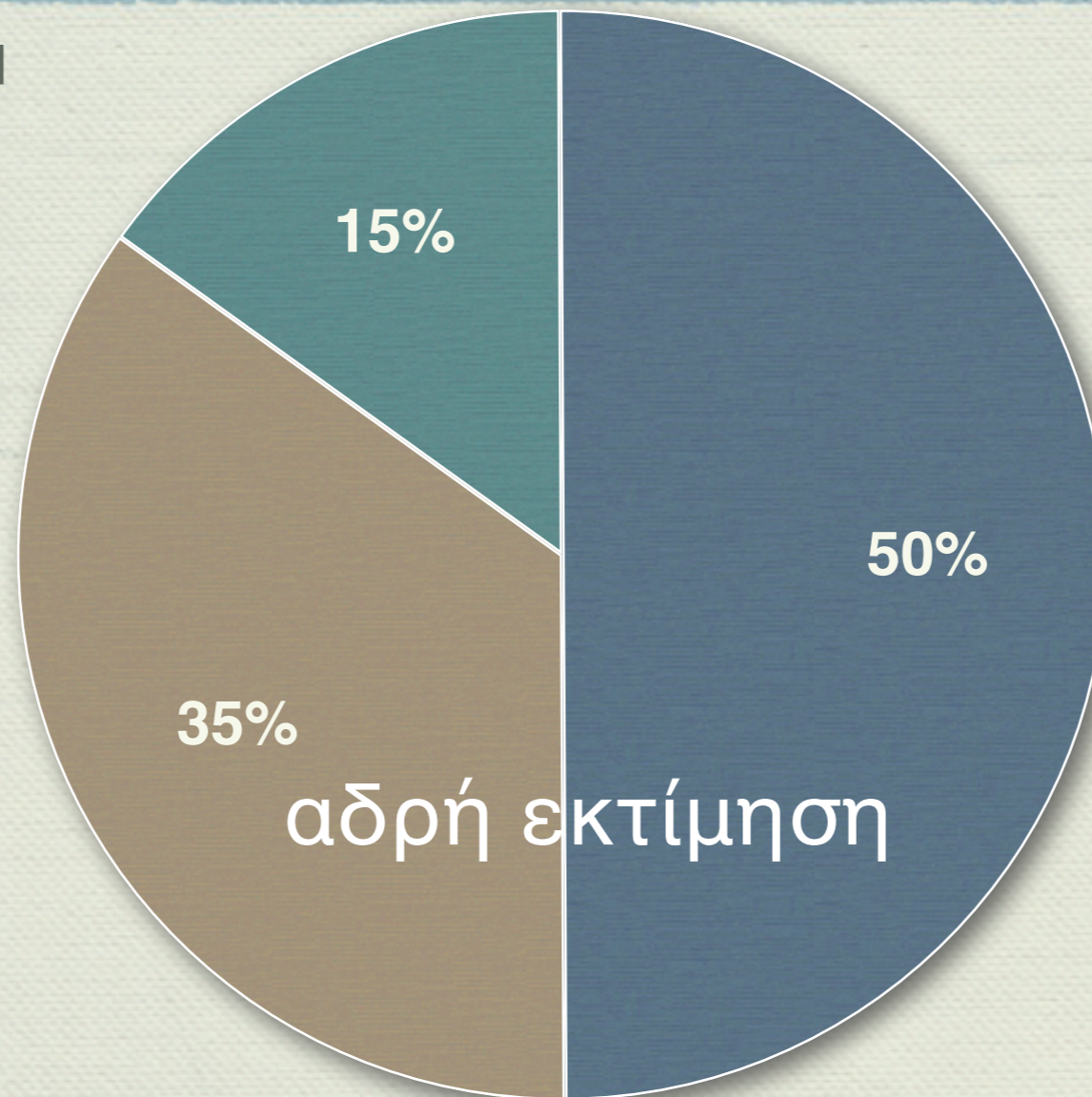
- Οξεία σωληναριακή βλάβη (ΟΣΒ) χαρακτηρίζεται η οξεία, βαριά και εμμένουσα δυσπραγία της νεφρικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να προκληθεί τόσο από **ισχαιμικά** όσο και από **τοξικά** αίτια

● στη συνέχεια θα χρησιμοποιείται ο όρος της ΟΣΒ αντί της ΟΣΝ



# Πώς κατανέμονται τα αίτια της ΟΣΒ

- ισχαιμικά αίτια
- τοξικά αίτια
- μη γνωστά



Παρόλα αυτά σε > 50% των νοσοκομειακών ασθενών τα αίτια είναι πολυπαραγοντικά

Lameire N and Vanholder R, JASN 2001



# Προνεφρική αζωθαιμία ή οξεία σωληναριακή βλάβη (ΟΣΒ);



Προνεφρική αζωθαιμία (ΠΑ) και ισχαιμική ΟΣΒ: 2  
δίδυμες έννοιες;





# Normotensive ischemic acute renal failure

The two forms of ischemic acute renal failure, **prerenal azotemia** and **acute tubular necrosis (injury)**, account for more than half the cases of renal failure seen in **hospitalized** patients and are familiar to most clinicians. Yet in many patients with acute renal failure, the contribution of ischemia is **initially unrecognized**.

Abuelo JG, N Engl J Med 2007



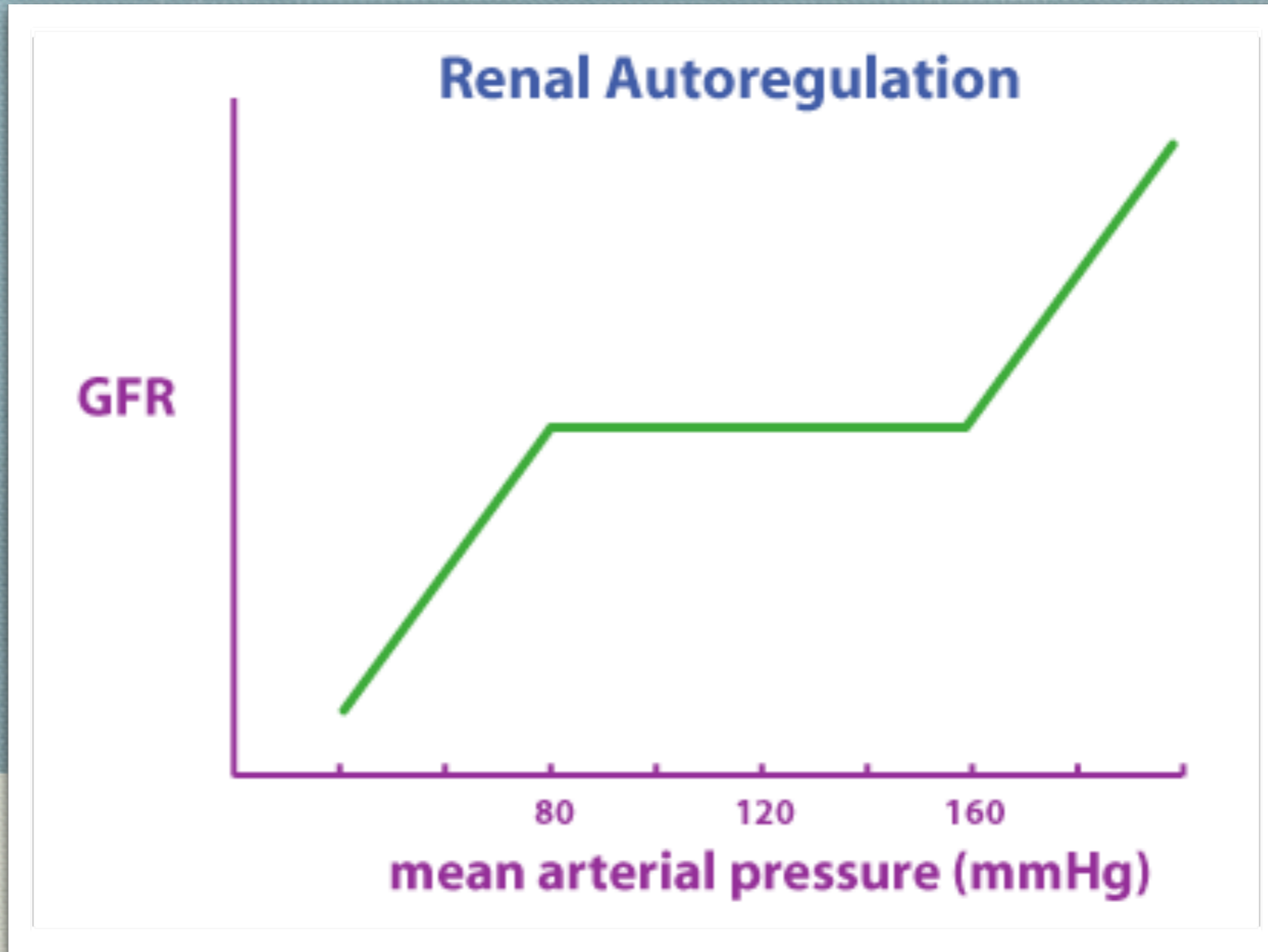
# Τι είναι η ισχαιμική ΟΣΒ;



- Η ισχαιμική ΟΣΒ αποτελεί ένα σύνδρομο που προκύπτει μετά από μια απότομη πτώση στην πίεση άρδευσης του νεφρού: είτε χαμηλή συστηματική αρτηριακή πίεση (αληθής υποογκαιμία), είτε χαμηλός ενεργός κυκλοφορών όγκος αίματος (ανακατανομή υγρών)
- Προσοχή στην οντότητα της **νορμοτασικής** ισχαιμικής ΟΣΒ

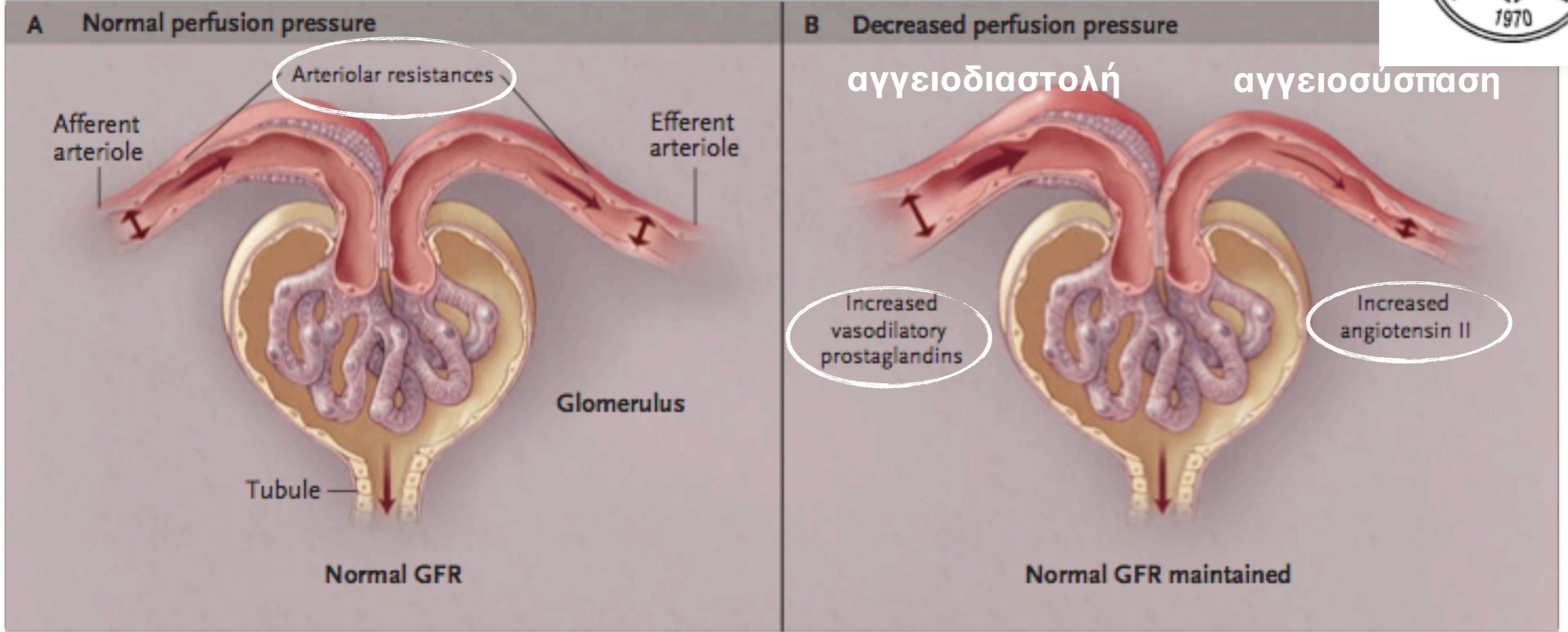


# Νεφρική αυτορρύθμιση (NA): ο σύμμαχος στην πτώση της νεφρικής πίεσης διήθησης



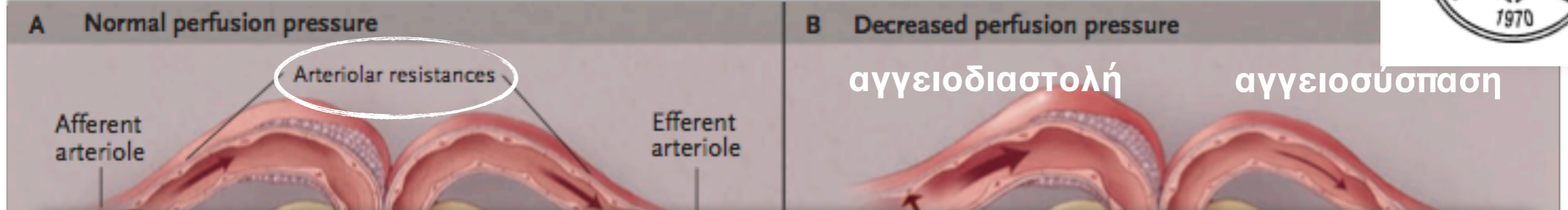
## Νεφρική αυτορρύθμιση





# Νεφρική αυτορρύθμιση





- **Προνεφρική αζωθαιμία (ΠΑ):** η λειτουργική απάντηση του οργανισμού στη νεφρική υποάρδευση χωρίς την εγκατάσταση δομικών βλαβών του ισχαιμου νεφρού
- Η **απώλεια της ΝΑ** ισοδυναμεί με την ΠΑ αποτελώντας και το 1<sup>ο</sup> στάδιο μετάπτωσής της στην εγκατεστημένη ΟΣΒ

## Νεφρική αυτορρύθμιση





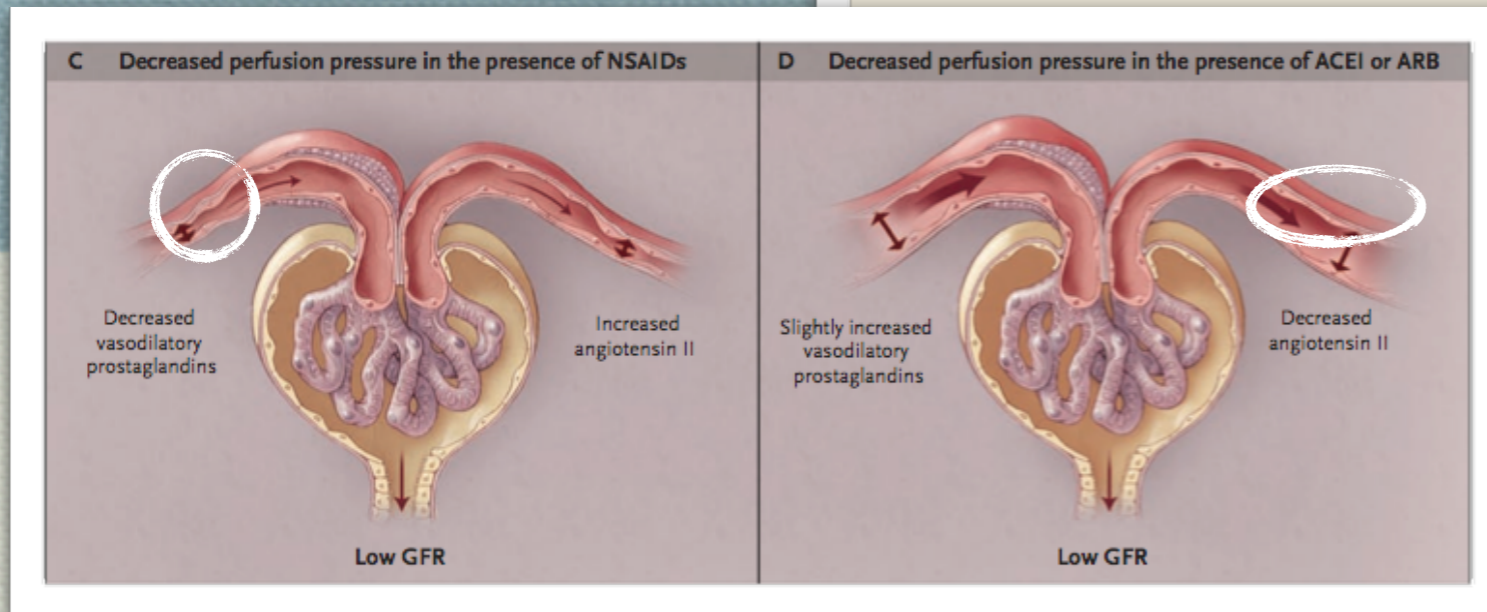
# Οι νεφροί είναι πιο επιρρεπείς στην ισχαιμία όταν βρίσκονται σε συνθήκες διαταραγμένης ΝΑ

- αυξημένη ηλικία !!!
- προϋπάρχουσα ΧΝΝ !!!
- αρτηριοσκλήρυνση, κακοήθης υπέρταση
- λήψη ΜΣΑΦ !!!
- λήψη αΜΕΑ ή ΑΤ1 αναστολέων !!!
- σήψη, ηπατική ανεπάρκεια, αναστολείς καλσινευρίνης, σκιαστικά, υπερασβεστιαμία
- στένωση νεφρικής αρτηρίας >70%



# Οι νεφροί είναι πιο επιρρεπείς στην ισχαιμία όταν βρίσκονται σε συνθήκες διαταραγμένης ΝΑ

- αυξημένη ηλικία !!!
- προϋπάρχουσα ΧΝΝ !!!
- αρτηριοσκλήρυνση, κακοήθης υπέρταση
- λήψη ΜΣΑΦ !!!
- λήψη αΜΕΑ ή ΑΤ1 αναστολέων !!!



πάρκεια, αναστολείς  
πτικά, υπερασβεστιαμία  
αρτηρίας >70%



# Τι είναι η τοξική ΟΣΒ;



● Η τοξική ΟΣΒ προκαλείται από την επίδραση μεγάλου αριθμού τοξικών, για τους νεφρούς, παραγόντων. Αυτοί μπορεί είτε να χορηγούνται (**εξωγενείς**) ή να παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό (**ενδογενείς**)

● Νεφρός: “εύκολος” στόχος για τοξικούς παράγοντες (25% ΚΛΟΑ, αποβολή τοξινών είτε με σπειραματική διήθηση είτε με σωληναριακή έκκριση)



# Τι είναι η τοξική ΟΣΒ;



- **Λήψη ή εισπνοή (εξωγενώς) τοξικών παραγόντων:** δηλητήρια, βαρέα μέταλλα, οργανικοί διαλύτες, φάρμακα (αντινεοπλασματικά, αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά, σκιαστικά μέσα)
- **Ενδογενής υπερπαραγωγή τοξικών παραγόντων και νεφρική αποβολή τους** (μυοσφαιρίνη, αιμοσφαιρίνη, ουρικό οξύ, παραπρωτεΐνες)
- **Παρεμβολή των τοξικών ουσιών-παραγόντων στο μεταβολισμό των επιθηλιακών κυττάρων**
- **Περισσότερο διάχυτη κατανομή της βλάβης σε σχέση με την ισχαιμικού τύπου ΟΣΒ**







# Κάποιες νεφροτοξίνες



## Εξωγενείς ουσίες

- **Βαρέα μέταλλα:** υδράργυρος, αρσενικό, μόλυβδος, ουράνιο, κάδμιο, χρυσός
- Τετραχλωριούχος άνθρακας
- Αιθυλενογλυκόλη
- Οργανικοί διαλύτες
- Βιολογικά δηλητήρια: μανιτάρια, δήγμα εντόμου ή φιδιού
- Σκιαστικά μέσα
- **Αντιβιοτικά/αντιϊικά:** αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη, βανκομυκίνη, πολυμυξίνες, πενταμιδίνη, ακυκλοβίρη
- **Αντινεοπλασματικά/ ανοσοκατασταλτικά:** σισπλατίνη, μεθοτρεξάτη, μιθραμυκίνη, 5-φθοριοουρακίλη

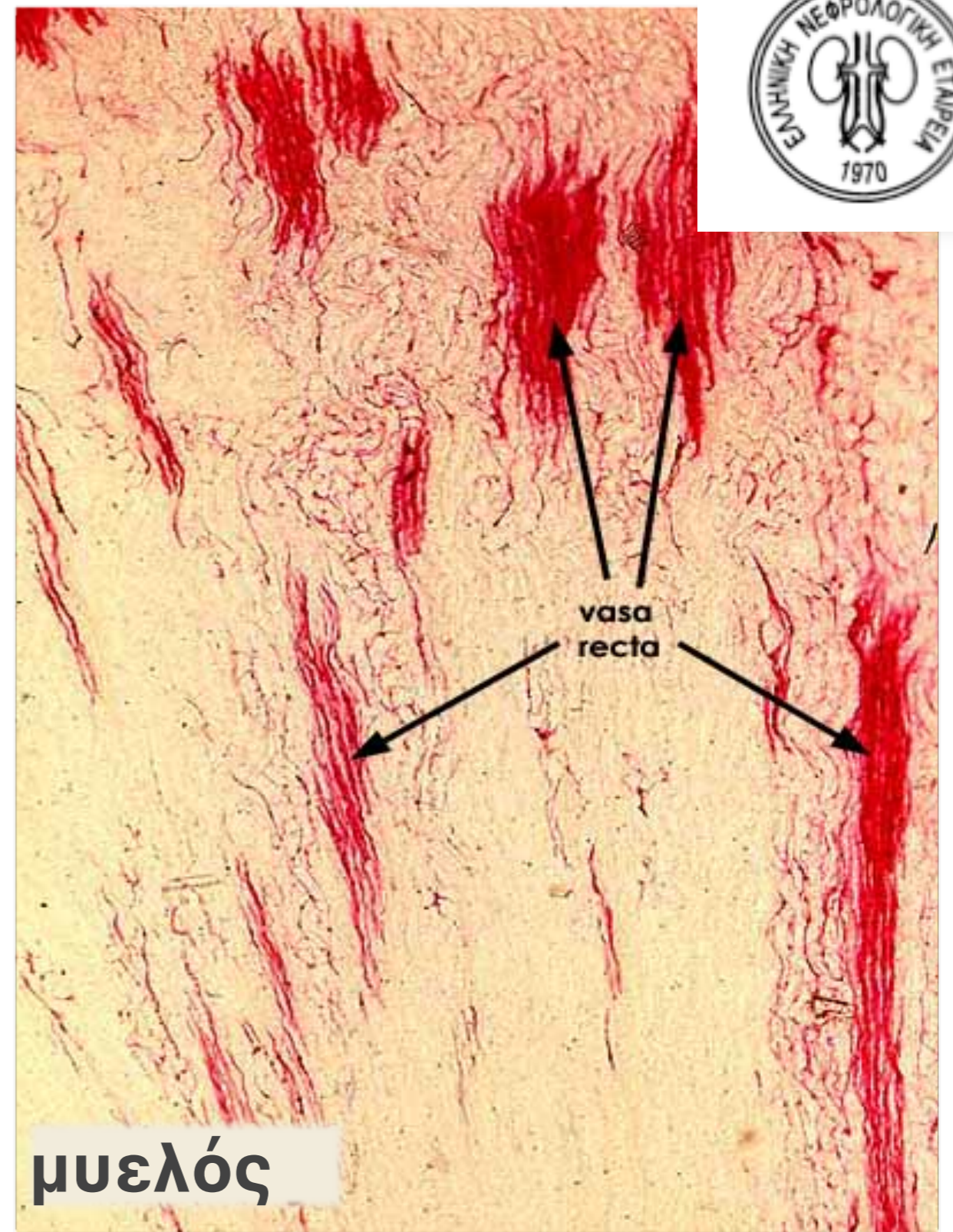
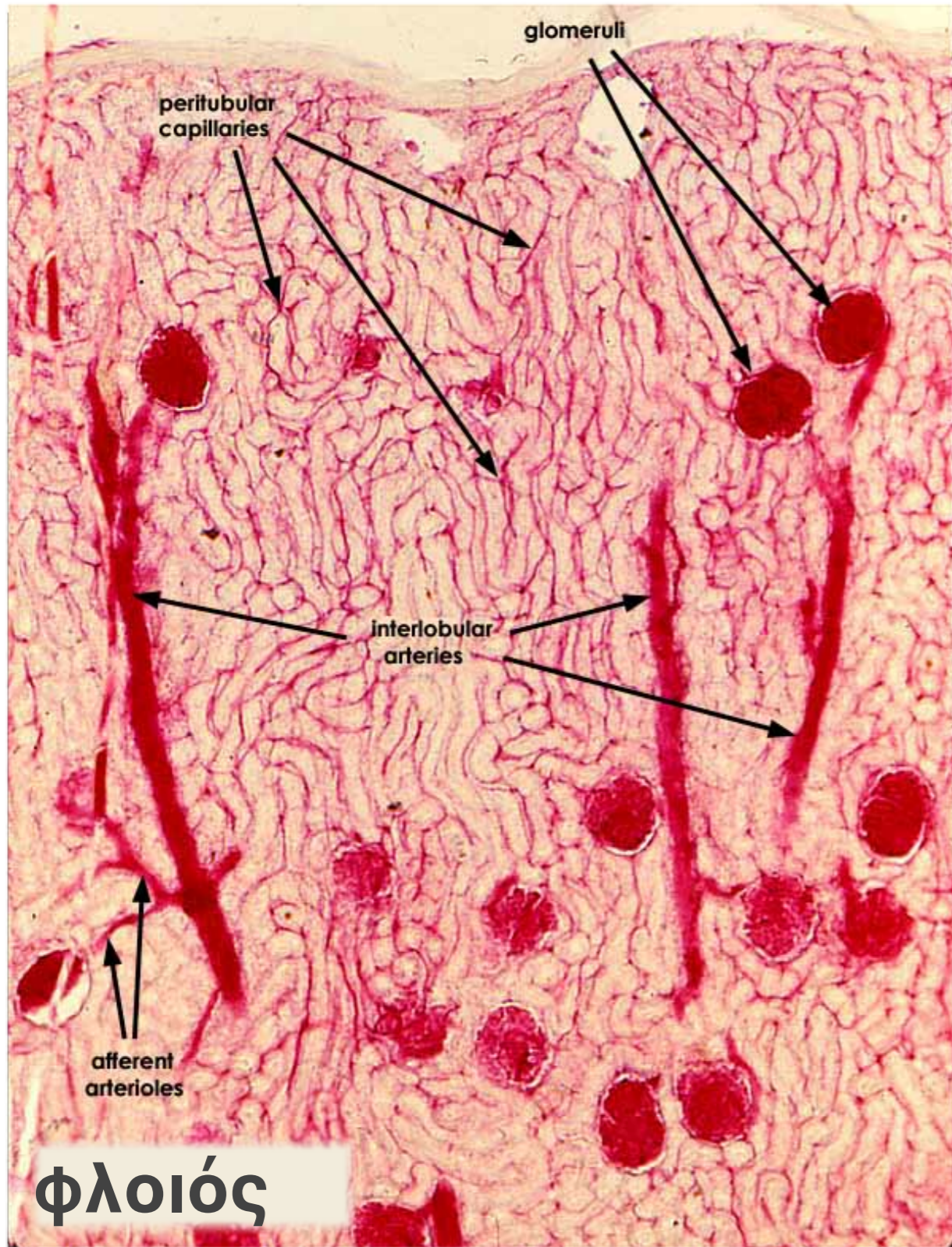
## Ενδογενείς ουσίες

- Αιμοσφαιρίνη
- Μυοσφαιρίνη
- Ουρικό οξύ
- Ελαφρές αλυσοί



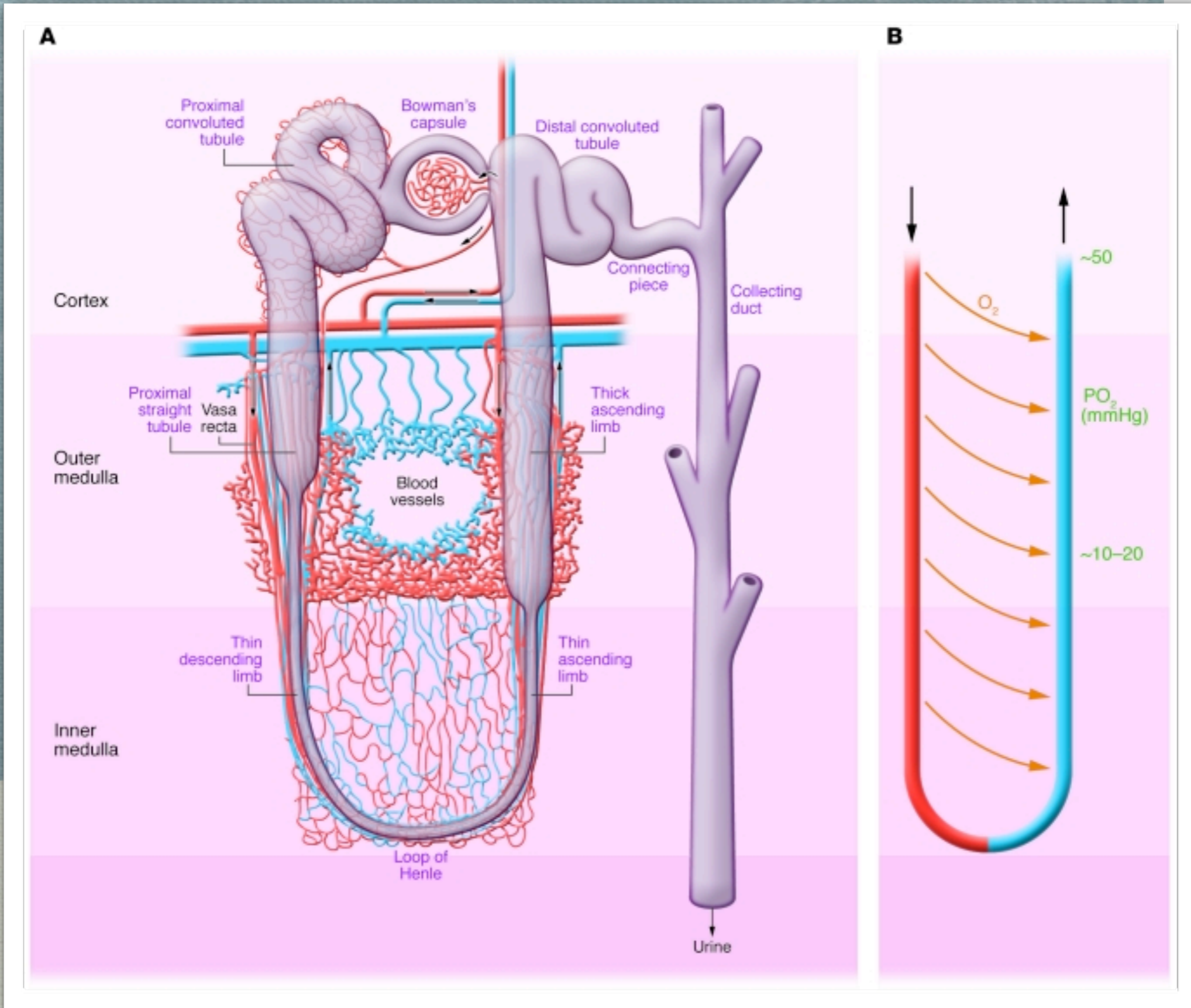
**Το φυσιολογικό...**





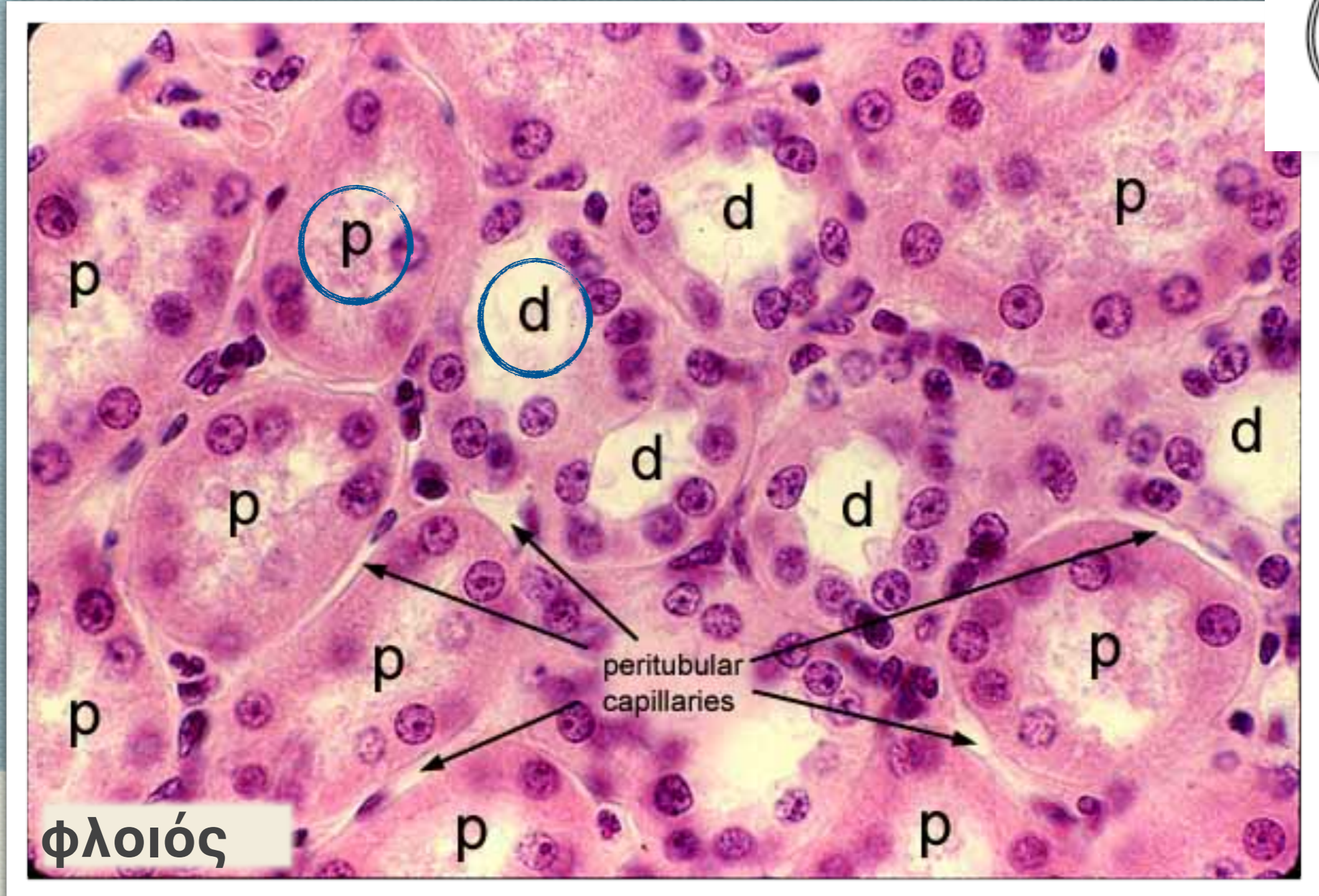
## Νεφρική μικροκυκλοφορία





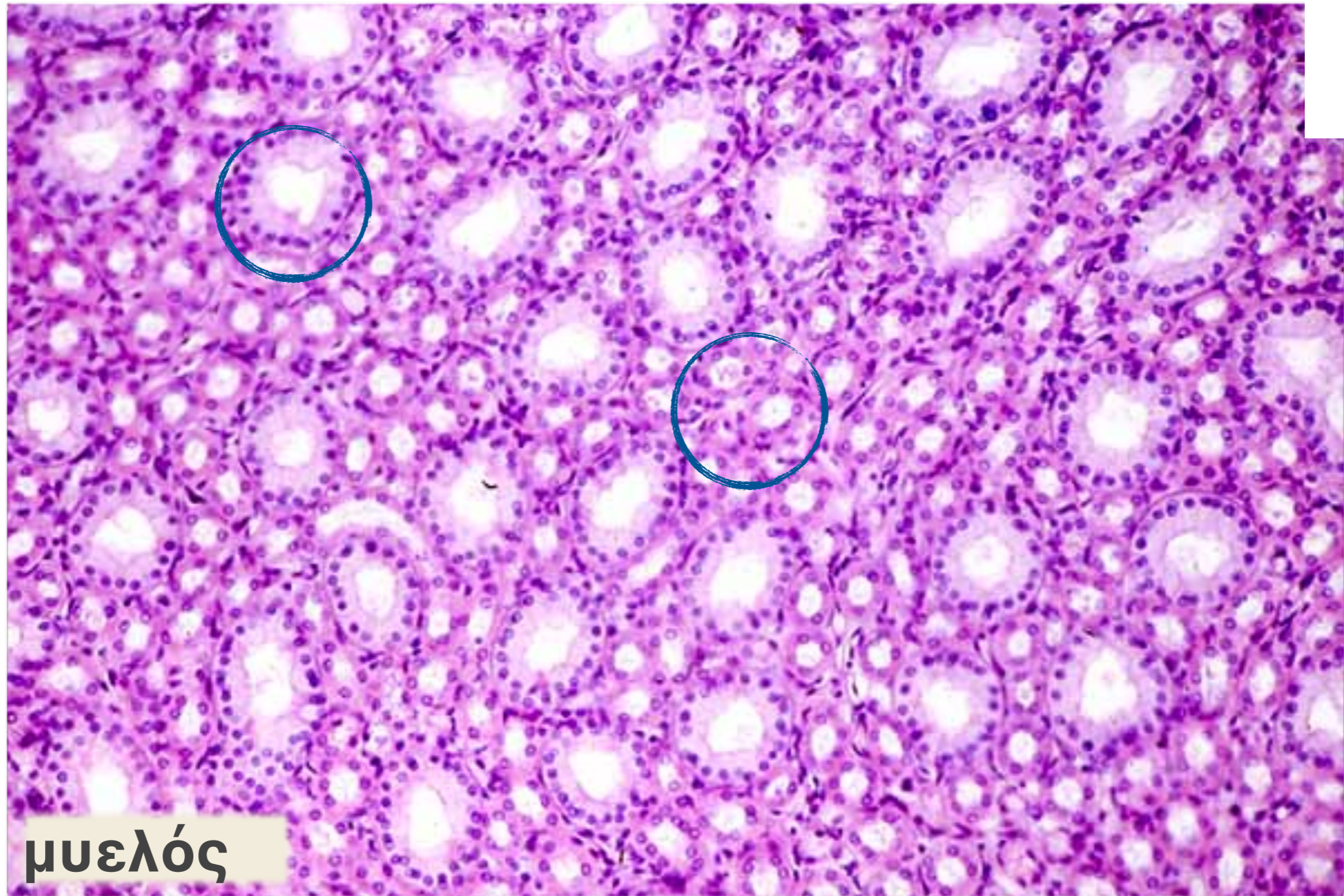
# Αλληλένδετη η σχέση αγγείων και σωληναρίων





**Φυσιολογική τομή από εσπειραμένα  
εγγύς και άπω σωληνάρια**

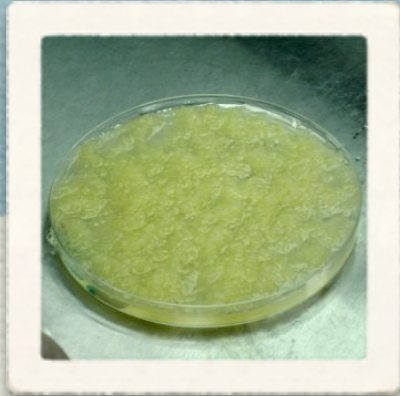




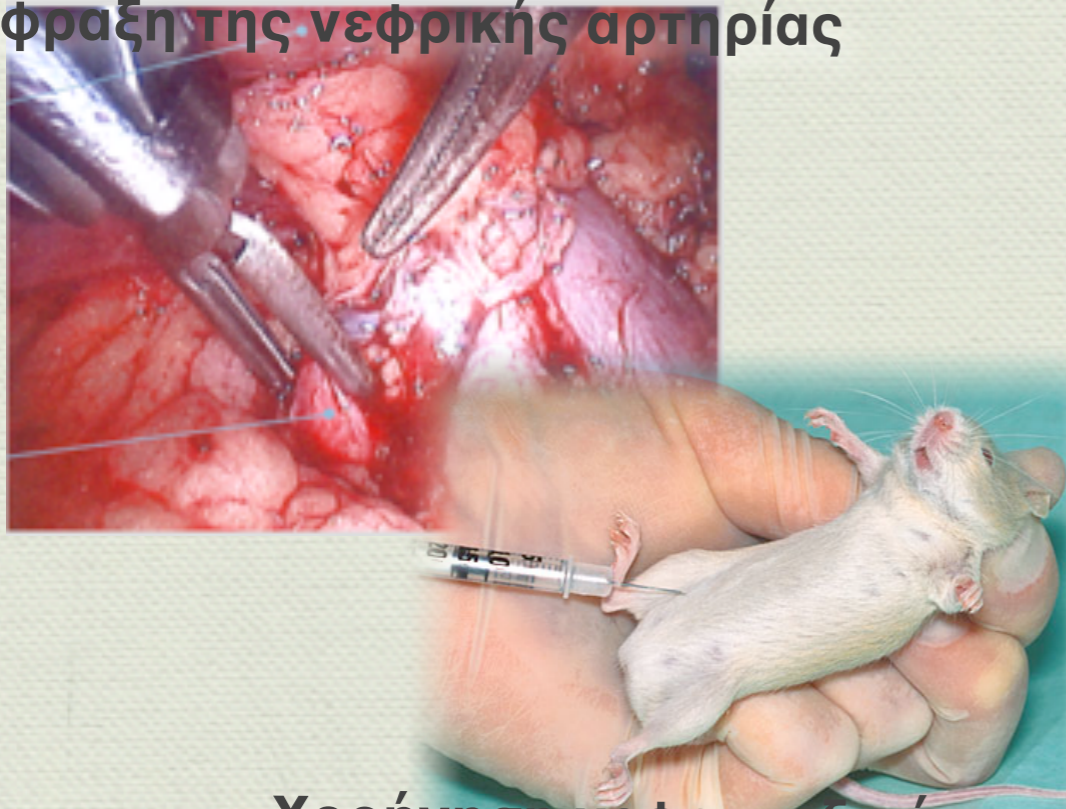
**Φυσιολογική τομή από το νεφρικό μυελό  
με τις αγκύλες του Henle με τα αθροιστικά  
σωληνάρια**



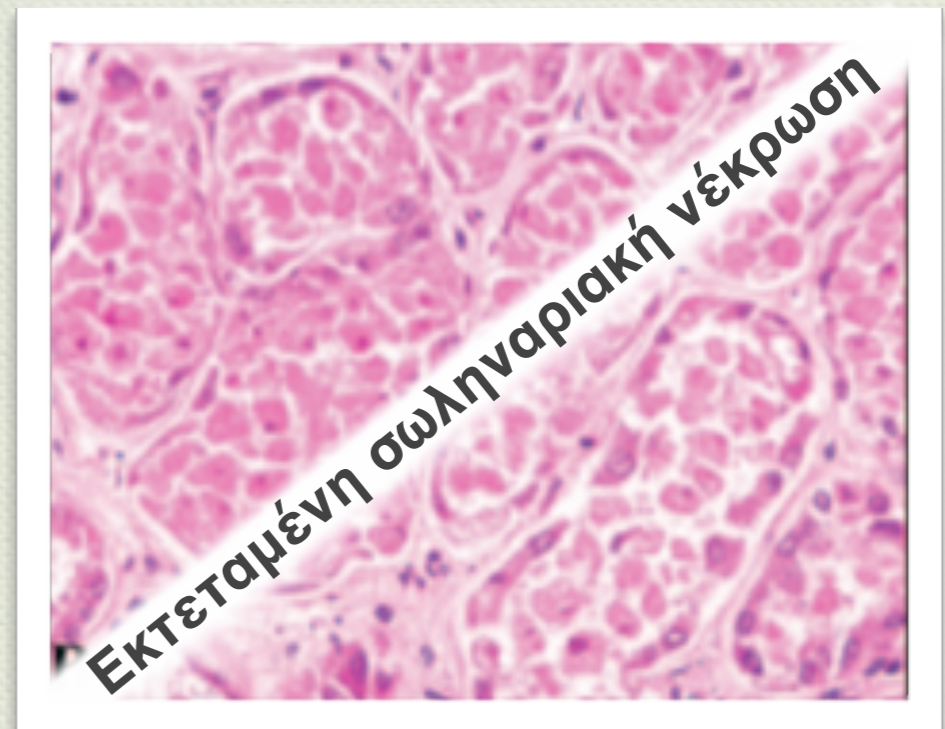
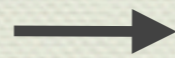
# Από το εργαστήριο...στις κλινικές μελέτες



Απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας



Χορήγηση νεφροτοξικών ουσιών



...στην “ανθρώπινη” πραγματικότητα δεν έχουμε ιστολογικές αποδείξεις ούτε τόσο δραματικά αποτελέσματα



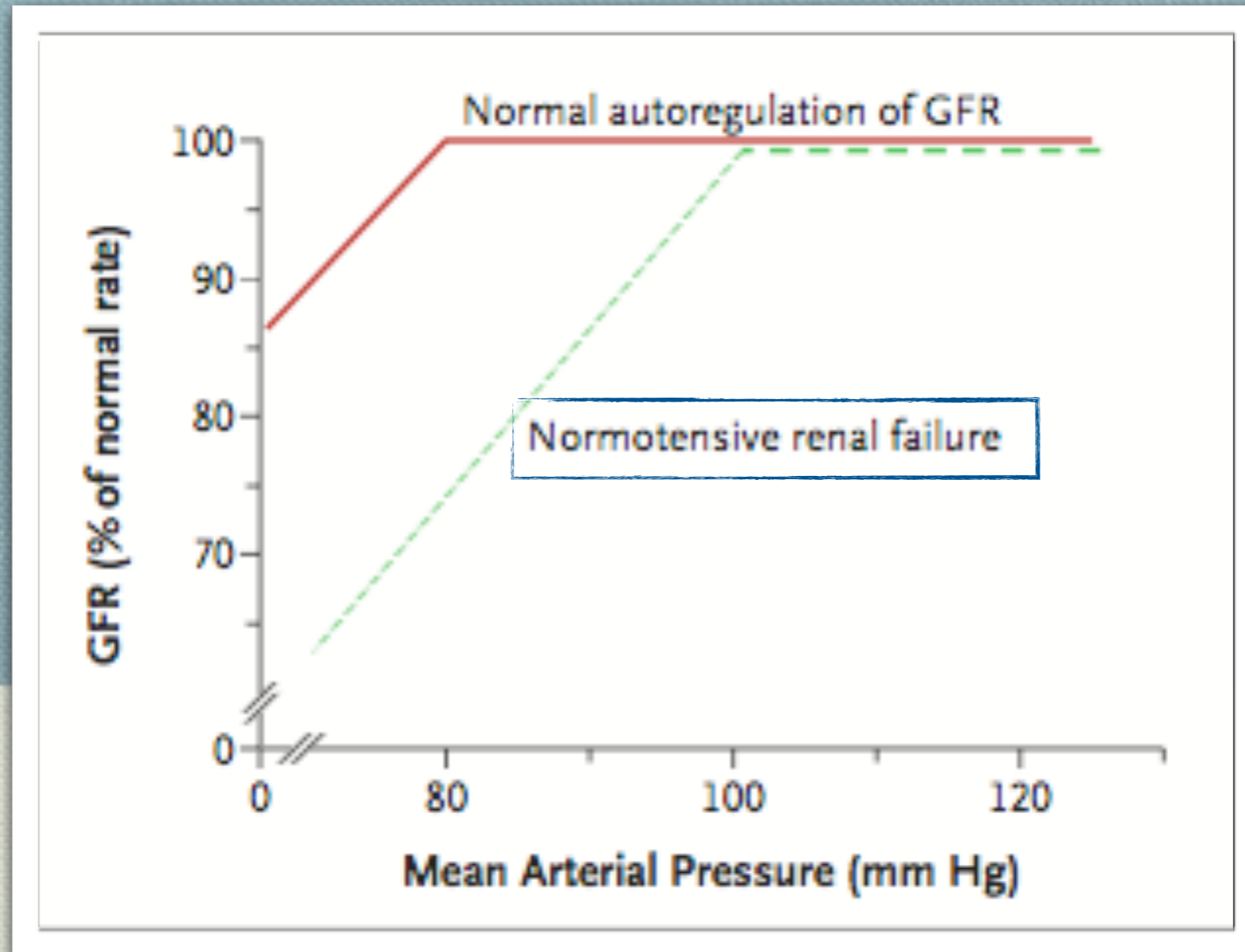
**Το παθολογικό...**

**...η νεφρική ισχαιμία**





Ηλικιωμένοι ασθενείς με αρτηριοσκλήρυνση, υπέρταση και ΧΝΝ (στενώσεις νεφρικών αγγείων και δυσπραγία στη δυνατότητα απάντησης σε αγγειοδραστικές ουσίες)



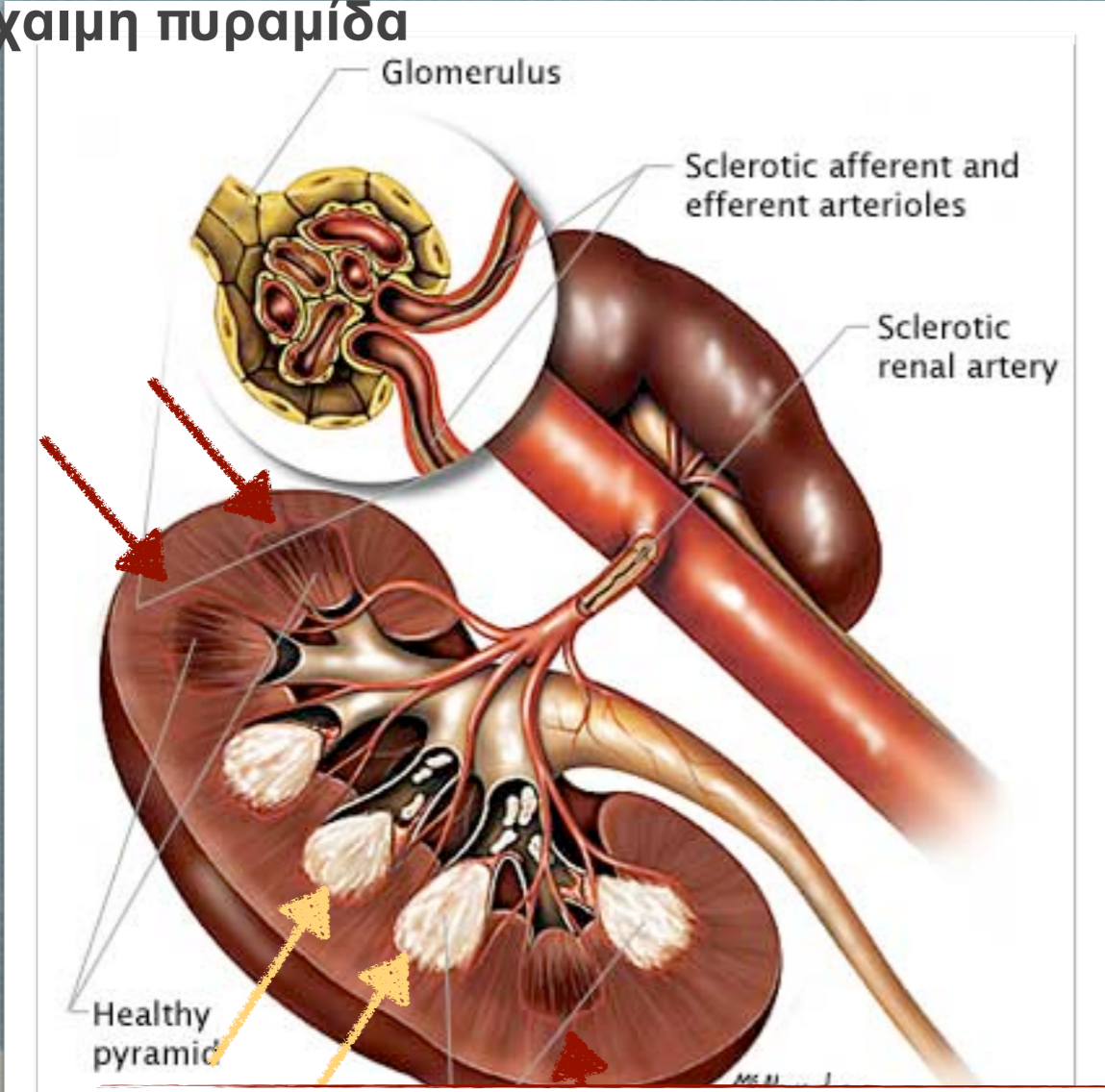
## Νορμοτασική οξεία νεφρική βλάβη

Abuelo JG, N Engl J Med 2007



↑ :Υγιής πυραμίδα

↑ :Ίσχαιμη πυραμίδα



**Διάρκεια πλήρους ισχαιμίας > 30 λεπτά οδηγεί σε μείζονες αλλοιώσεις**

# Ίσχαιμος νεφρός (μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης: IRI)



**Το παθολογικό...**

αιμοδυναμικό σκέλος

σωληναριακό σκέλος

**...ΟΙ ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ**



# Αιμοδυναμικές και σωληναριακές μεταβολές της ισχαιμικής ΟΣΒ (κλασικές γνώσεις)

## Αιμοδυναμικό σκέλος

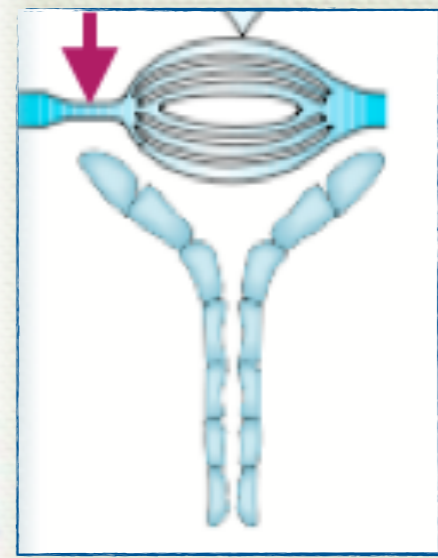
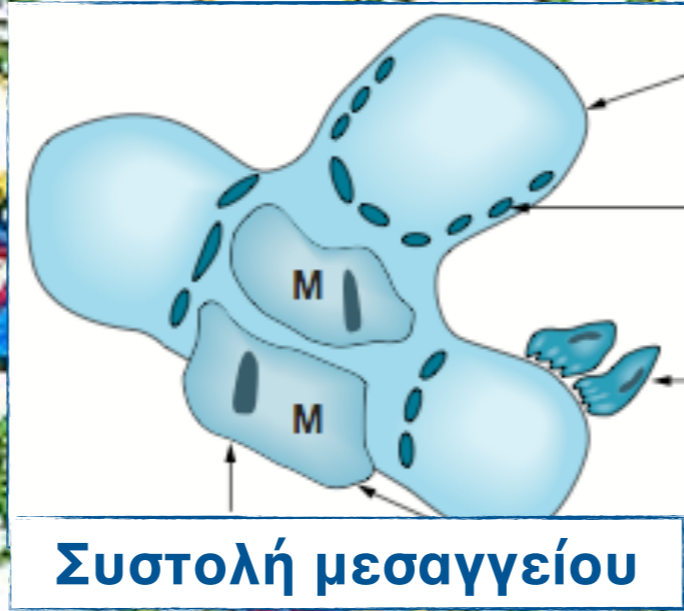
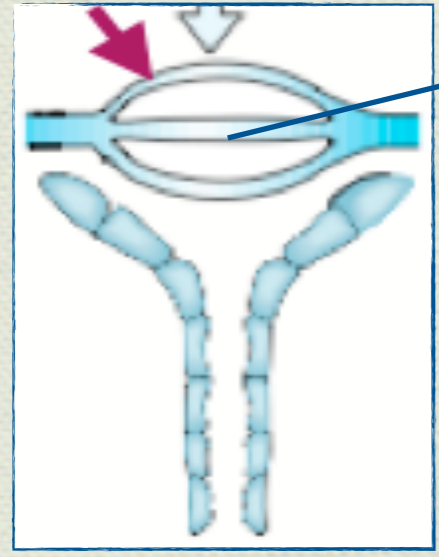
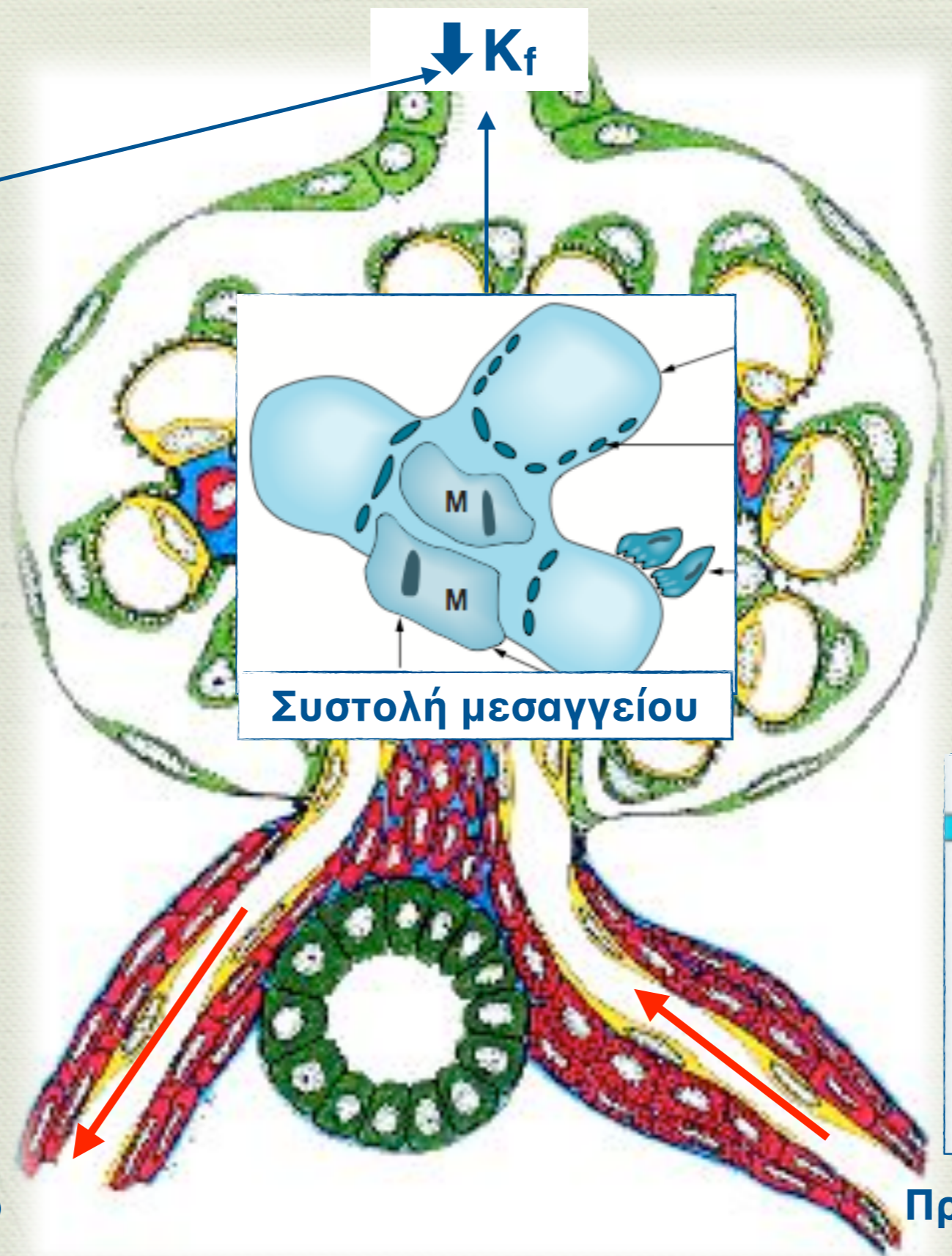
- Σύσπαση προσαγωγού αρτηριόλιου
- Σύσπαση - συστολή του μεσαγγείου (λιγότερη σπειραματική επιφάνεια ικανή προς διήθηση, πτώση του  $K_f$ )

### “**vasomotor nephropathy**”

## Σωληναριακό σκέλος

- Μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση του  $\text{NaCl}$ , λόγω της σωληναριακής βλάβης, ενεργοποίηση του μηχανισμού σωληναριοσπειραματικής ισορροπίας (TGF)
- Διαφυγή του διηθήματος στο διάμεσο χώρο (backleak of filtrate)





Μεσαγγειακά κύτταρα



Απαγωγό αρτηριόλιο

Προσαγωγό αρτηριόλιο

# Προσαγωγό αρτηριόλιο και μεσάγγειο



# Αιμοδυναμικές και σωληναριακές μεταβολές της ισχαιμικής ΟΣΒ (κλασικές γνώσεις)

## Αιμοδυναμικό σκέλος

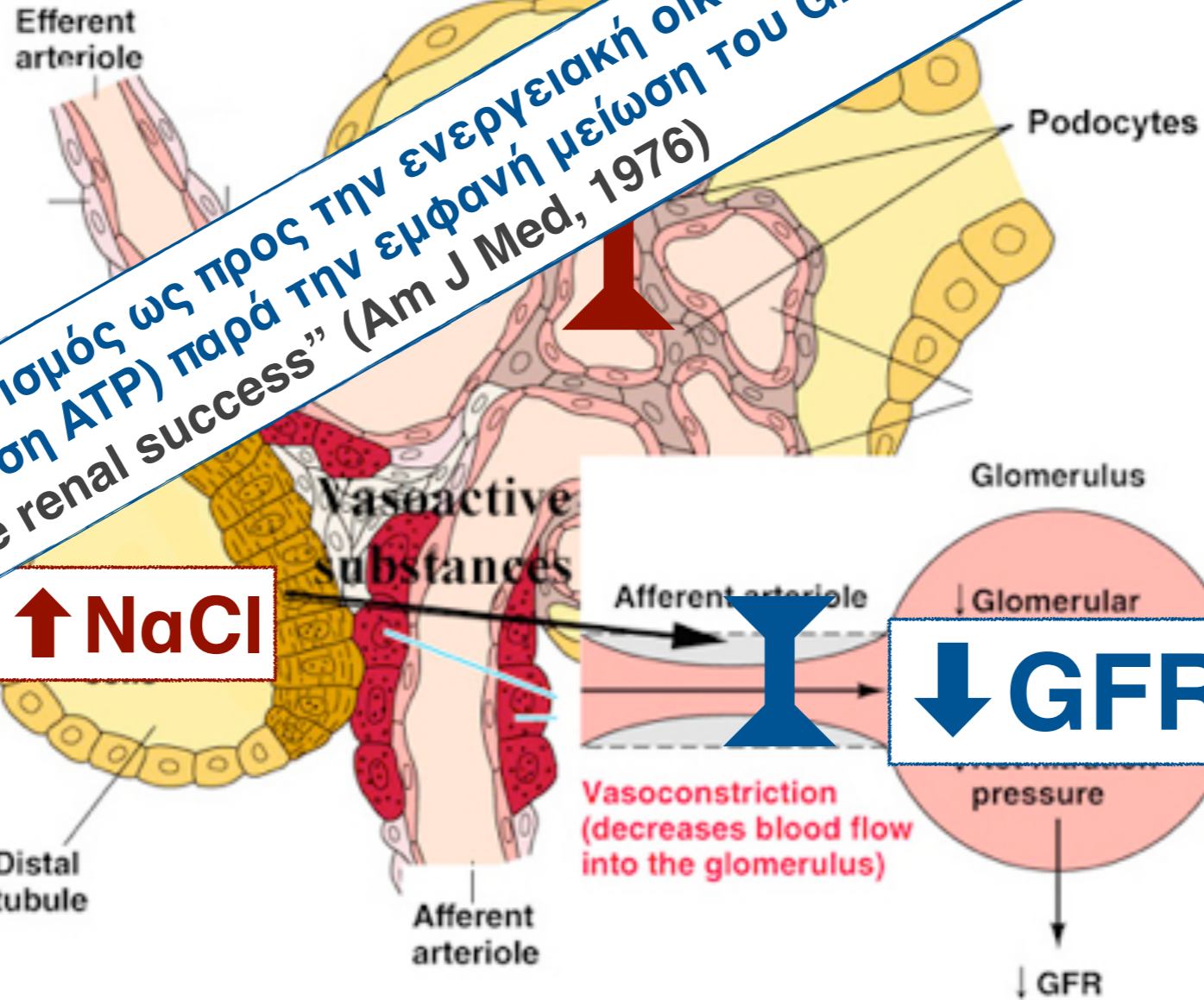
- Σύσπαση προσαγωγού αρτηριόλιου
- Σύσπαση - συστολή του μεσαγγείου (λιγότερη σπειραματική επιφάνεια ικανή προς διήθηση, πτώση του  $K_f$ )

## Σωληναριακό σκέλος

- Μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση του  $\text{NaCl}$ , λόγω της σωληναριακής βλάβης και ενεργοποίηση του μηχανισμού σωληναριοσπειραματικής ισορροπίας (TGF)
- Διαφυγή του διηθήματος στο διάμεσο χώρο (backleak of filtrate)



### Juxtamedullary Apparatus

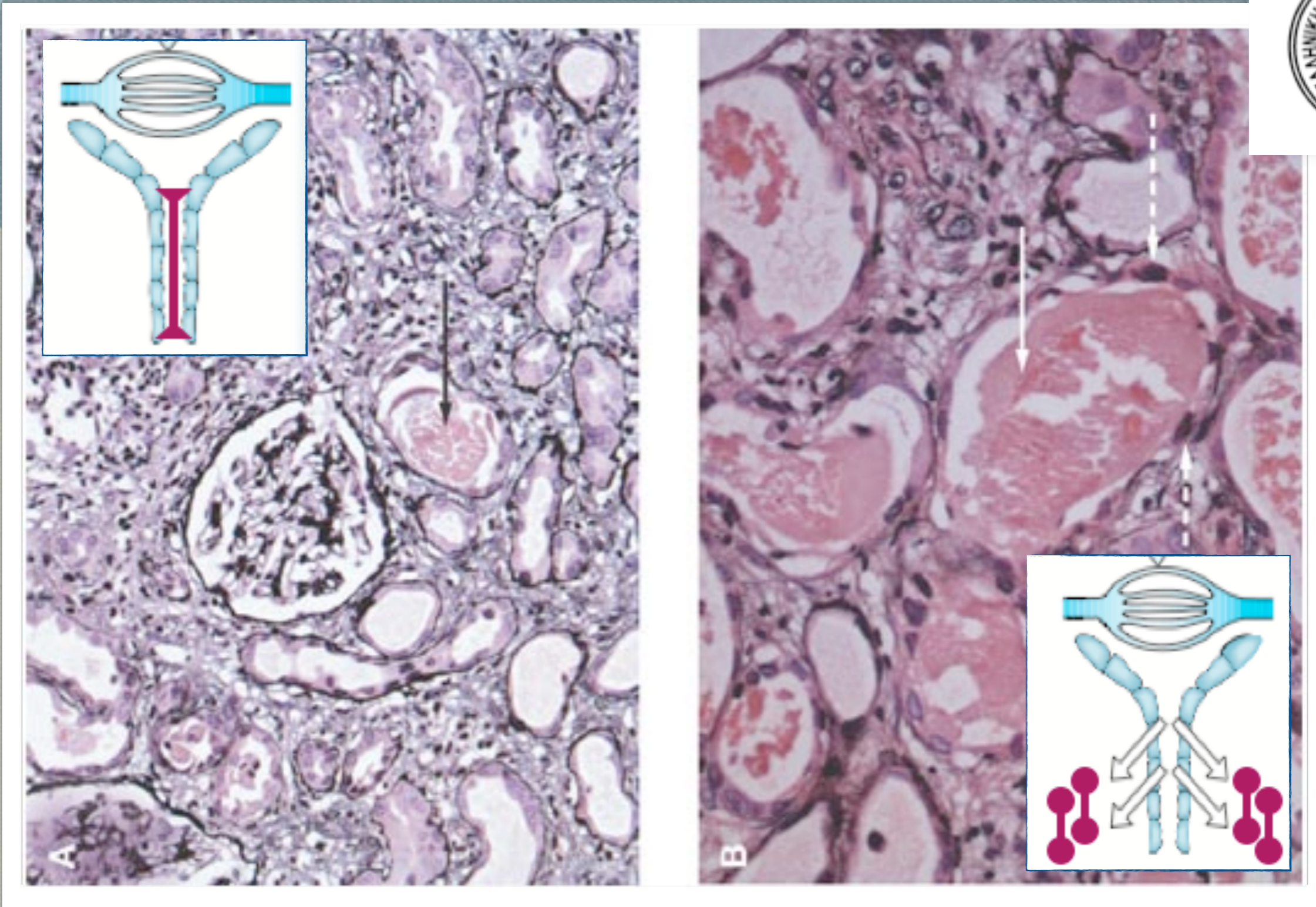


Ευεργετικός μηχανισμός ως προς την ενεργειακή οικονομία (άσκοπη κατανάλωση ATP) παρά την εμφανή μείωση του GFR: "Acute renal success" (Am J Med, 1976)

## Σωληναριοσπειραματική ισορροπία (TGIF):

Μεταβολές στην περιεκτικότητα του αυλού σε Na αναγνωρίζονται από το νεφρικό σωληνάριο το οποίο στέλνει feedback μηνύματα στο σπείραμα ξεκινώντας μια σειρά γεγονότων που τελικά αναπροσαρμόζει το GFR στα επιθυμητά επίπεδα

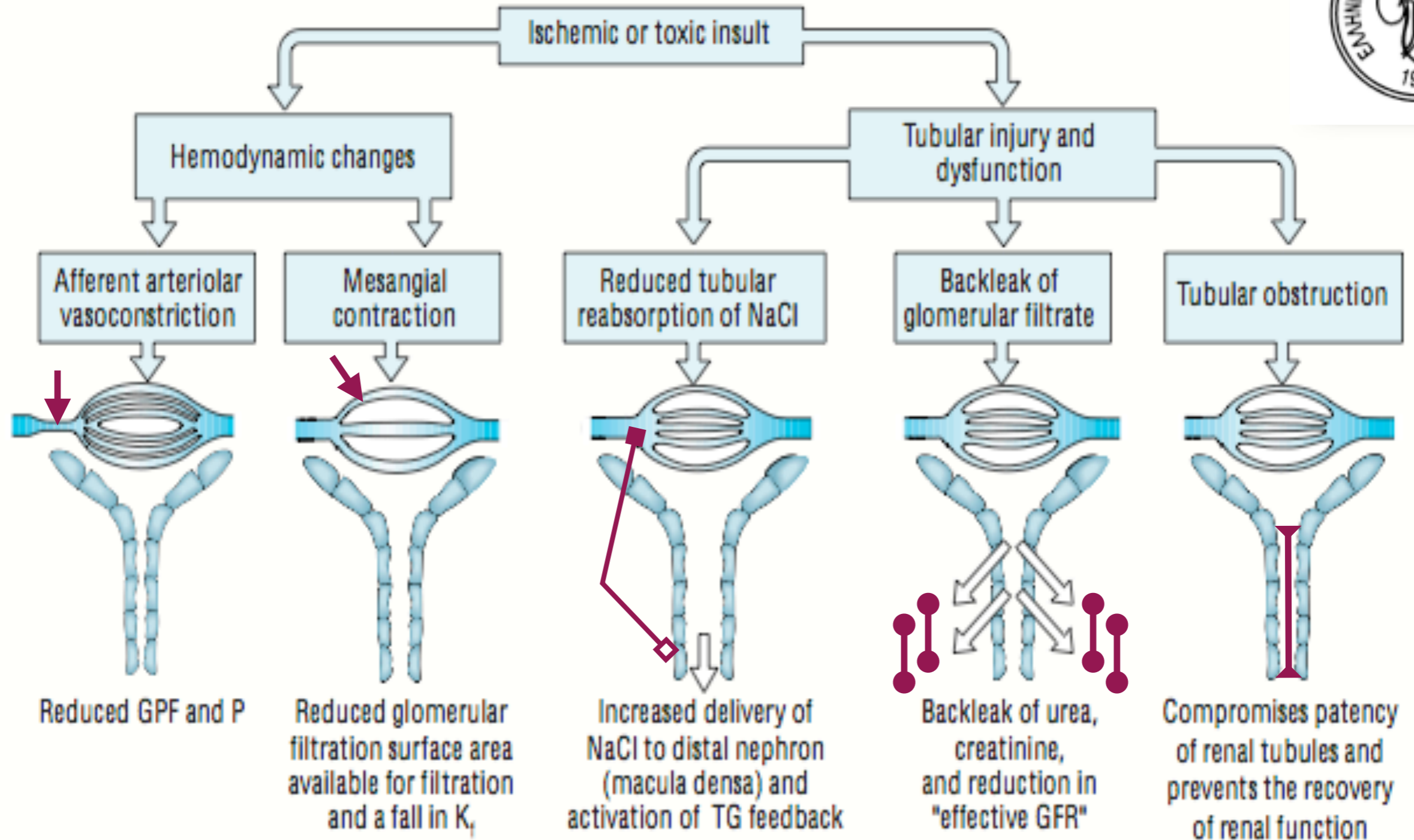




Σωληναριακό σκέλος

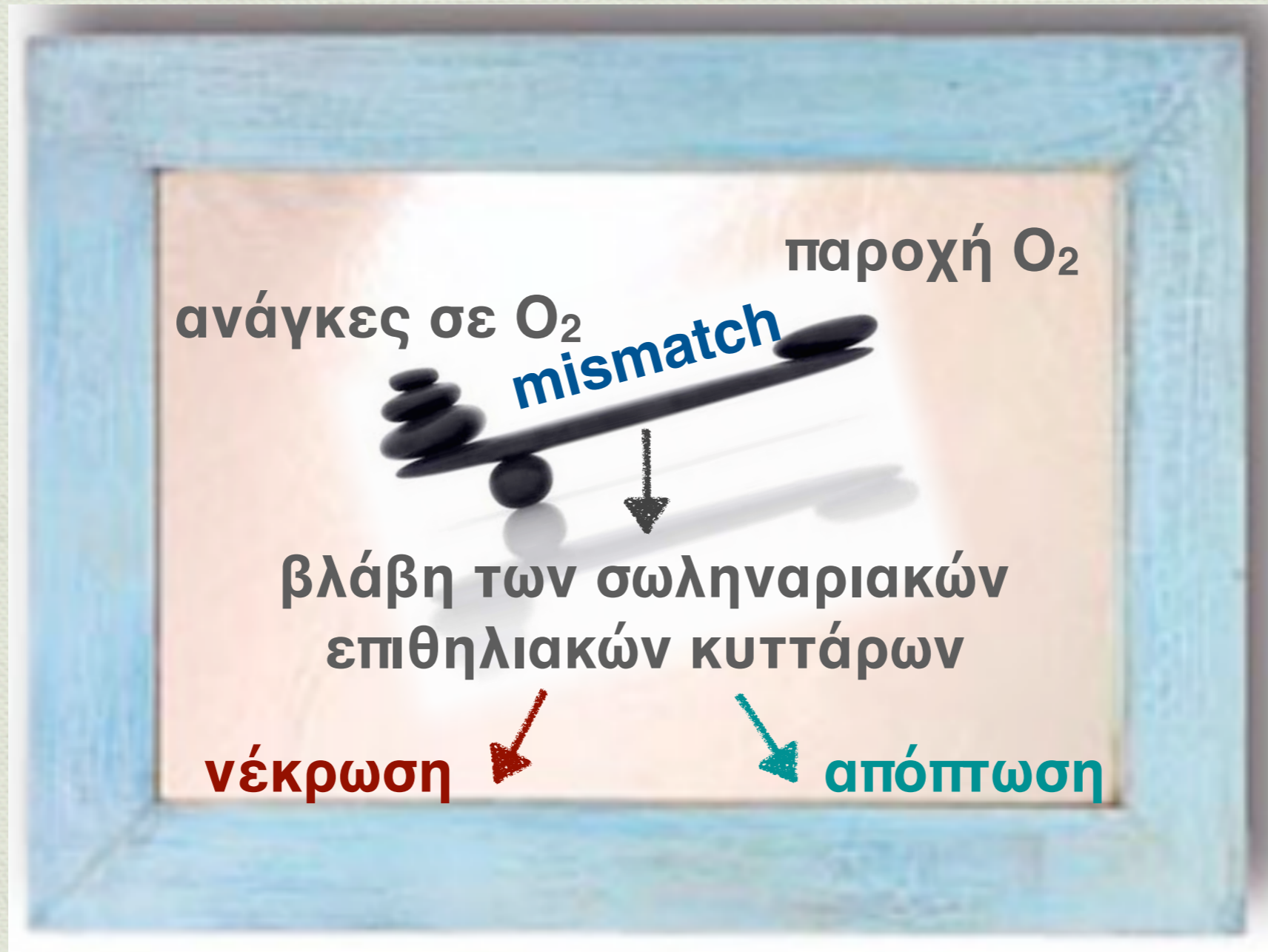
**Διαφυγή διαλύματος και σωληναριακή απόφραξη (back leak filtrate)**





**Τελικό αποτέλεσμα: η μείωση του GFR**





## Μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, I/E (Ischemia Reperfusion Injury, IRI)



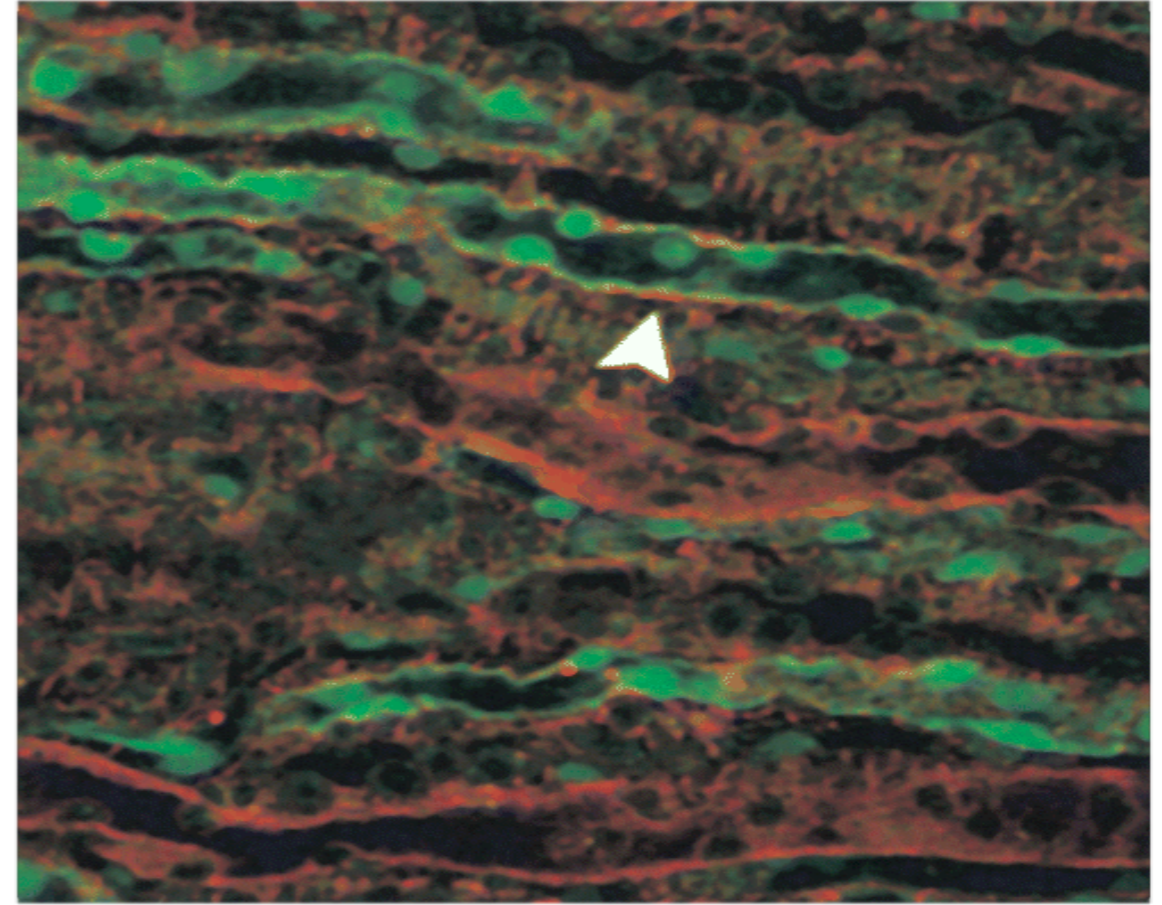
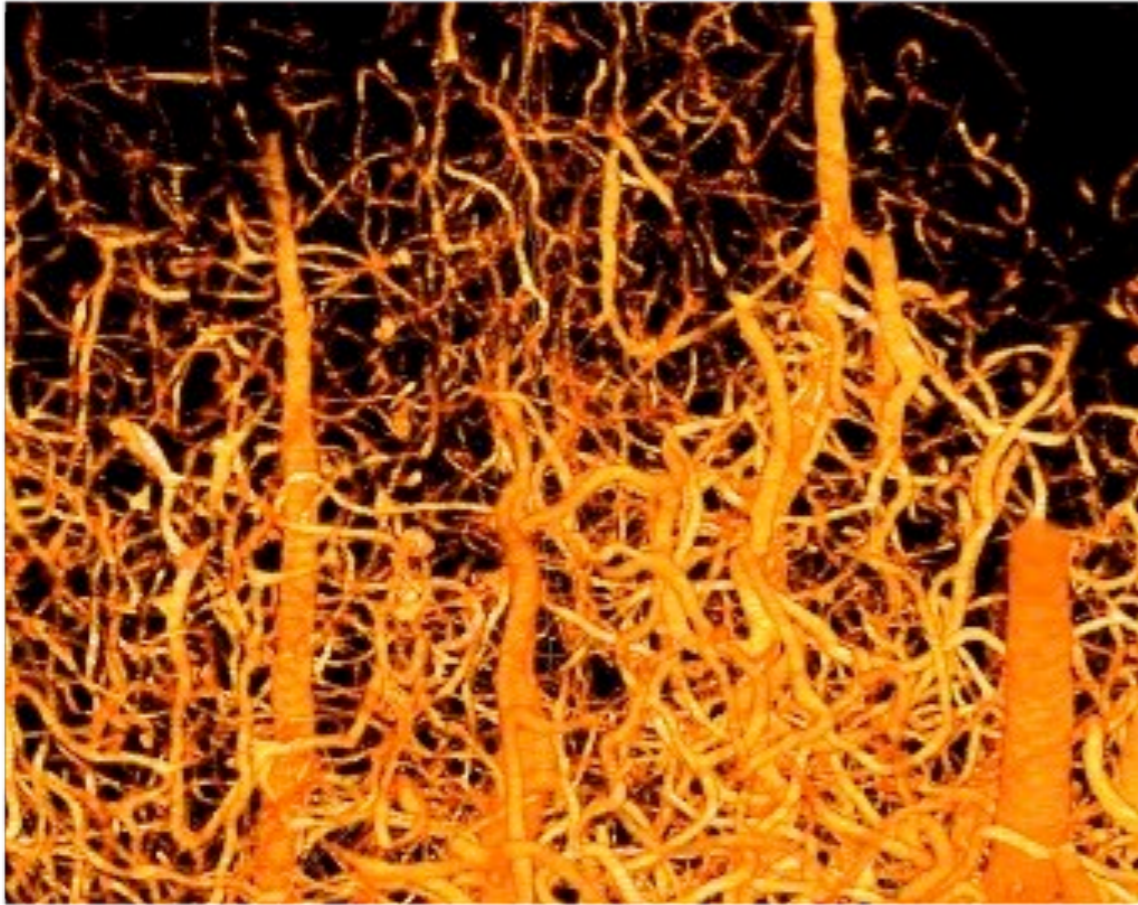
**Το παθολογικό...**

**...οι νεώτερες γνώσεις:  
κυτταρική παθοφυσιολογία**



- ✓ ενδοθηλιακή βλάβη
- ✓ δχ στη μικροκυκλοφορία
- ✓ μόρια προσκόλησης
- ✓ κυτταρικός μεταβολισμός
- ✓ τύχη του πάσχοντος κυττάρου
- ✓ ενδονεφρική φλεγμονή
- ✓ διηθούντα κύτταρα  
και πολλές άλλες...





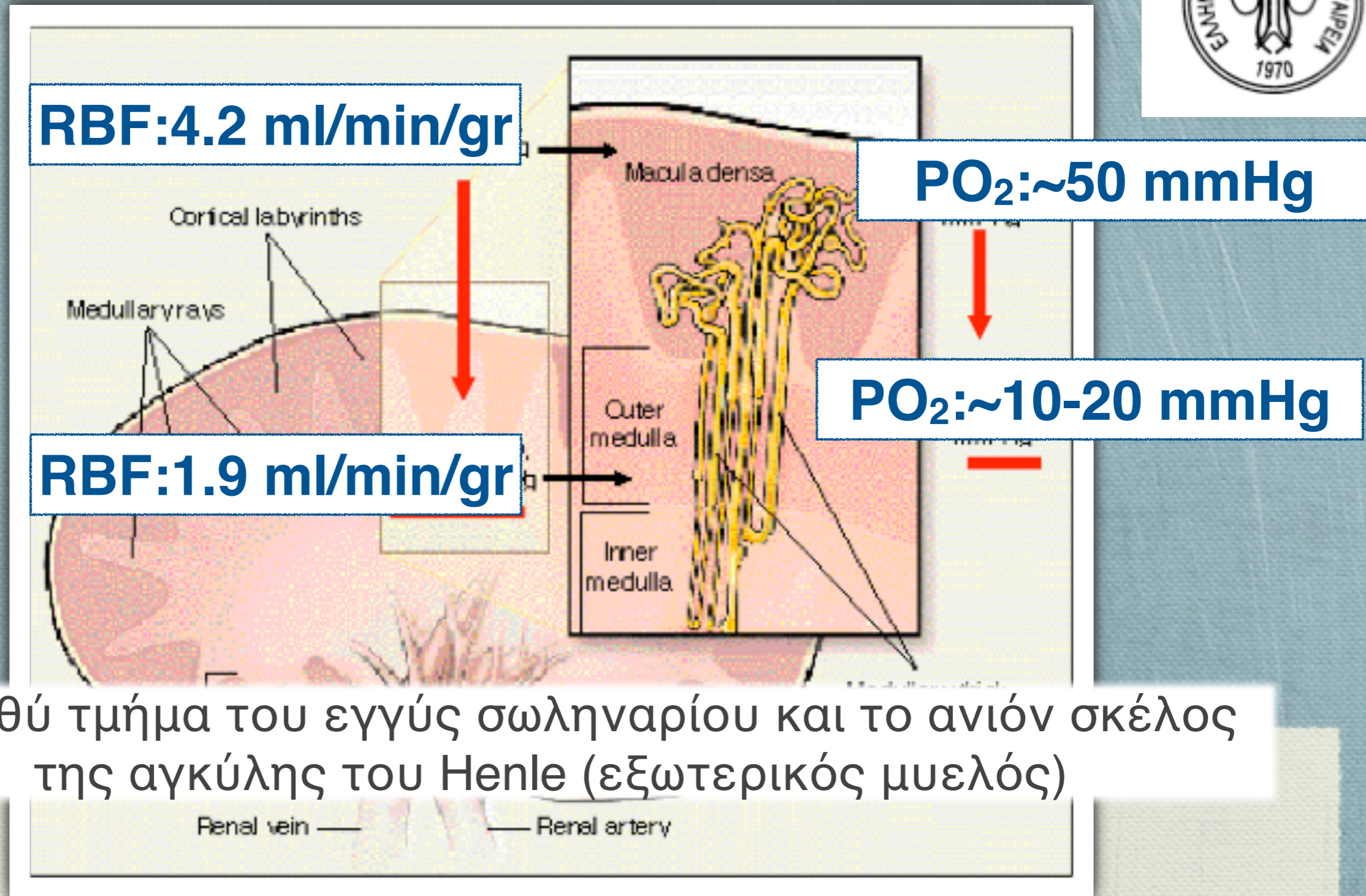
## Μικροκυκλοφορία και ενδοθηλιακή βλάβη

Ενδοθήλιο / ρυθμιστής

- ✓ του αγγειακού τόνου
- ✓ της απαντητικότητας των λ.μ ινών
- ✓ της λειτουργίας των λευκοκυττάρων



# Πώς αιματώνεται ο φυσιολογικός νεφρός;

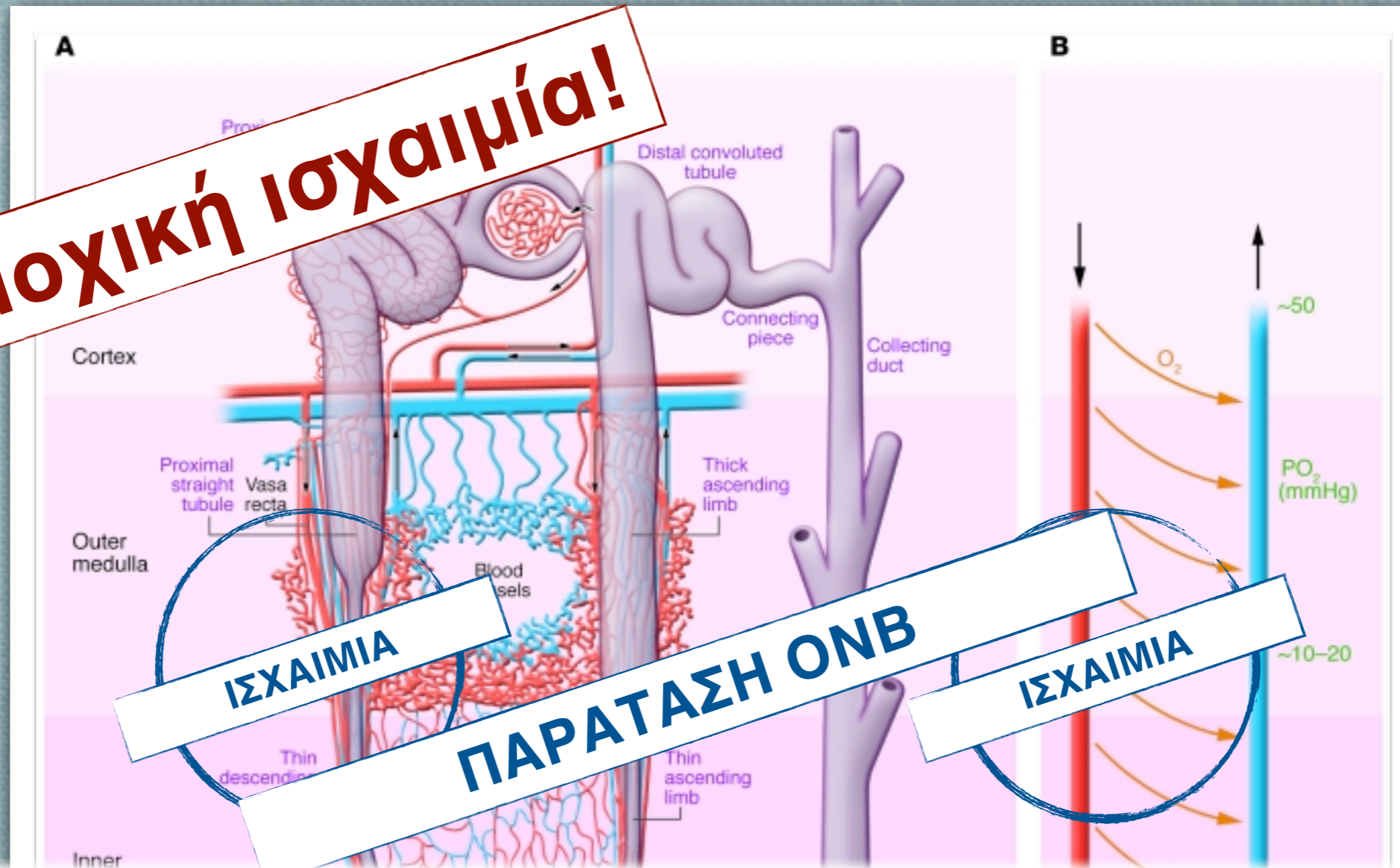


Το ευθύ τμήμα του εγγύς σωληναρίου και το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (εξωτερικός μυελός)

**Ποιές περιοχές “βάλλονται” από την ισχαιμική ΟΣΒ**



**Περιοχική ισχαιμία!**



Τα επιθηλιακά κύτταρα του έξω μυελού δεν μπορούν να μετατρέψουν τον οξειδωτικό σε γλυκολυτικό μηχανισμό (ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ισχαιμία)

**Ποιές περιοχές “βάλλονται” από την ισχαιμική ΟΣΒ**



# Ενδοθηλιακή βλάβη

## Πάσχον ενδοθήλιο στον ίσχαιμο νεφρό: αλλάζουν οι ιδιότητές του



### ↑ Αγγειοσυσπαστικές ουσίες



### ↓ Αγγειοδιασταλτικές ουσίες

- Αγγειοτενσίνη II
- Ενδοθηλίνη 1
- Θρομβοξάνη A2
- Αδενοσίνη
- Λευκοτριένες C4, D4
- Συμπαθητική διέγερση

- Προσταγλανδίνη I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)
- Βραδυκινίνη
- Νιτρικό οξείδιο (EDRF, μειωμένη παραγωγή από το πάσχον ενδοθήλιο)

Ενδονεφρική αγγειοσύσπασση λόγω δχ της αγγειοδραστικής ισορροπίας

(τα αρτηριόλια του ίσχαιμου νεφρού συσπώνται περισσότερο από του φυσιολογικού ως απάντηση σε αγγειοδραστικές ουσίες)

**Παρατεταμένη μυελική υποξία = σωληναρική υποξία**

Lieberthal W, Kidney Int, 1997



# Ενδοθηλιακή βλάβη (περισωληναριακό τριχοειδές)

- Οίδημα ενδοθηλιακών κυττάρων
- Ρήξη ενδοθηλιακής συνέχειας
- Αύξηση αγγειακής διαπερατότητας
- Έξοδος ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων - αυξημένη προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Παραγωγή αγγειοκινητικών κυτοκινών

- ✓TNF- $\alpha$
- ✓IL-1 $\beta$
- ✓IL-6
- ✓IL-12
- ✓IL-15
- ✓IL-18
- ✓IL-32

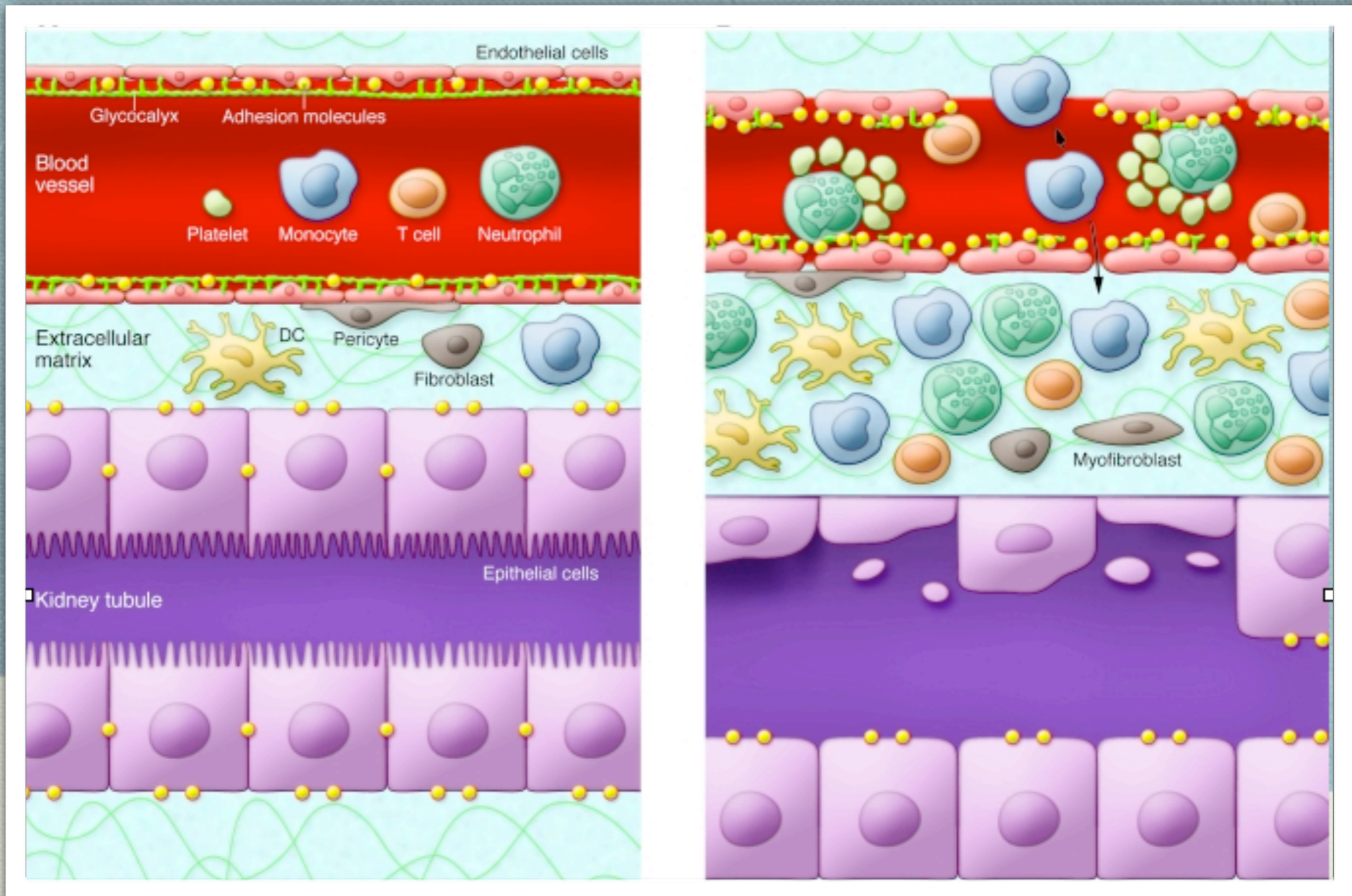


Απόφραξη αρτηριολιών  
Περαιτέρω μείωση της νεφρικής άρδευσης  
Ενεργοποίηση πηκτικού μηχανισμού  
Επιδείνωση προϋπάρχουσας μυελικής υποξίας  
Ισχαιμία επιθηλιακών κυττάρων  
Συμμετοχή στο φαινόμενο backleak του διηθήματος



# Ενδοθηλιακή βλάβη

● μόρια προσκόλλησης (ICAMs, VCAMs, selectins)  
└┘ γλυκοκάλυκας



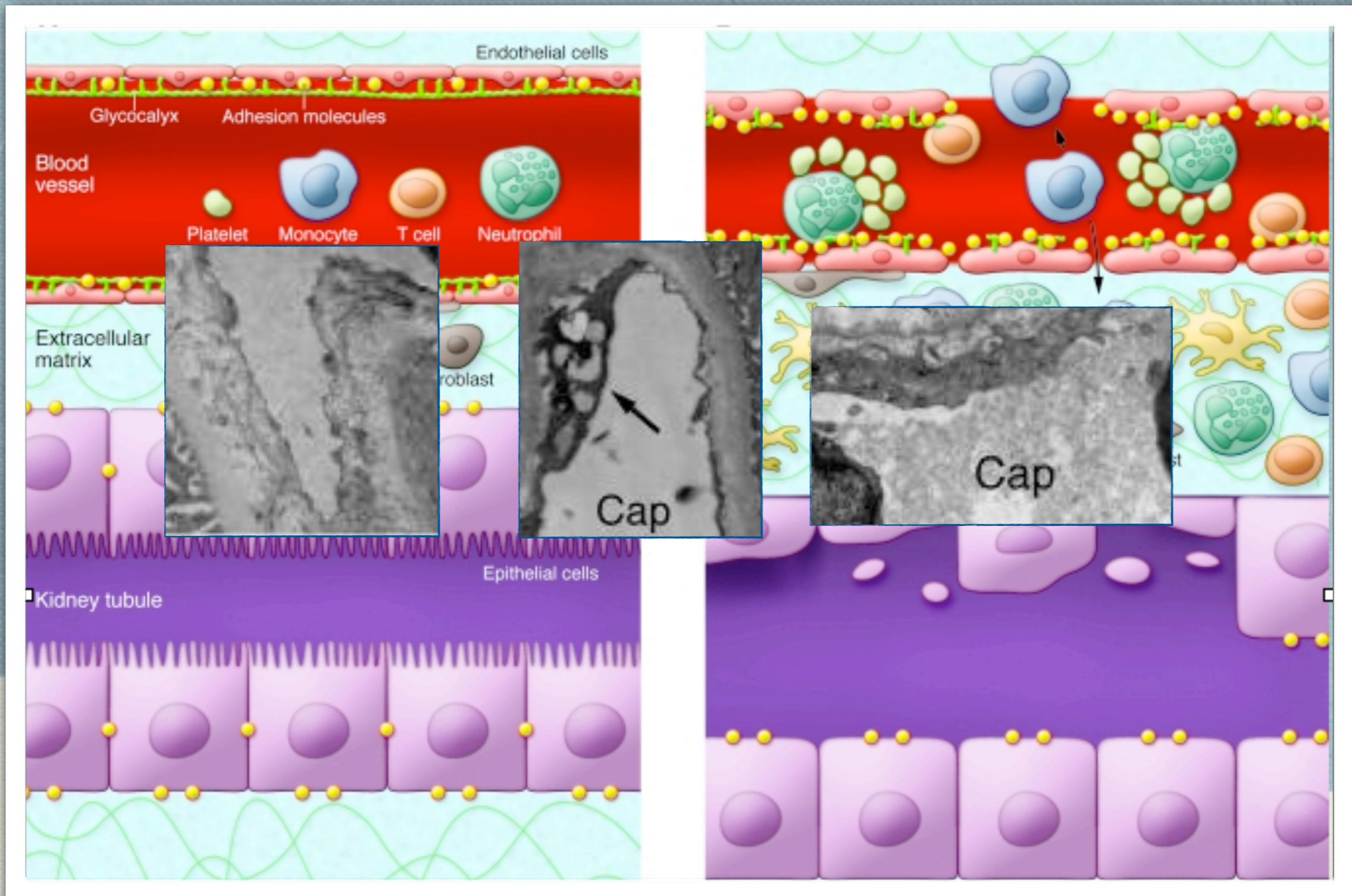
**Φυσιολογικό  
ενδοθήλιο - επιθήλιο**

**Ενδοθήλιο - επιθήλιο  
μετά από I/E**



# Ενδοθηλιακή βλάβη

● μόρια προσκόλλησης (ICAMs, VCAMs, selectins)  
┌┐ γλυκοκάλυκας

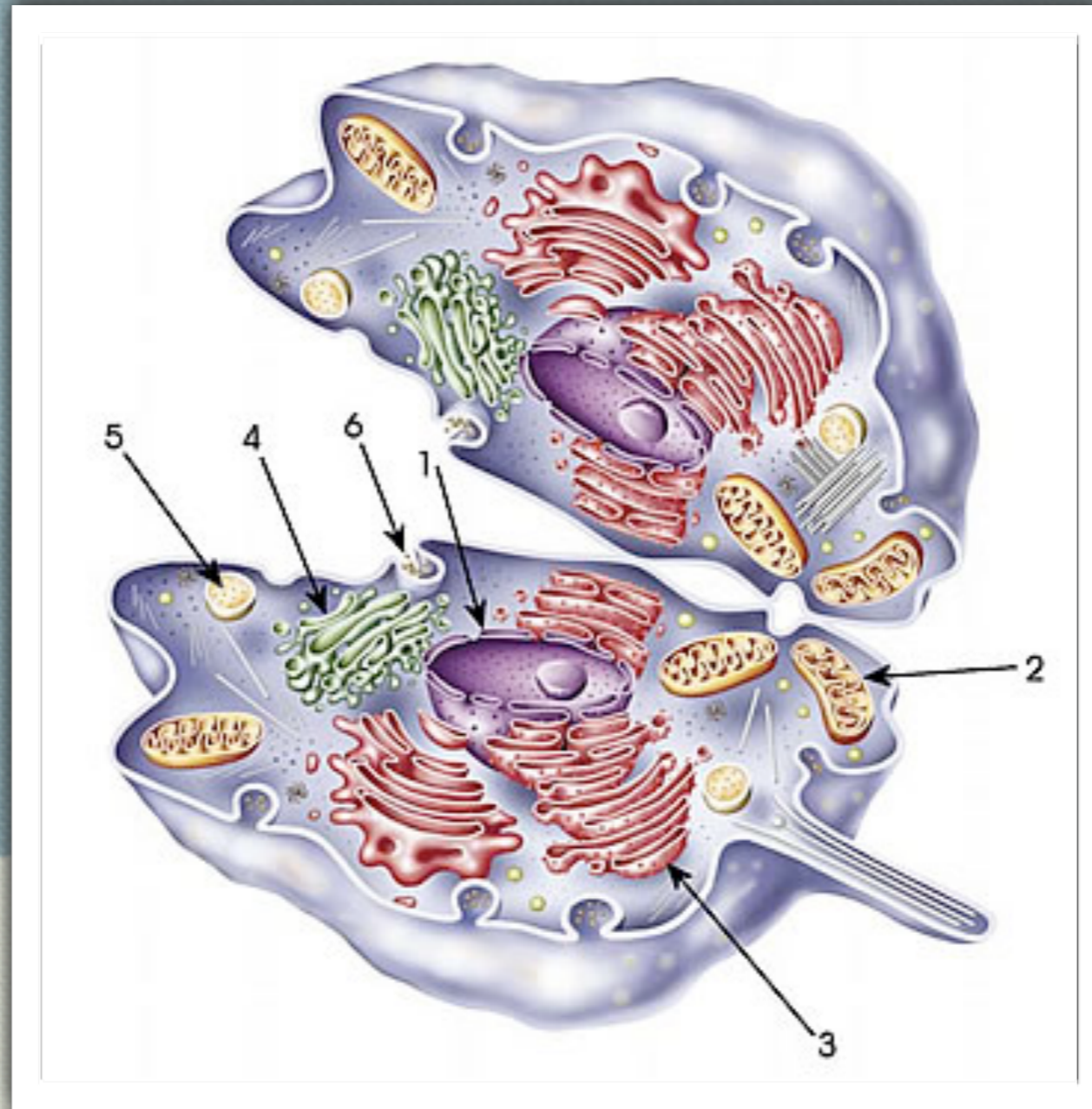


**Φυσιολογικό  
ενδοθήλιο - επιθήλιο**

**Ενδοθήλιο - επιθήλιο  
μετά από I/E**

Bonverte JV, J Clin Invest 2011

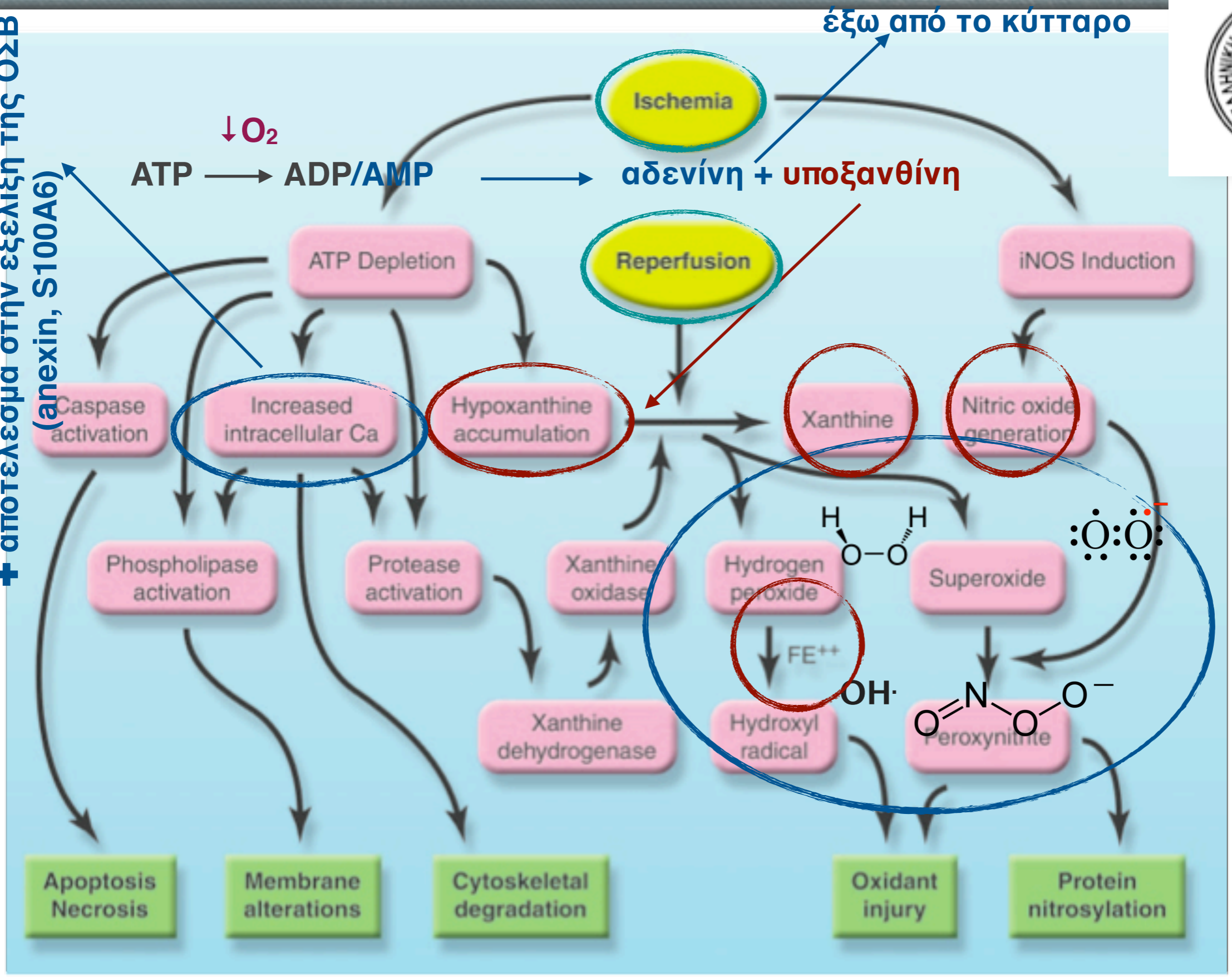




**Τι συμβαίνει σε ενεργειακό επίπεδο του κυττάρου;**



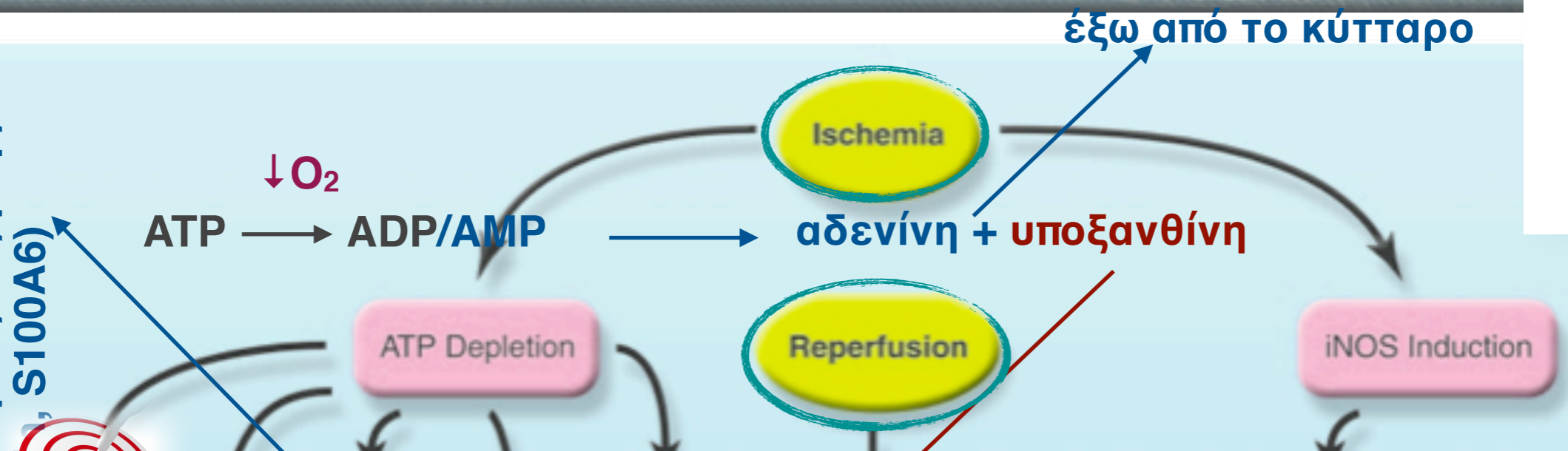
+ αποτέλεσμα στην εξέλιξη της ΟΣΒ (anexin, S100A6)



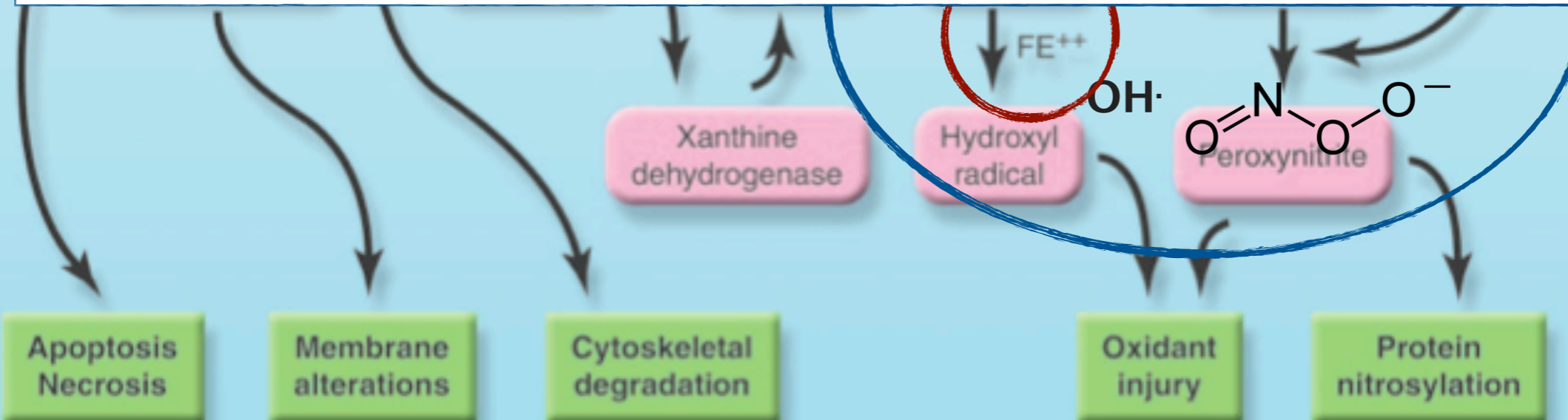
**Τι συμβαίνει σε ενεργειακό επίπεδο του κυττάρου;**



+ αποτέλεσμα στην εξέλιξη της ΟΣΒ (S100A6)

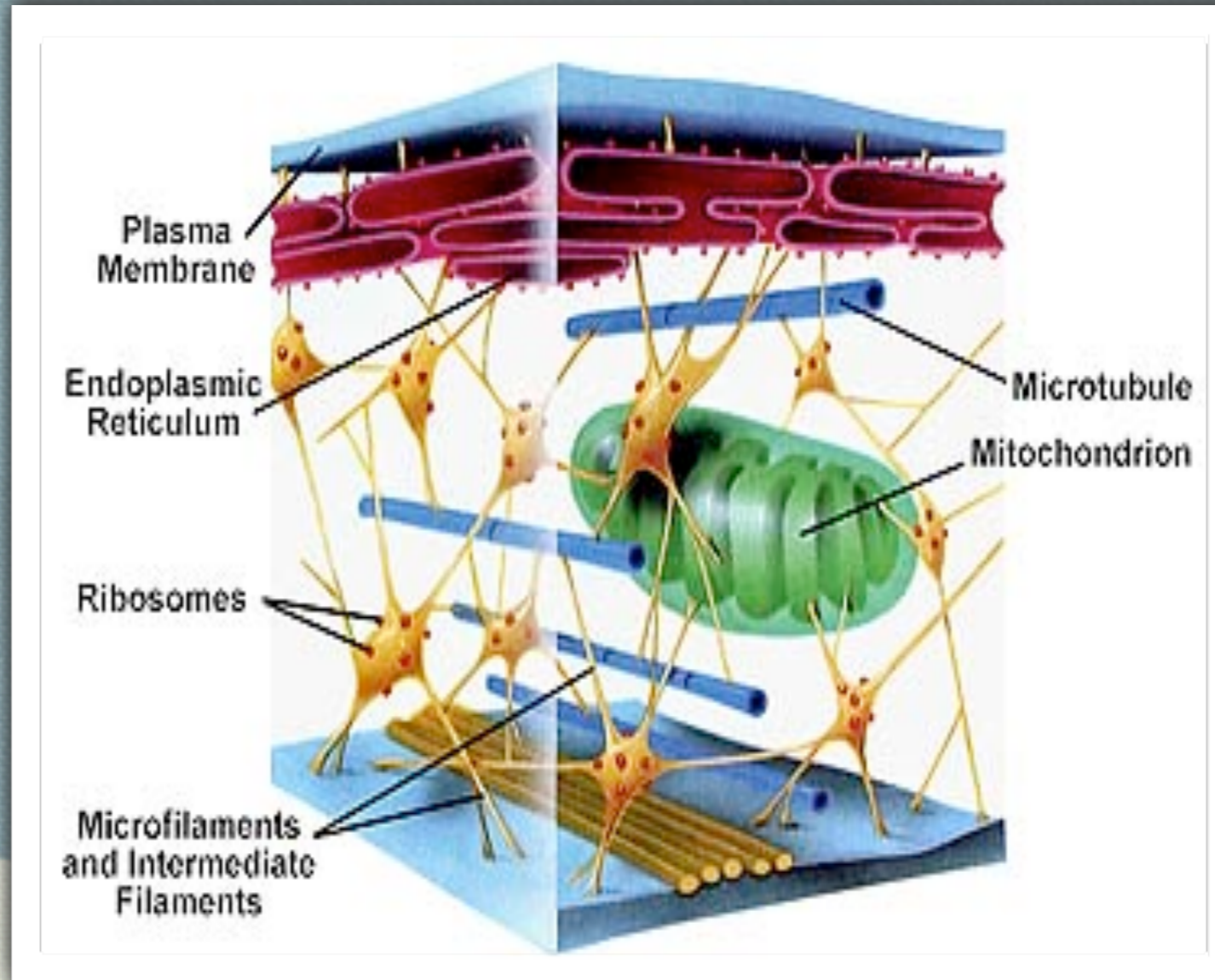


ανακάλυψη μορίων, τα οποία αναστέλλοντας τους παραπάνω δρόμους, ίσως μπορέσουν στο μέλλον να αναστρέψουν ταχύτερα την εγκατάσταση μιας τέτοιας βλάβης (όπως οι scavengers των ελεύθερων ριζών, ο σχηματισμός χηλικών ενώσεων του σιδήρου κ.ά)



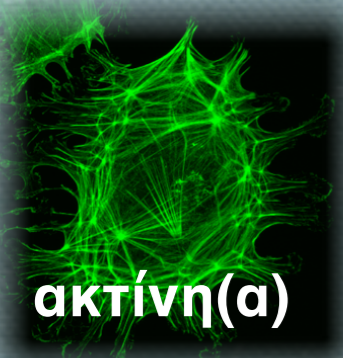
**Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και με τον τρόπο δράσης των νεφροτοξικών παραγόντων.**





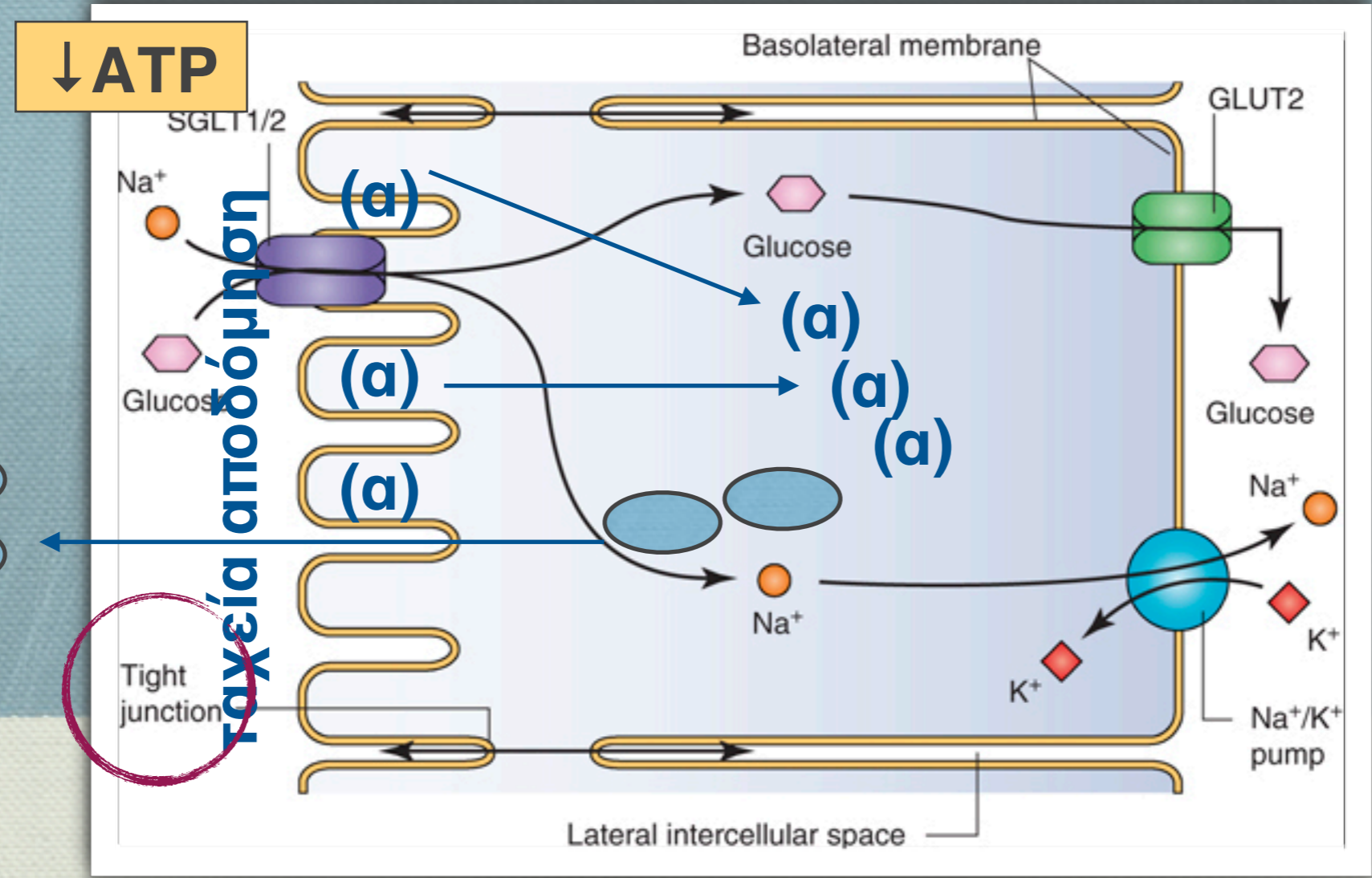
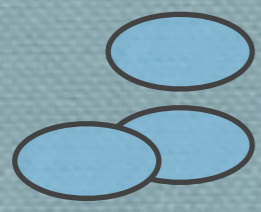
## Μεταβολές στην κυτταρική δομή





ακτίνη(α)

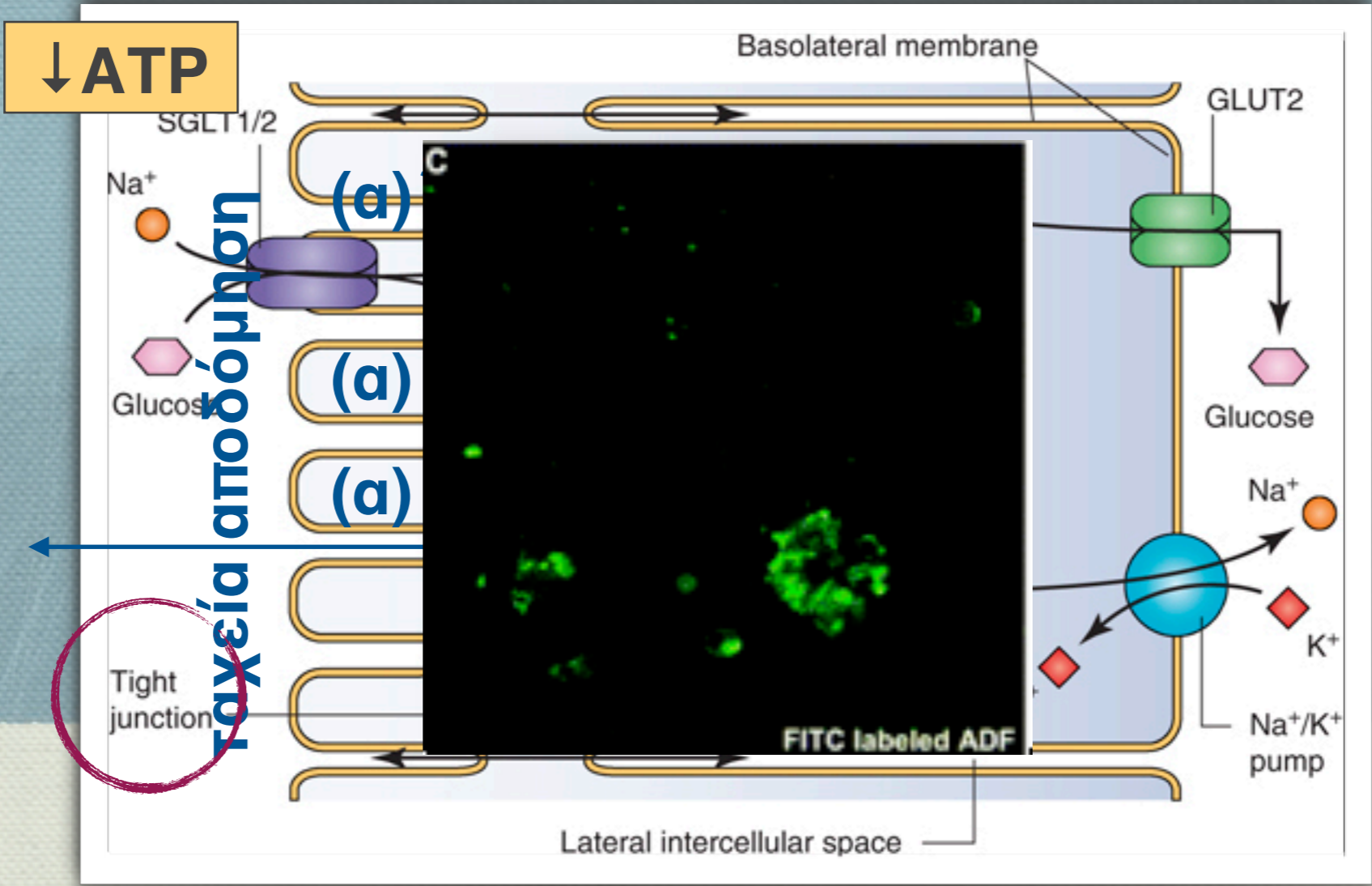
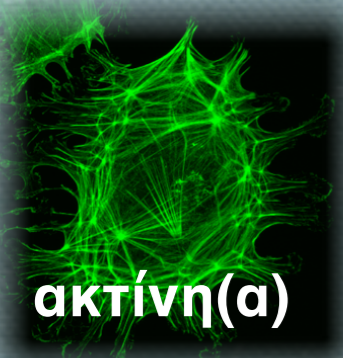
ακτίνη+ADF(cofilin)



ταχεία αποδόμηση

# Επιθηλιακή βλάβη (αυλική επιφάνεια) Ο ρόλος της ακτίνης


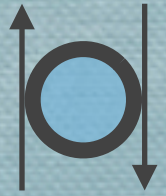


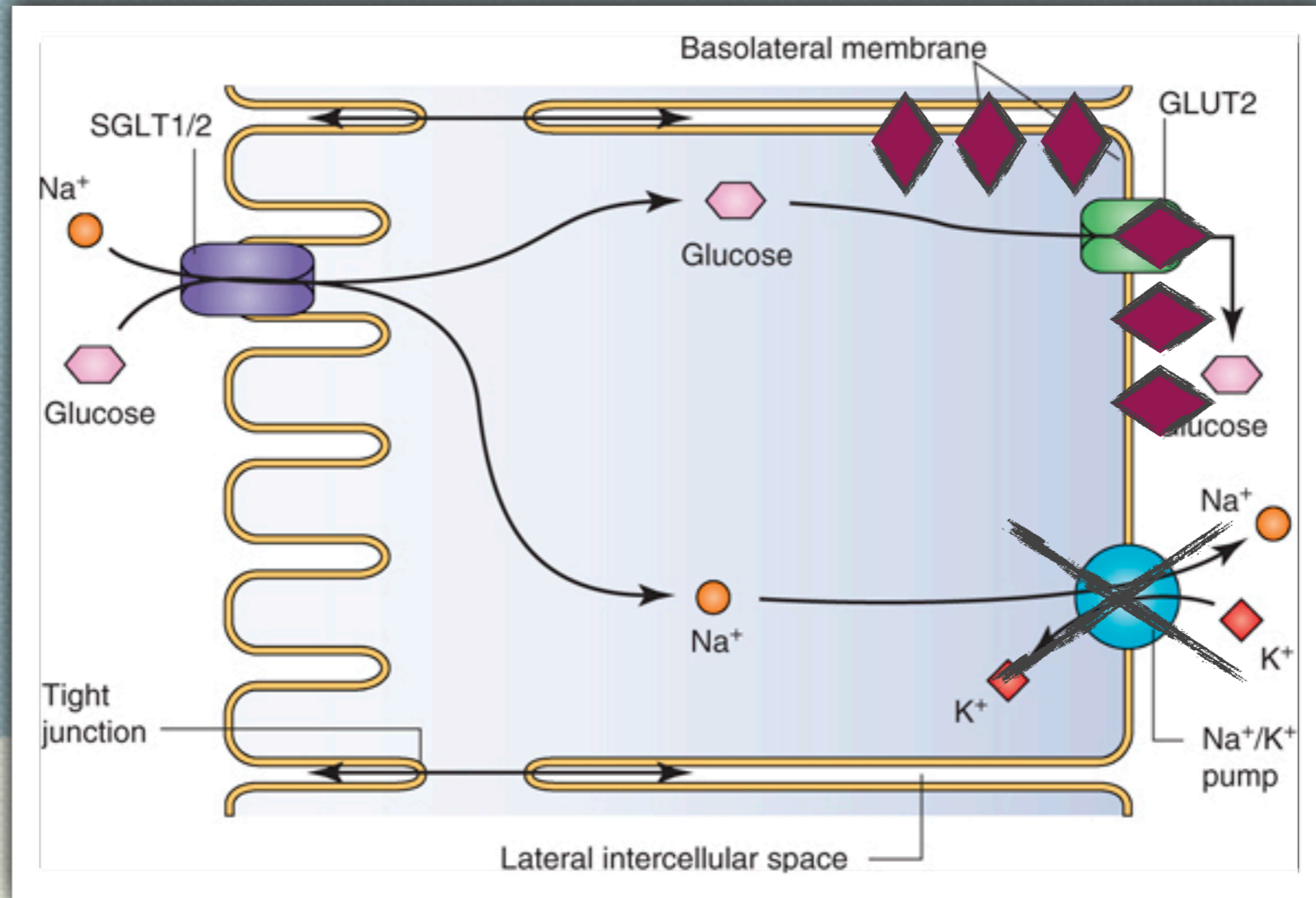


~~ακτίνη+ADF(cofilin)~~

# Επιθηλιακή βλάβη (αυλική επιφάνεια) Ο ρόλος της ακτίνης





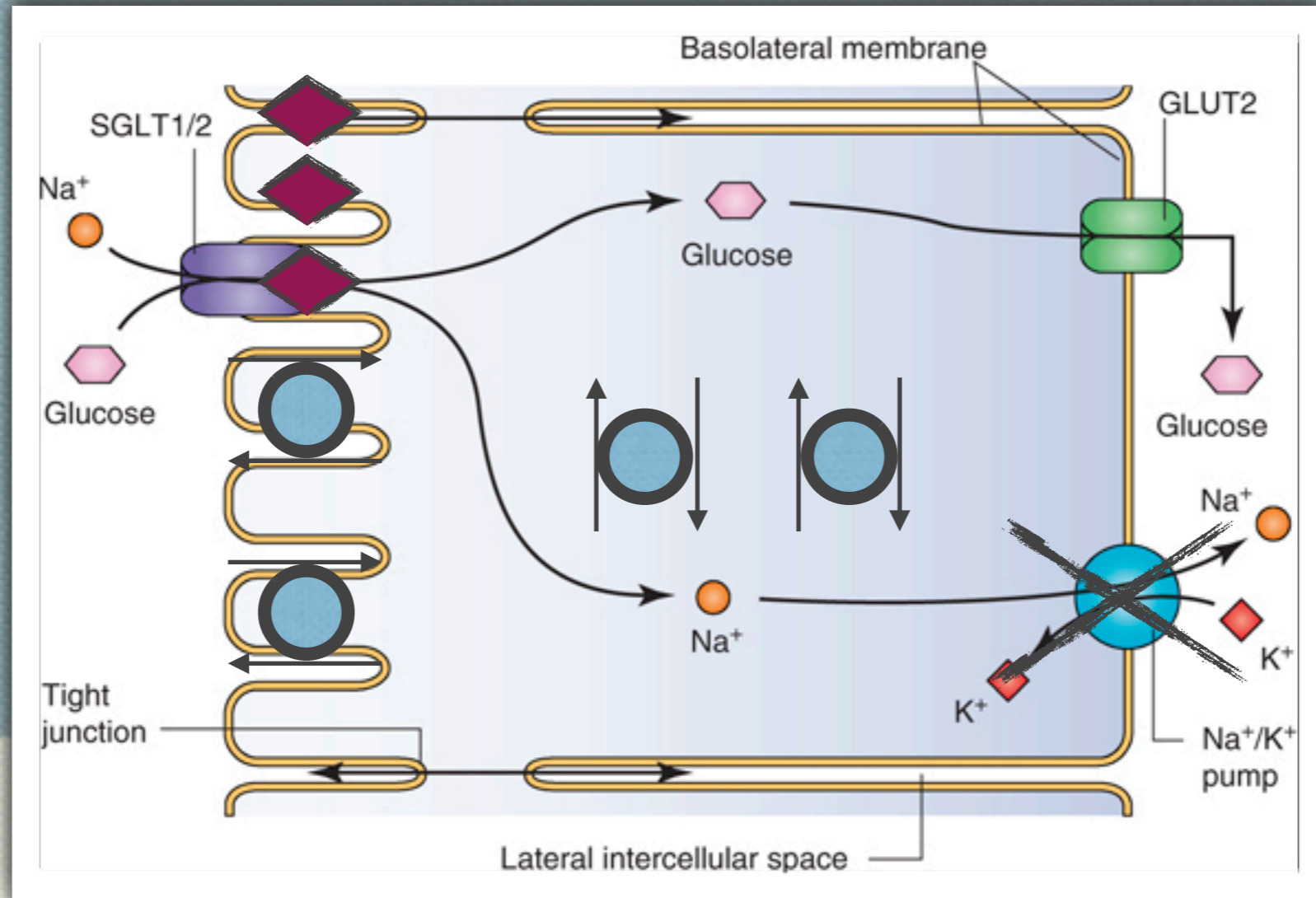
 **Ιντεγκρίνη**  
 **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ΑΤΡάση**



## Επιθηλιακή βλάβη (βασικοπλάγια επιφάνεια)

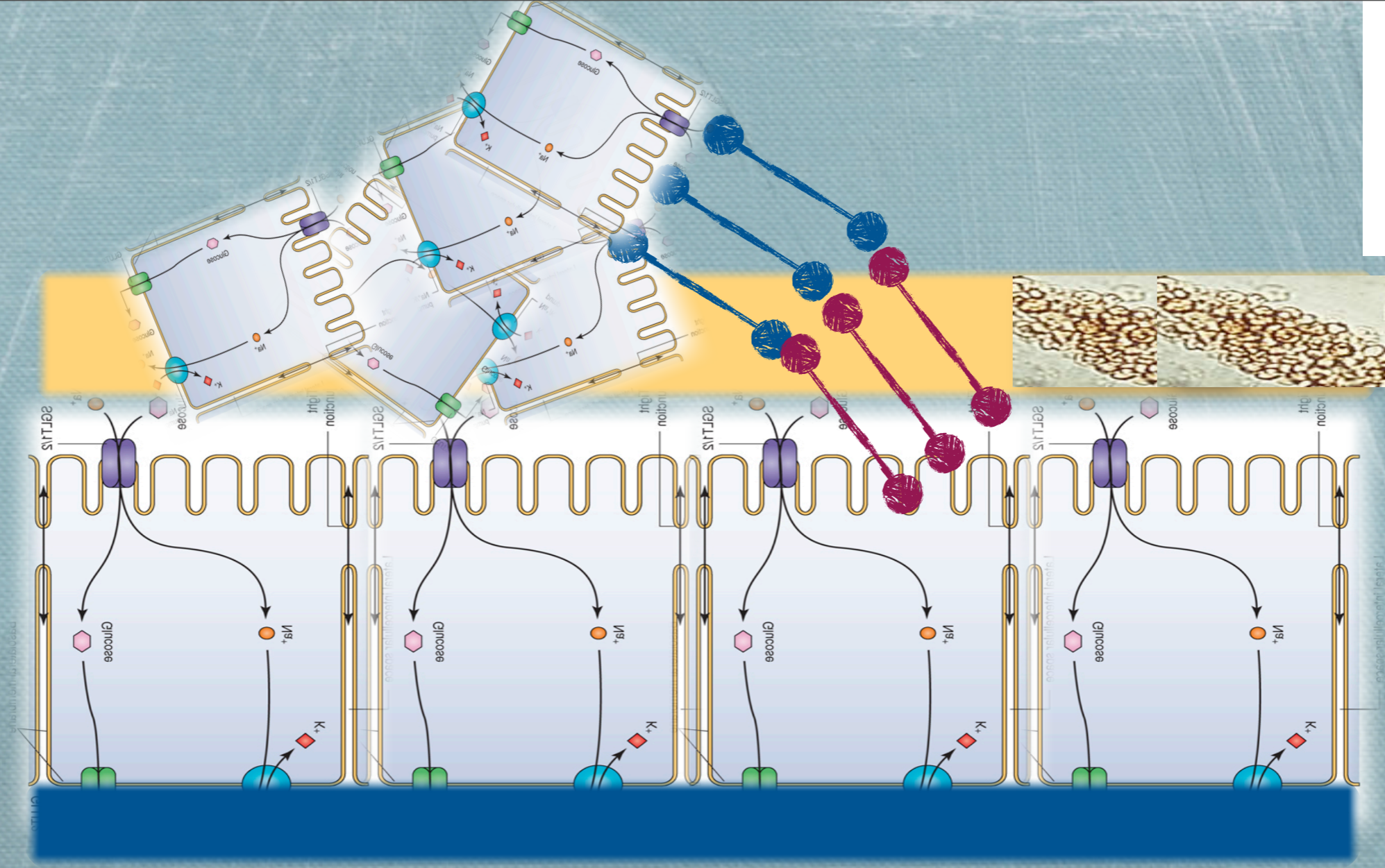


 **Ιντεγκρίνη**  
 **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ΑΤΡάση**



**Επιθηλιακή βλάβη (βασικοπλάγια επιφάνεια)**





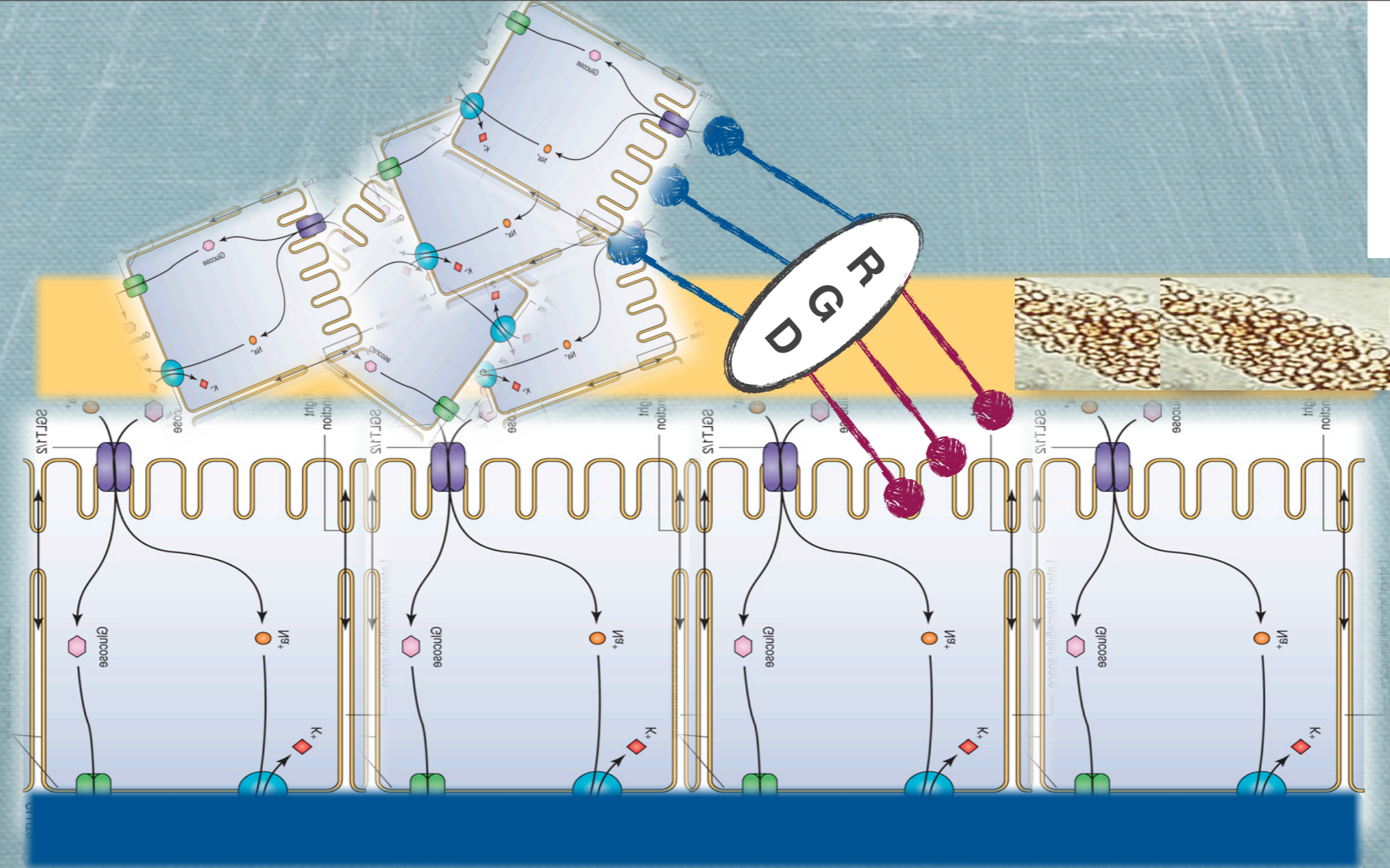
**υποδοχείς -τμήματα  
πρωτεϊνών ΕΞΟ (matrix  
proteins)**

**beta 1-  
integrin**

# Πώς σχηματίζονται οι κύλινδροι;

**RGD motif (arginine-glycine-aspartic acid)**

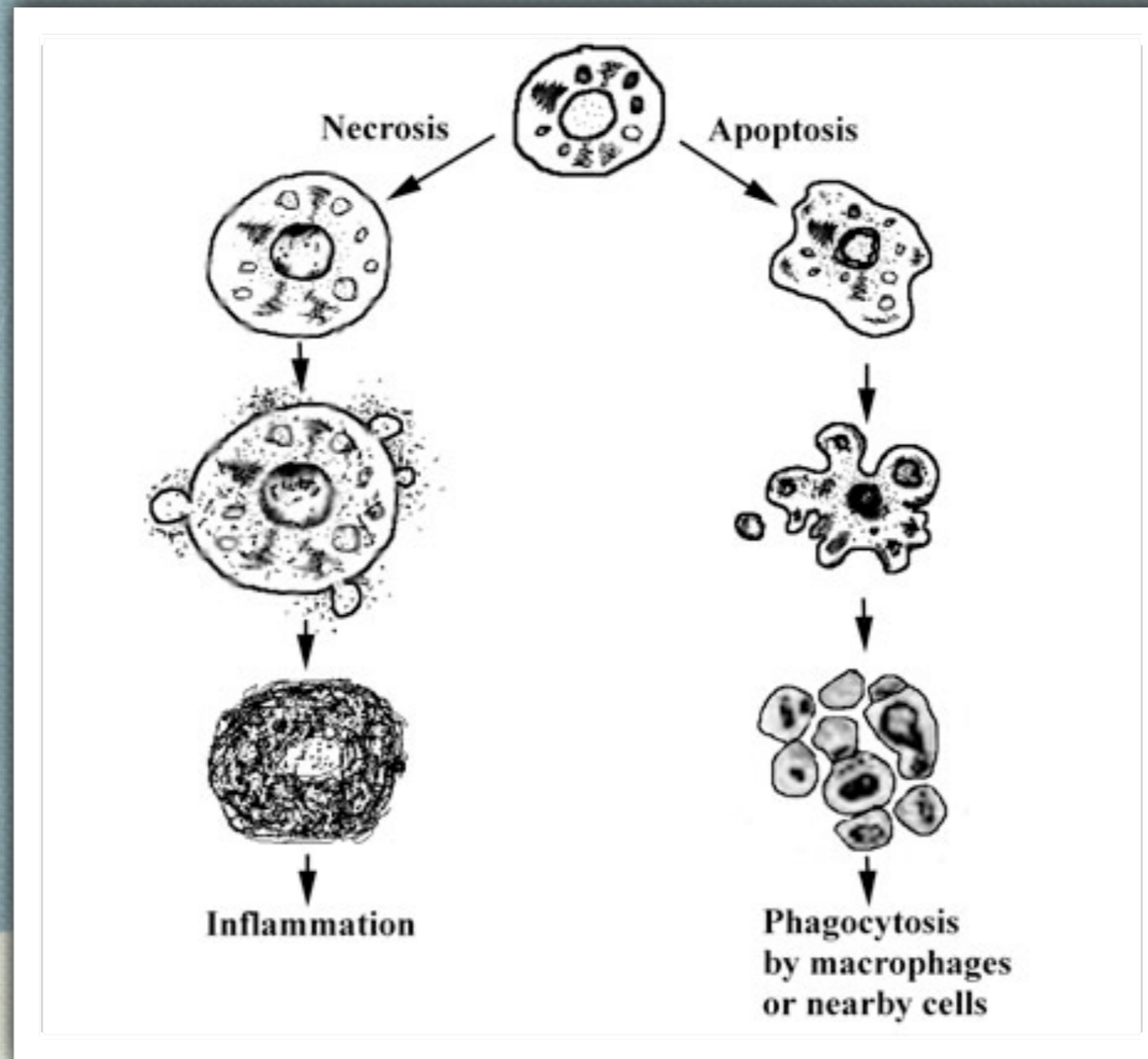




# Πώς σχηματίζονται οι κύλινδροι;

RGD motif (arginine-glycine-aspartic acid)





**Τι θα γίνει με το πάσχον κύτταρο;**



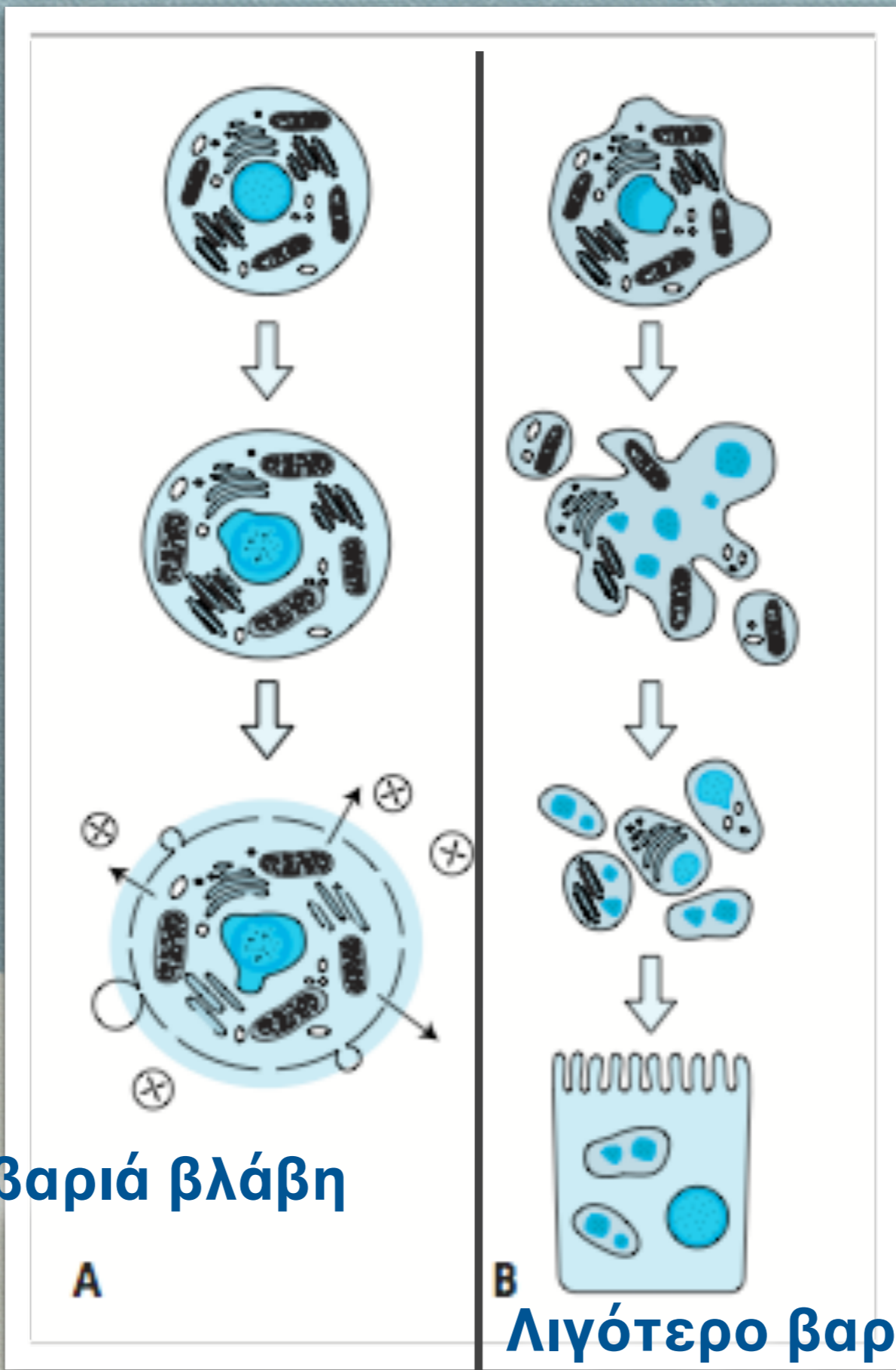
Διαδικασία νέκρωσης

Φλεγμονή  
(χαοτική)

Πλήρης  
έλλειψη ΑΤΡ

Πλέον βαριά βλάβη

Παραμυελικός φλοιός και μυελός



Λιγότερο βαριά βλάβη

Φλοιός (εγγύς και άπω σωληνάρια)

Μη φλεγμονή  
(προγραμματισμένη)

Διαδικασία απόπτωσης

ΑΤΡ  
εξαρτώμενη  
διαδικασία

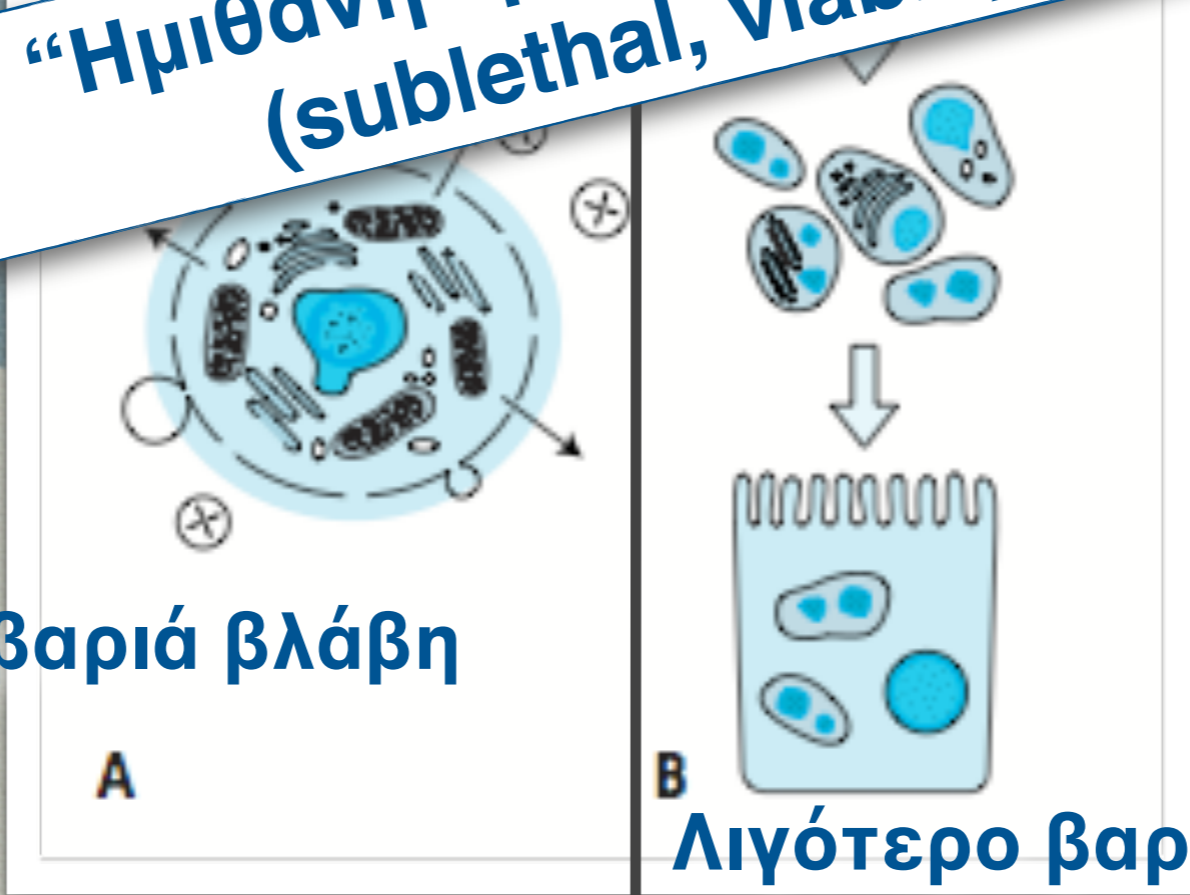
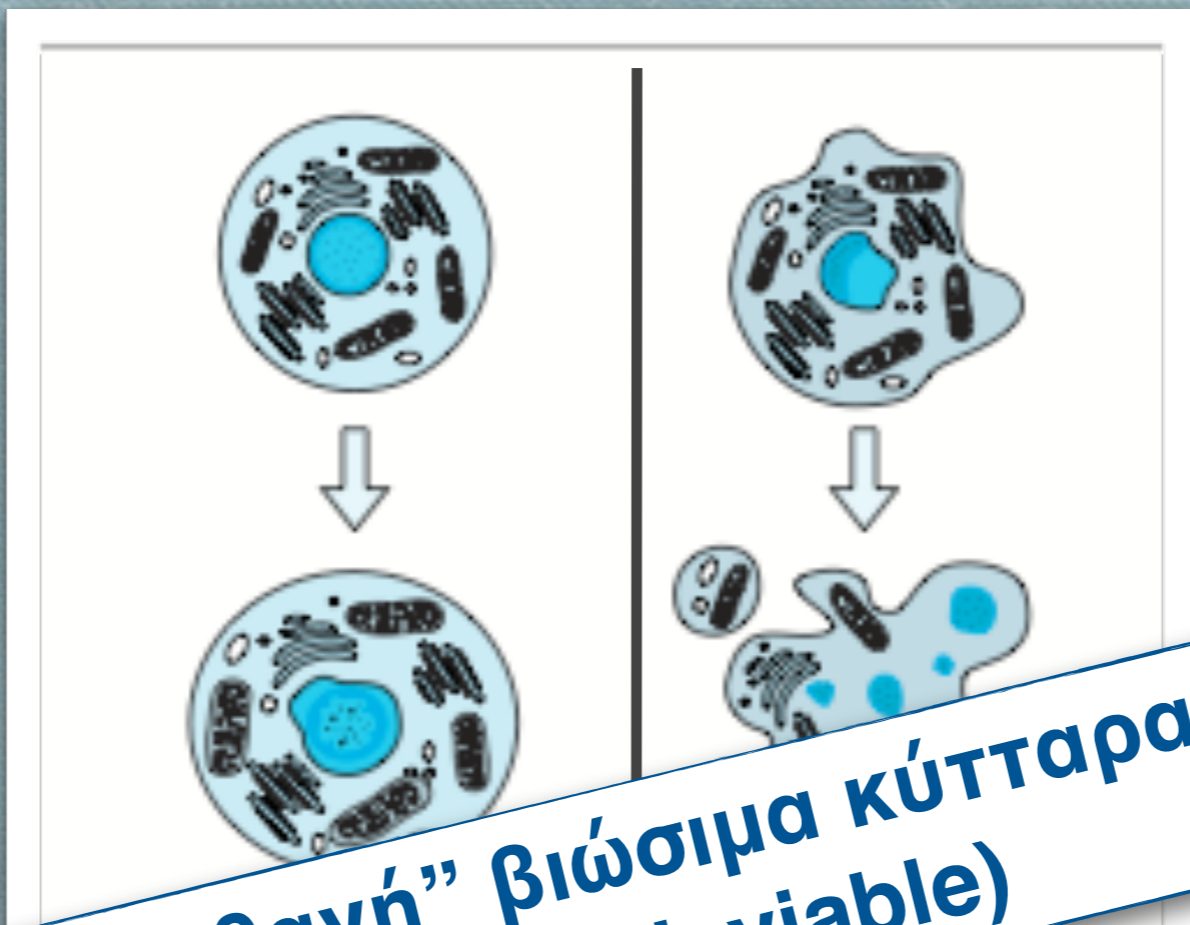


Διαδικασία νέκρωσης

Φλεγμονή  
(χαοτική)

Μη φλεγμονή  
(προγραμματισμένη)

Διαδικασία απόπτωσης



“Ημιθανή” βιώσιμα κύτταρα  
(sublethal, viable)

Πλήρης  
έλλειψη ΑΤΡ

ΑΤΡ  
εξαρτώμενη  
διαδικασία

Πλέον βαριά βλάβη

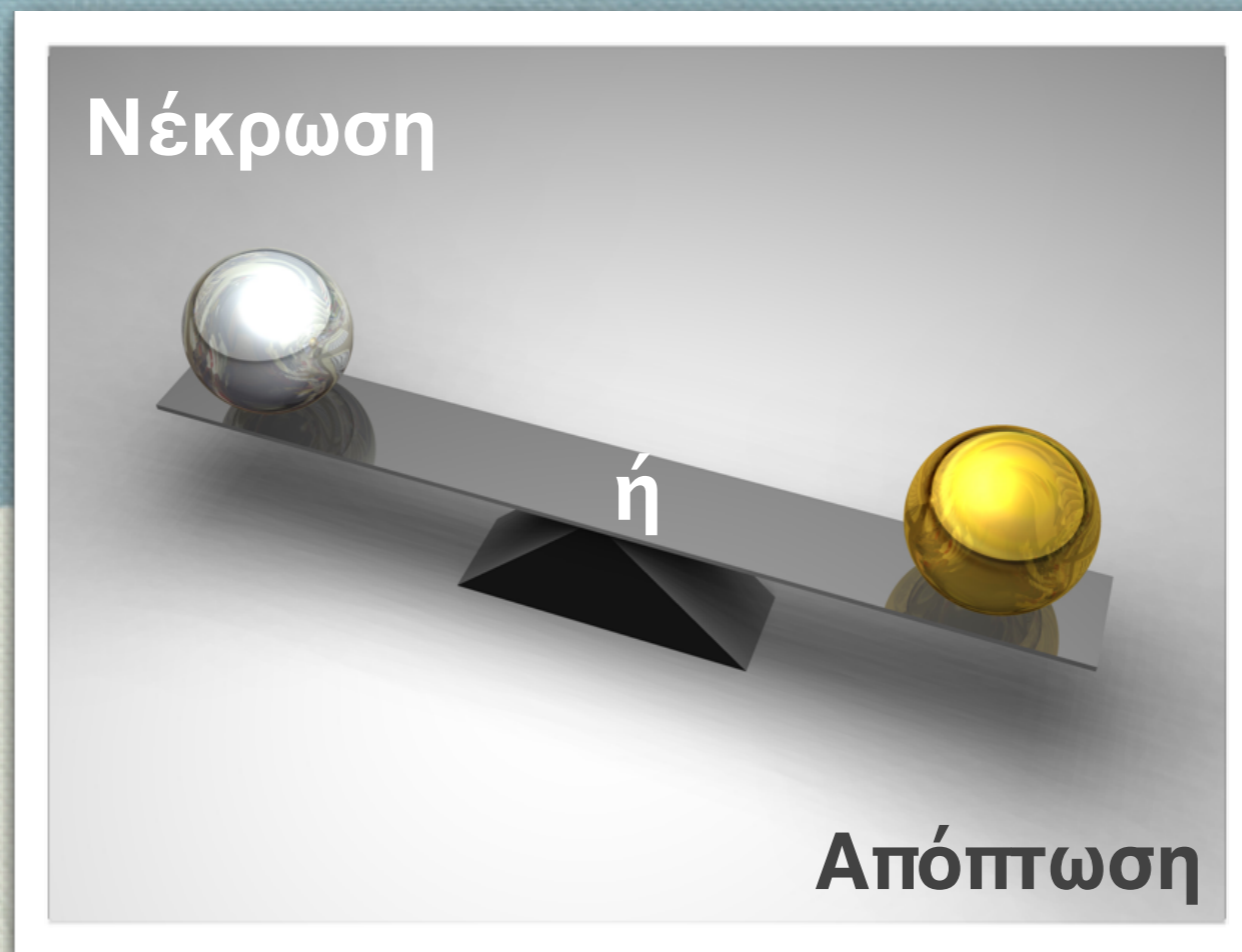
Λιγότερο βαριά βλάβη

Παραμυελικός φλοιός και μυελός

Φλοιός (εγγύς και άπω σωληνάρια)



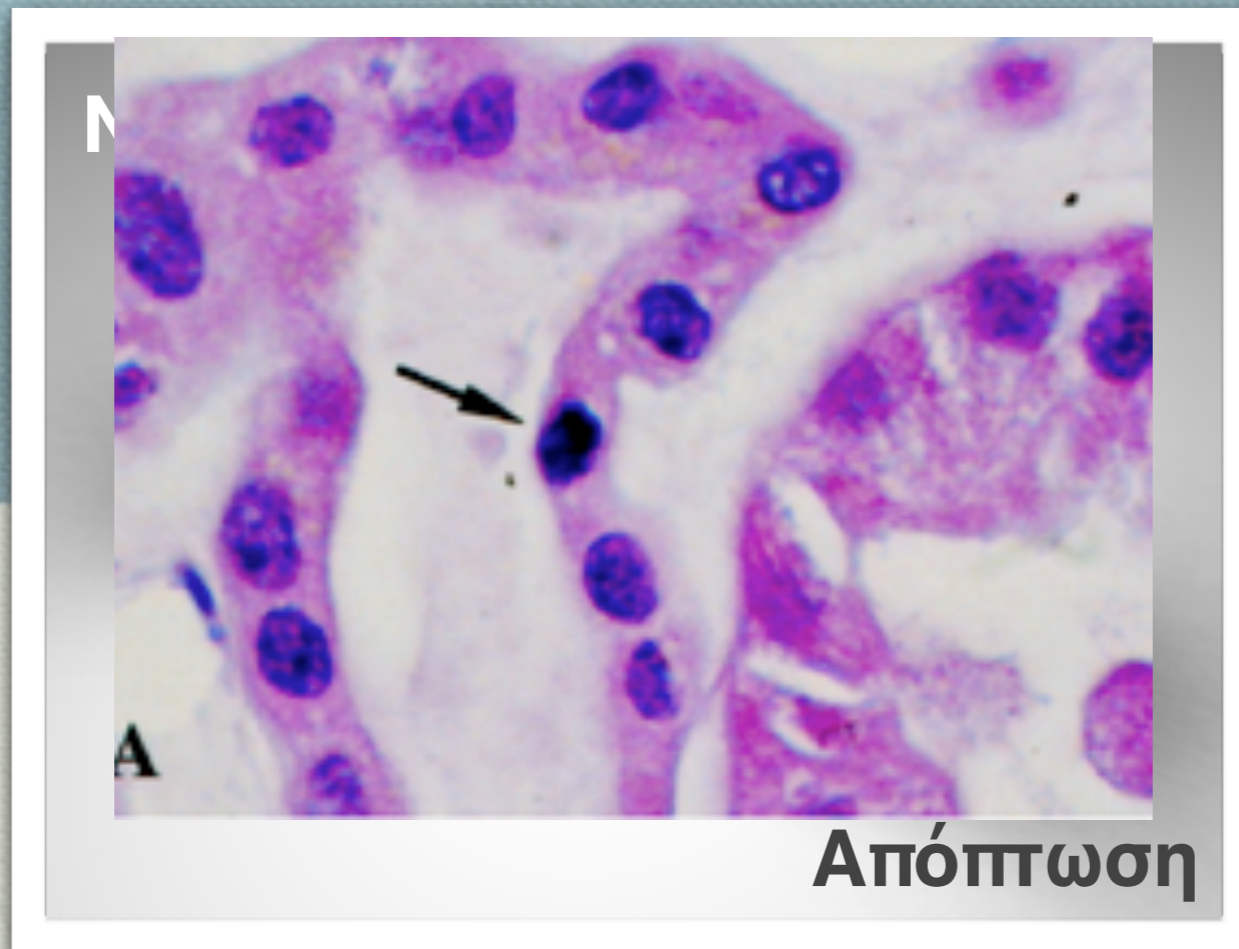
- Συνυπάρχουν στη διαδικασία της ΟΣΒ
- Η νέκρωση συνοδεύει βαρύτερες βλάβες
- Η απόπτωση δεν είναι εύκολο να μετρηθεί και να καταγραφεί με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται
- Η απόπτωση έχει 2 όψεις: την επιζήμια (πρώτες ώρες) και την ευεργετική (1 εβδομάδα μετά): αποκομιδή “χαμένων” κυττάρων
- Οι απόψεις μάλλον συγκλίνουν στην υπεροχή της απόπτωσης ως μηχανισμό απώλειας του κυττάρου



## Νέκρωση ή απόπτωση



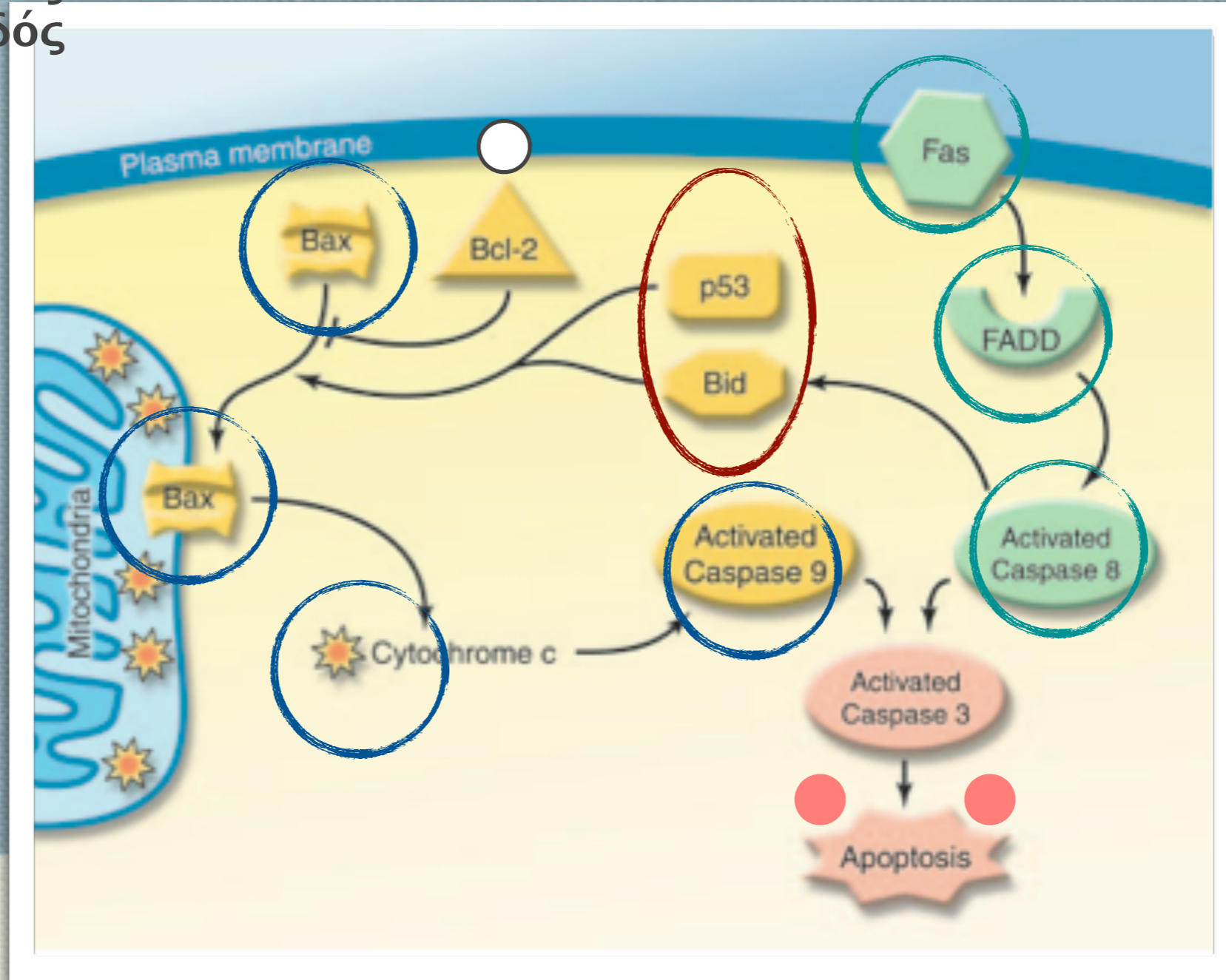
- Συνυπάρχουν στη διαδικασία της ΟΣΒ
- Η νέκρωση συνοδεύει βαρύτερες βλάβες
- Η απόπτωση δεν είναι εύκολο να μετρηθεί και να καταγραφεί με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται
- Η απόπτωση έχει 2 όψεις: την επιζήμια (πρώτες ώρες) και την ευεργετική (1 εβδομάδα μετά): αποκομιδή “χαμένων” κυττάρων
- Οι απόψεις μάλλον συγκλίνουν στην υπεροχή της απόπτωσης ως μηχανισμό απώλειας του κυττάρου



## Νέκρωση ή απόπτωση



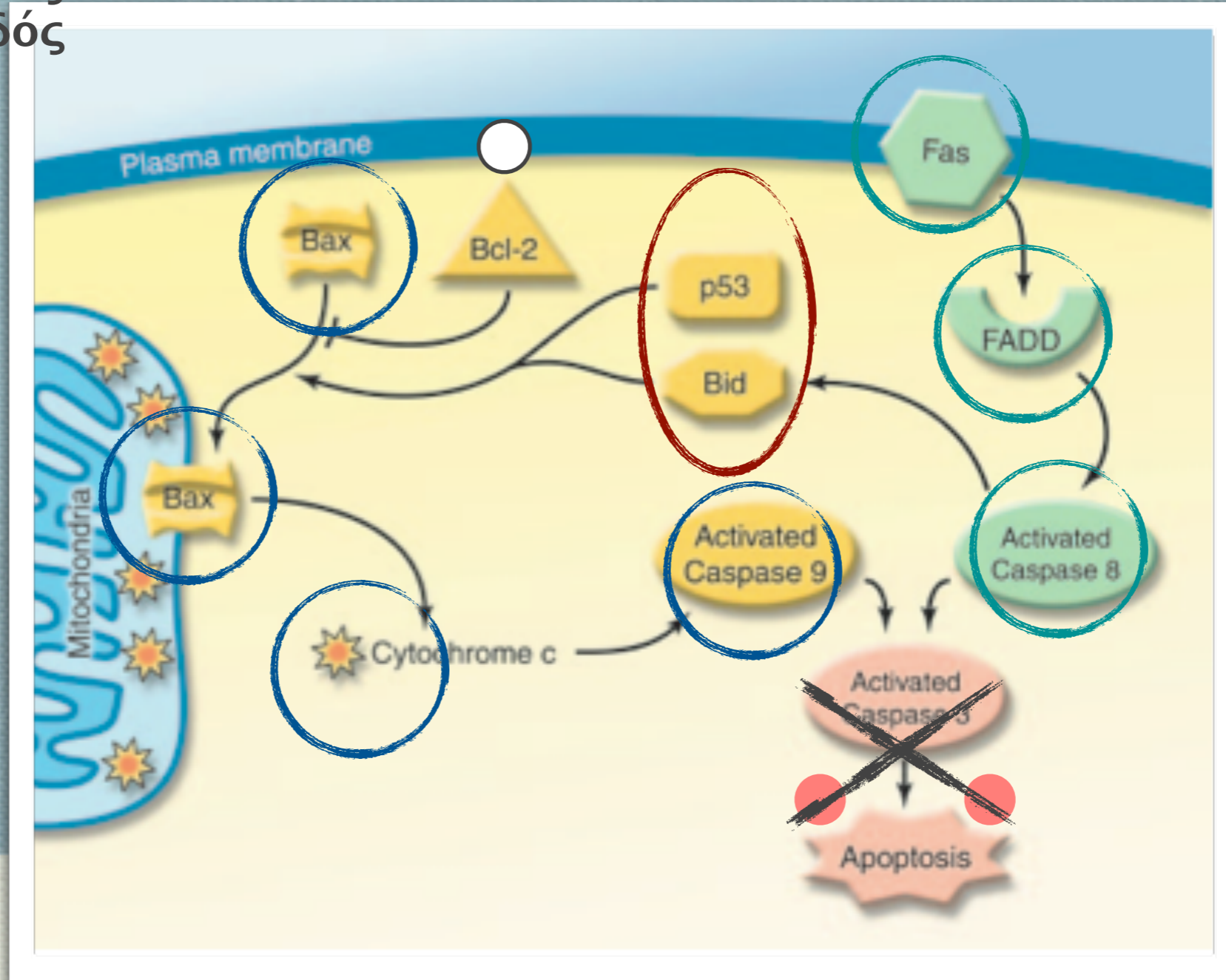
- ενδογενής οδός
- εξωγενής οδός
- ρυθμιστική οδός



# Βασικές αποπτωτικές οδοί στην ισχαιμική ΟΝΒ



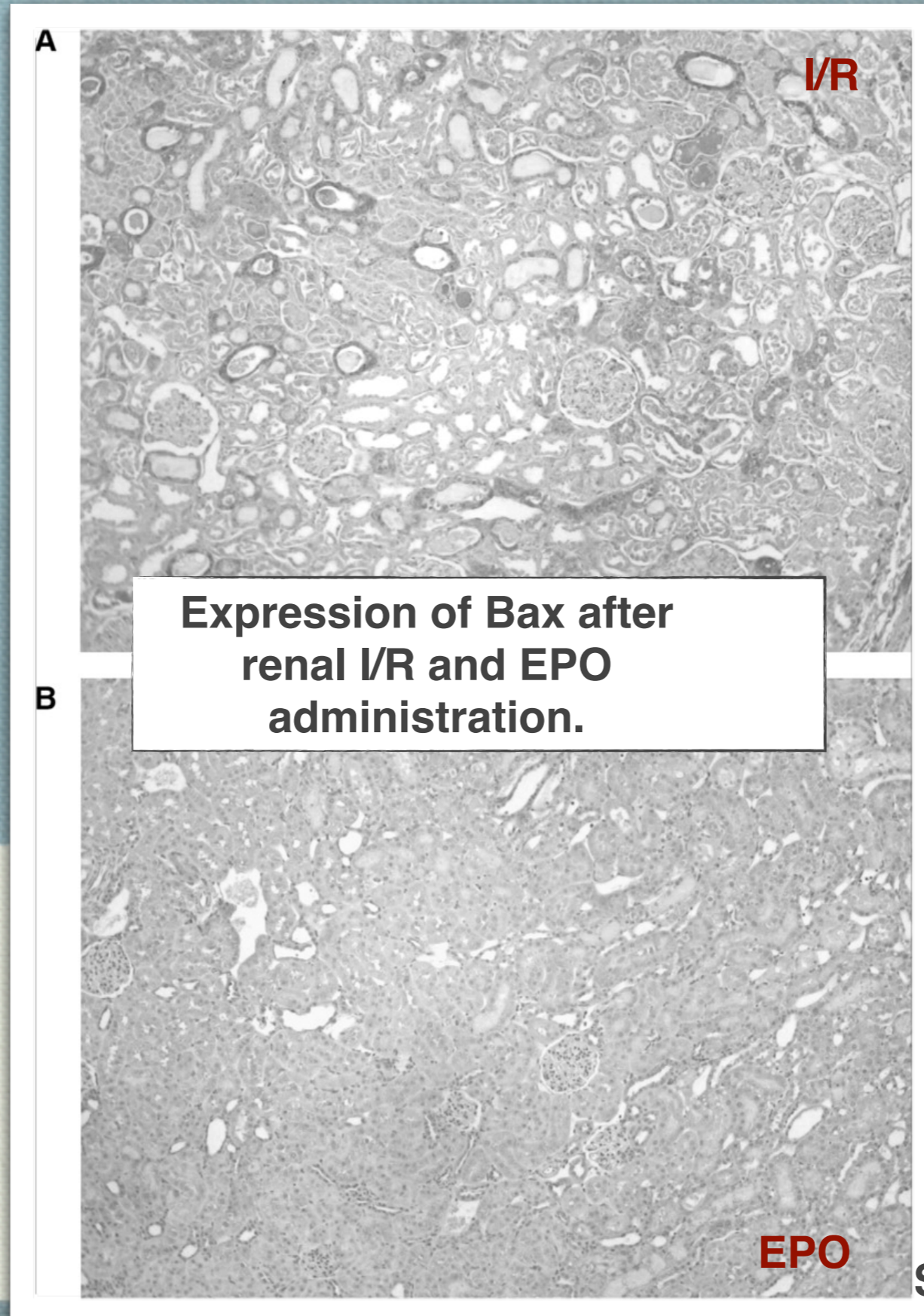
- ενδογενής οδός
- εξωγενής οδός
- ρυθμιστική οδός



# Βασικές αποπτωτικές οδοί στην ισχαιμική ONB



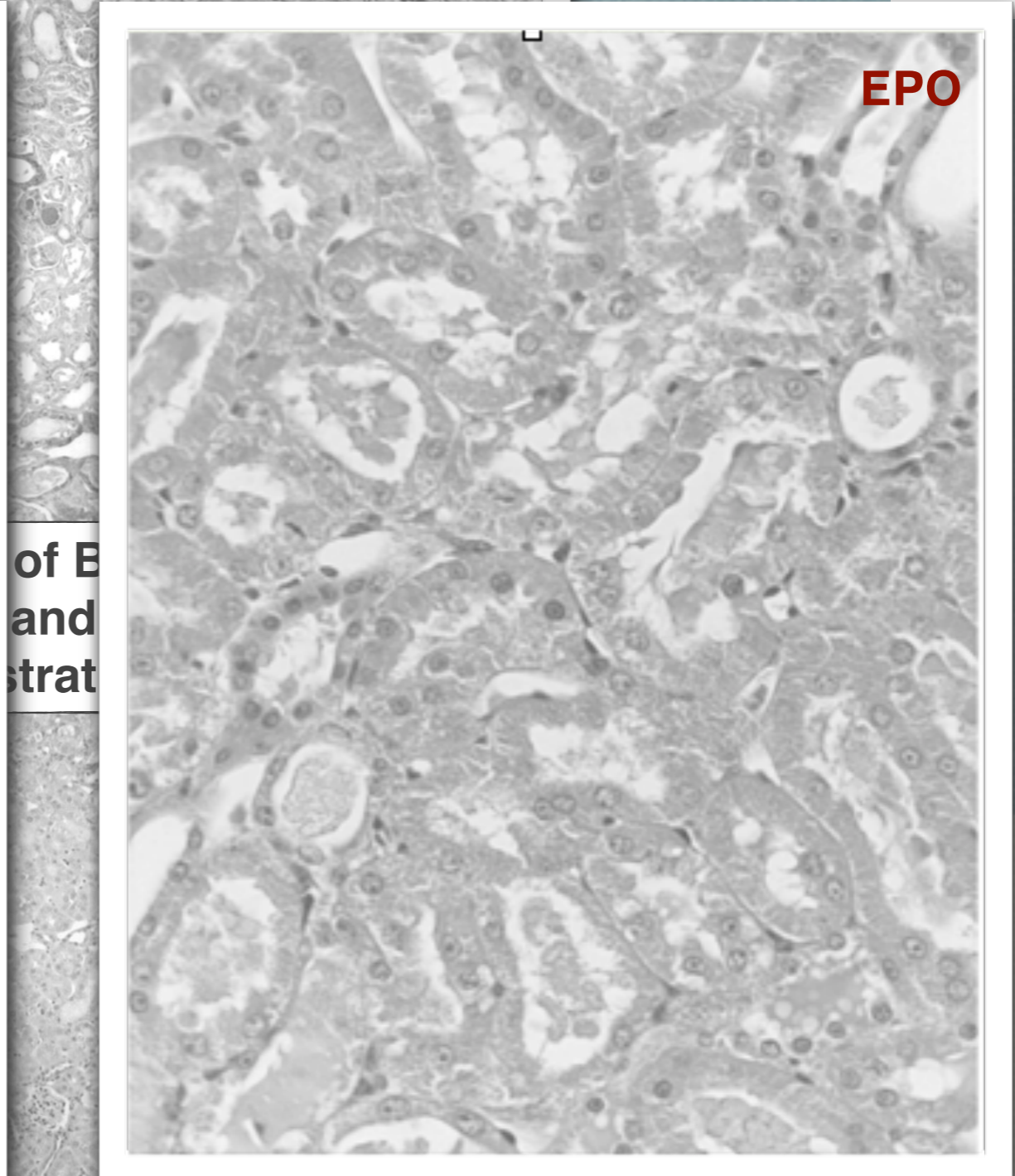
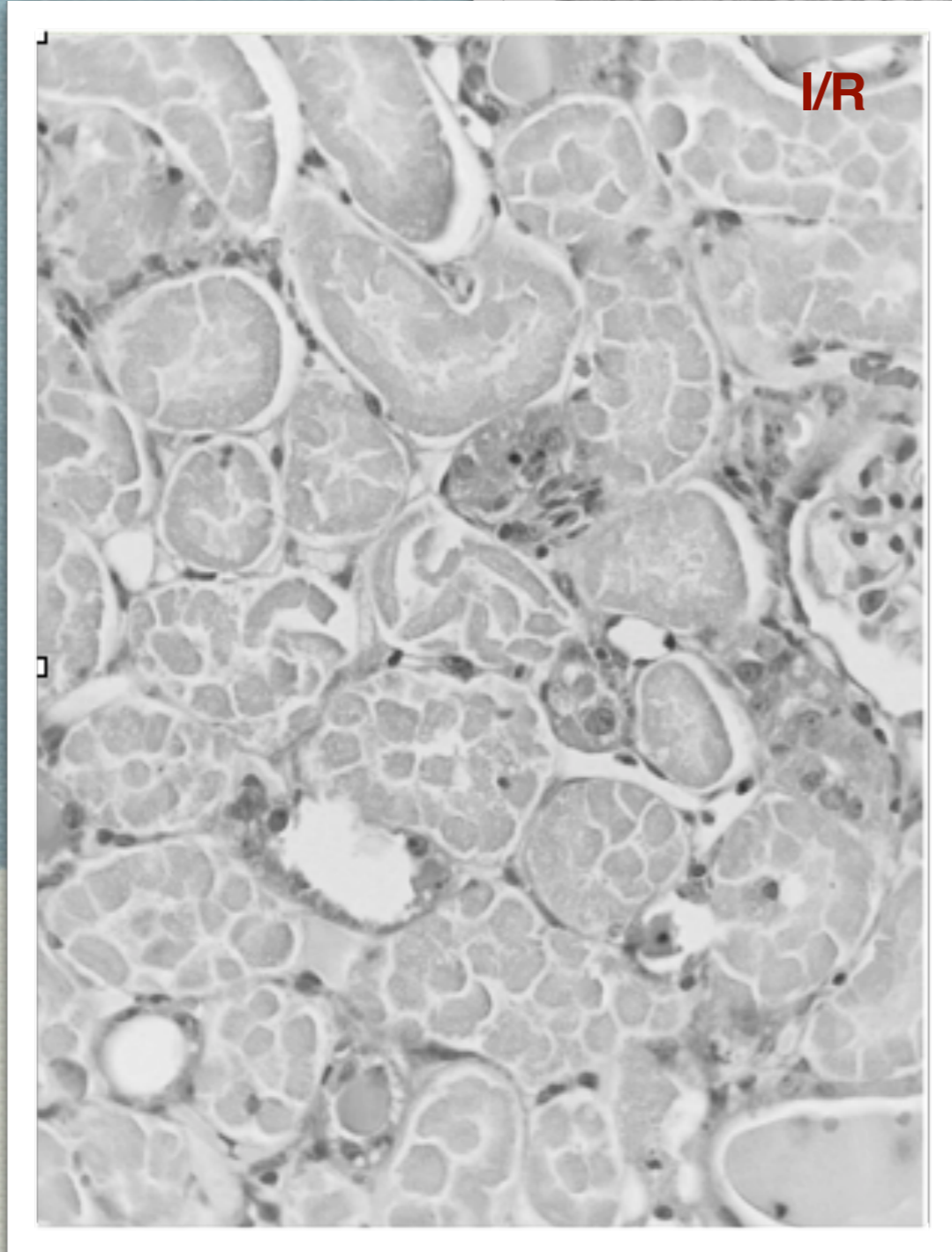
# Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischemic/reperfusion model



Spandou E et al, NDT 2006



# Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischemic/reperfusion model



of E  
and  
strat



Spandou E et al, NDT 2006





# Ο ρόλος των πρωτεϊνών θερμικού shock (heat shock proteins) στην προστασία από την ΟΣΒ

● Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το ρόλο των HSP επιβεβαιώνοντας οι περισσότερες την **ευεργετική** τους δράση, λειτουργώντας βασικά ως ένα κομμάτι της φυσικής ανοσίας, αφού αποτελούν ένα από τους πιο **αρχέγονους** προστατευτικούς μηχανισμούς του κυττάρου.

## **HSP72 inhibits apoptosis-inducing factor release in ATP-depleted renal epithelial cells**

Kathleen Ruchalski, Haiping Mao, Satish K. Singh, Yihan Wang, Dick D. Mosser, Fanghong Li, John H. Schwartz and Steven C. Borkan  
*Am J Physiol Cell Physiol* 285:C1483-C1493, 2003. First published 20 August 2003;  
doi:10.1152/ajpcell.00049.2003

## **Original Article**

*Kidney International*, (26 January 2011) | doi:10.1038/ki.2010.527

## **Induction of heat shock protein 70 inhibits ischemic renal injury**

Zhiyong Wang, Jonathan M Gall, Ramon G B Boneglio, Andrea Havasi, Clayton R Hunt, Michael Y Sherman, John H Schwartz and Steven C Borkan

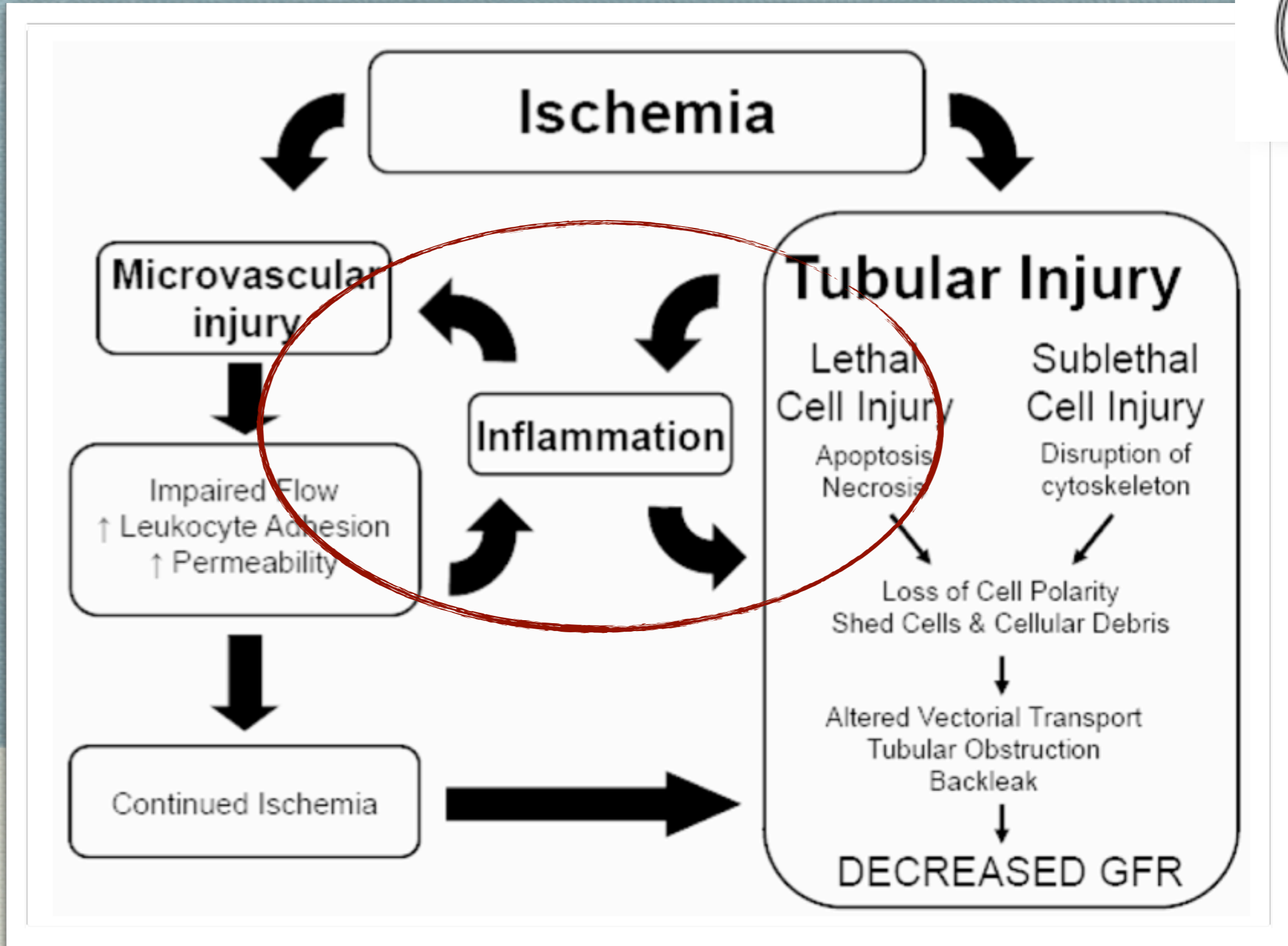
## **Human heat shock protein 27-overexpressing mice are protected against acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion**

Sang Won Park, Sean W. C. Chen, Mihwa Kim, Vivette D. D'Agati and H. Thomas Lee

*Am J Physiol Renal Physiol* 297:F885-F894, 2009. First published 5 August 2009;  
doi:10.1152/ajprenal.00317.2009

- αντιαποπτωτική δράση
- ακεραιότητα του κυτταροσκέλετου
- δράση ως **chaperons**: φυσιολογική αναδίπλωση πρωτεϊνών





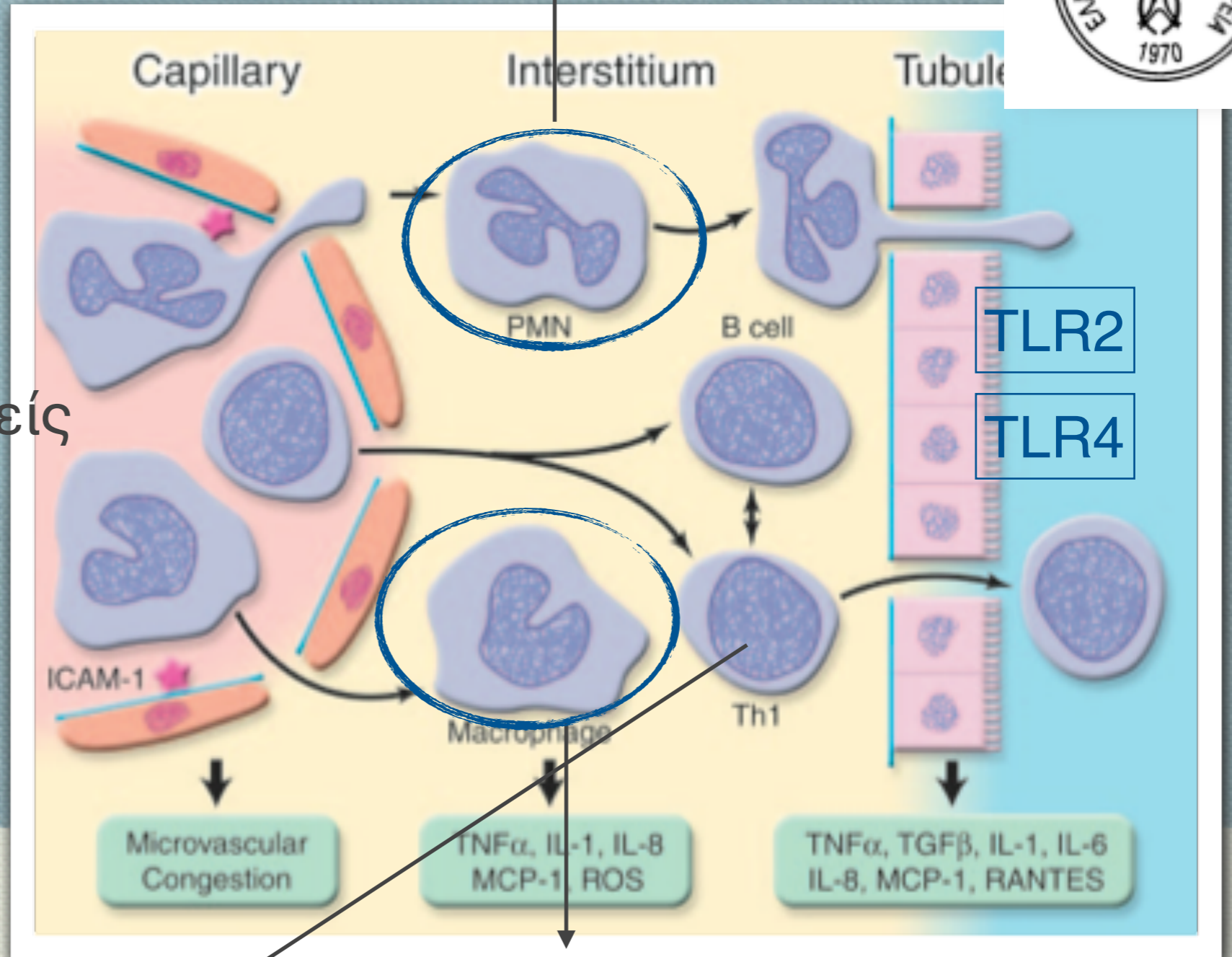
## Ενδονεφρική φλεγμονή



PMNs: τα πρώτα διηθούντα κύτταρα χωρίς όμως ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο

## Φυσική ανοσία

- > συμπλήρωμα
- > Toll like receptors
- > μακροφάγα
- > πολυμορφοπύρρηνα
- > δενδριτικά κύτταρα
- > κύτταρα φυσικοί φονείς



## Επίκτητη ανοσία

- > T κύτταρα
- > B κύτταρα;;

Th1 προάγουν την ONB  
Th2 προστατεύουν από την ONB

MPs: ακολουθούν τα PMNs  
χημειοτακτικά μέσω του MCP1

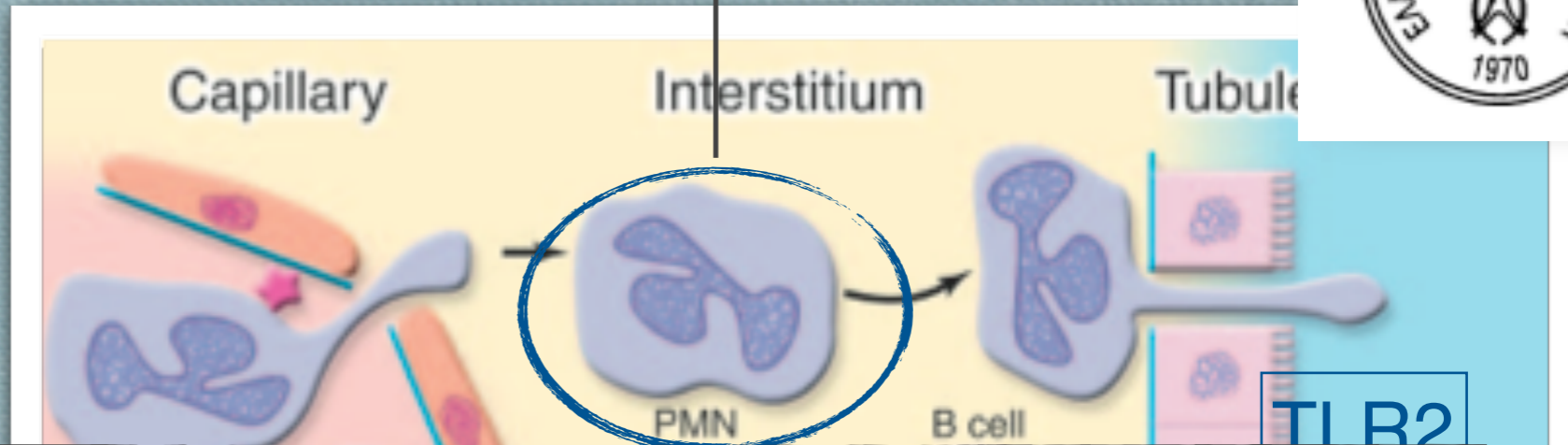
## Κύτταρα φλεγμονής - συμπλήρωμα



PMNs: τα πρώτα διηθούντα κύτταρα χωρίς όμως ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο

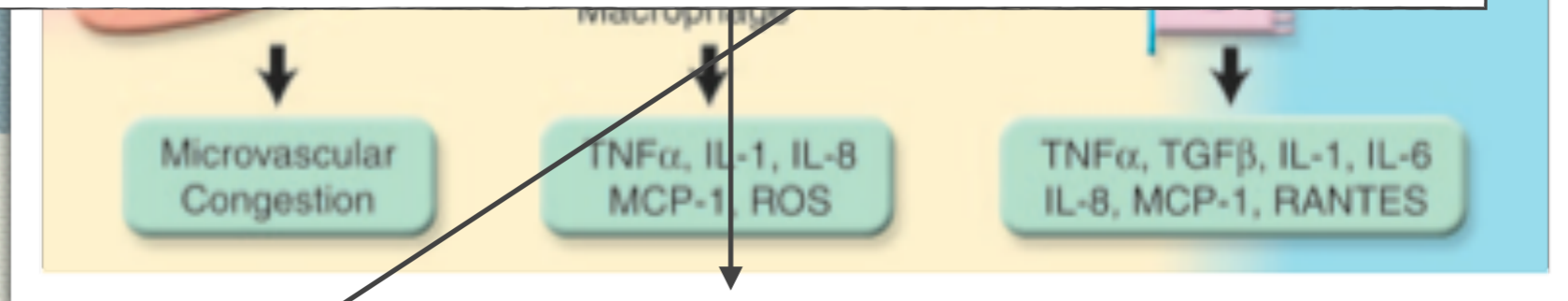
## Φυσική ανοσία

- > συμπλήρωμα
- > Toll like receptors
- > μακροφάγα
- > πολυμορφοπύρρηνα
- > δενδριτικά κύτταρα
- > κύτταρα



**Ρόλος του συμπληρώματος:** εναλλακτική οδός/οδός της λεκτίνης

**C5a - C5b-9:** ισχυρά χημειοτακτικά που προσελκύουν T ανοσιακά κύτταρα και εκφράζονται στα σωληναρικά B κύτταρα σε καταστάσεις IR και στη σήψη

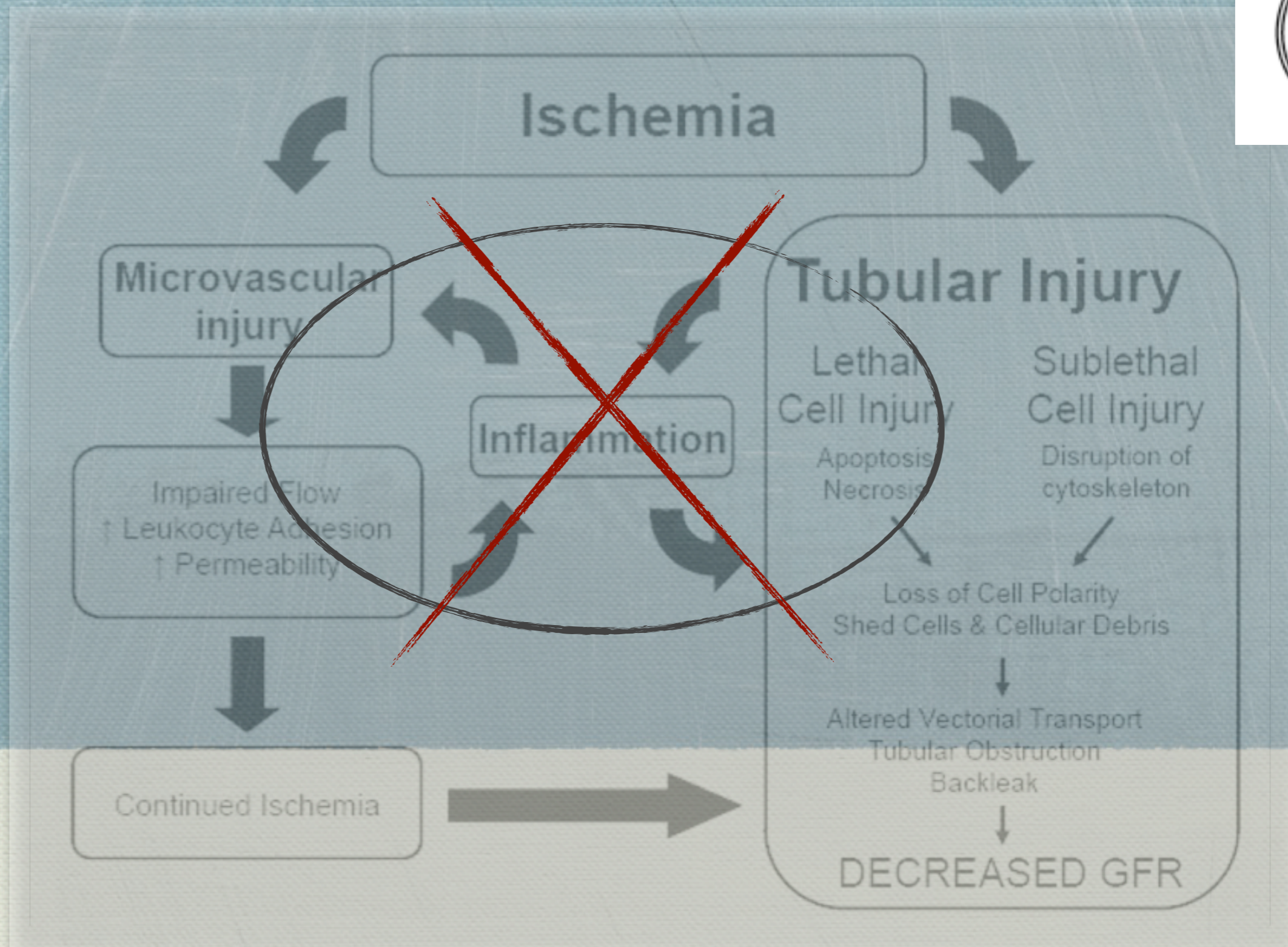


Th1 προάγουν την ONB  
Th2 προστατεύουν από την ONB

MPs: ακολουθούν τα PMNs χημειοτακτικά μέσω του MCP1

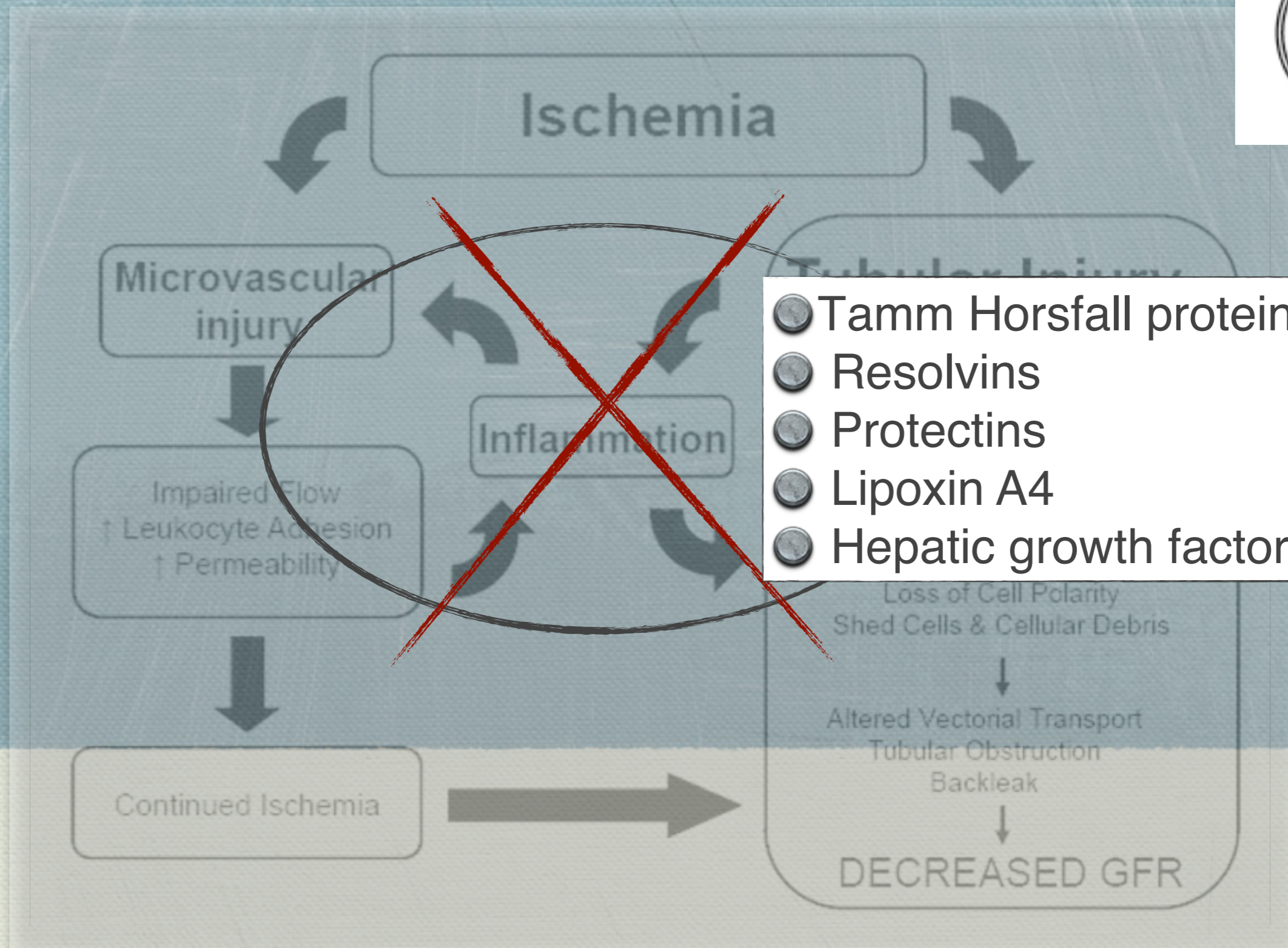
## Κύτταρα φλεγμονής - συμπλήρωμα





## Ενδογενείς αναστολείς της φλεγμονής





- Tamm Horsfall protein
- Resolvins
- Protectins
- Lipoxin A4
- Hepatic growth factor

**Ενδογενείς αναστολείς της φλεγμονής**

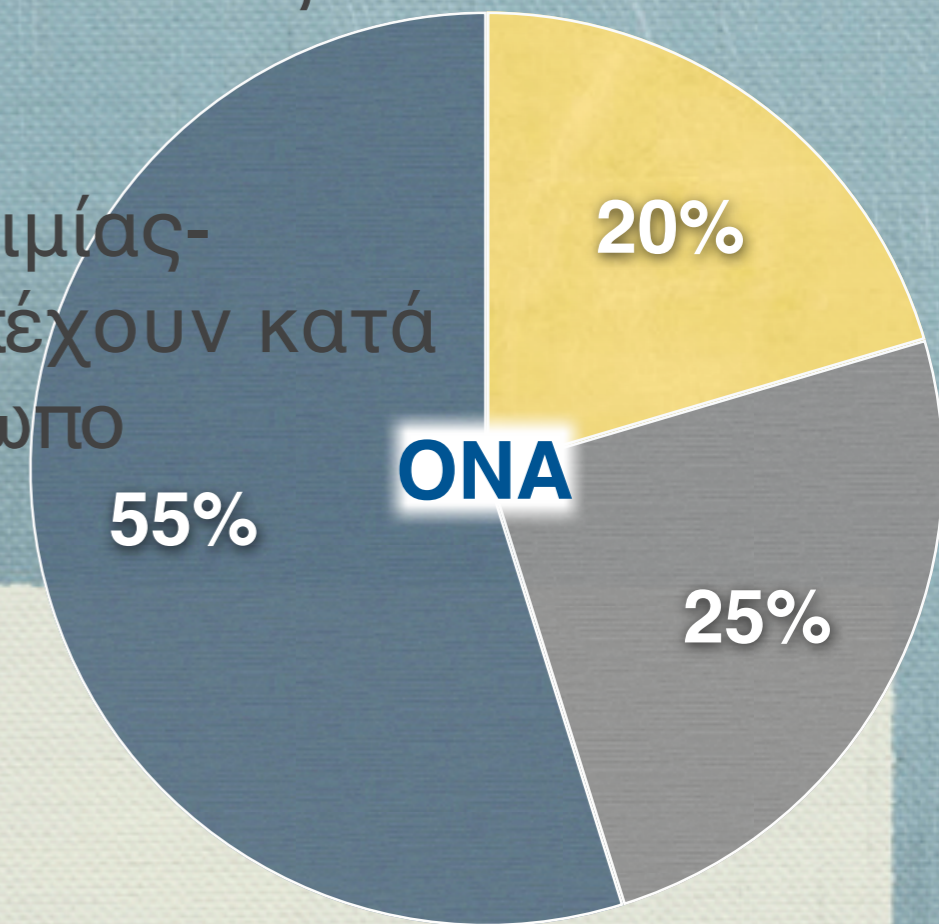


● Απουσία ιστοπαθολογικών ευρημάτων-πληροφοριών για το τι συμβαίνει στο νεφρό με τη μείωση της GFR και την εμφάνιση της ολιγουρίας.

● “Προ-νεφρικοί” παράγοντες και όχι παρεγχυματική νόσος (άρα όχι νεφρική βιοψία!).

● Μάλλον “μαντεύουμε” παρά γνωρίζουμε τι είδους βλάβη υφίστανται τα νεφρικά κύτταρα.

● Πειραματικά μοντέλα του τύπου της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ή νεφροτοξικότητας που απέχουν κατά πολύ από το μοντέλο της σήψης στον άνθρωπο



- σήψη μέτριας βαρύτητας
- σοβαρή σήψη
- σηπτικό shock



**Αποτελεί η σήψη  
χαρακτηριστικό μοντέλο ΟΣΒ;**



# Σήψη και νεφρική μικροκυκλοφορία



Sustained global or regional hypoperfusion, is thought to be the major triggering event in eliciting ARF

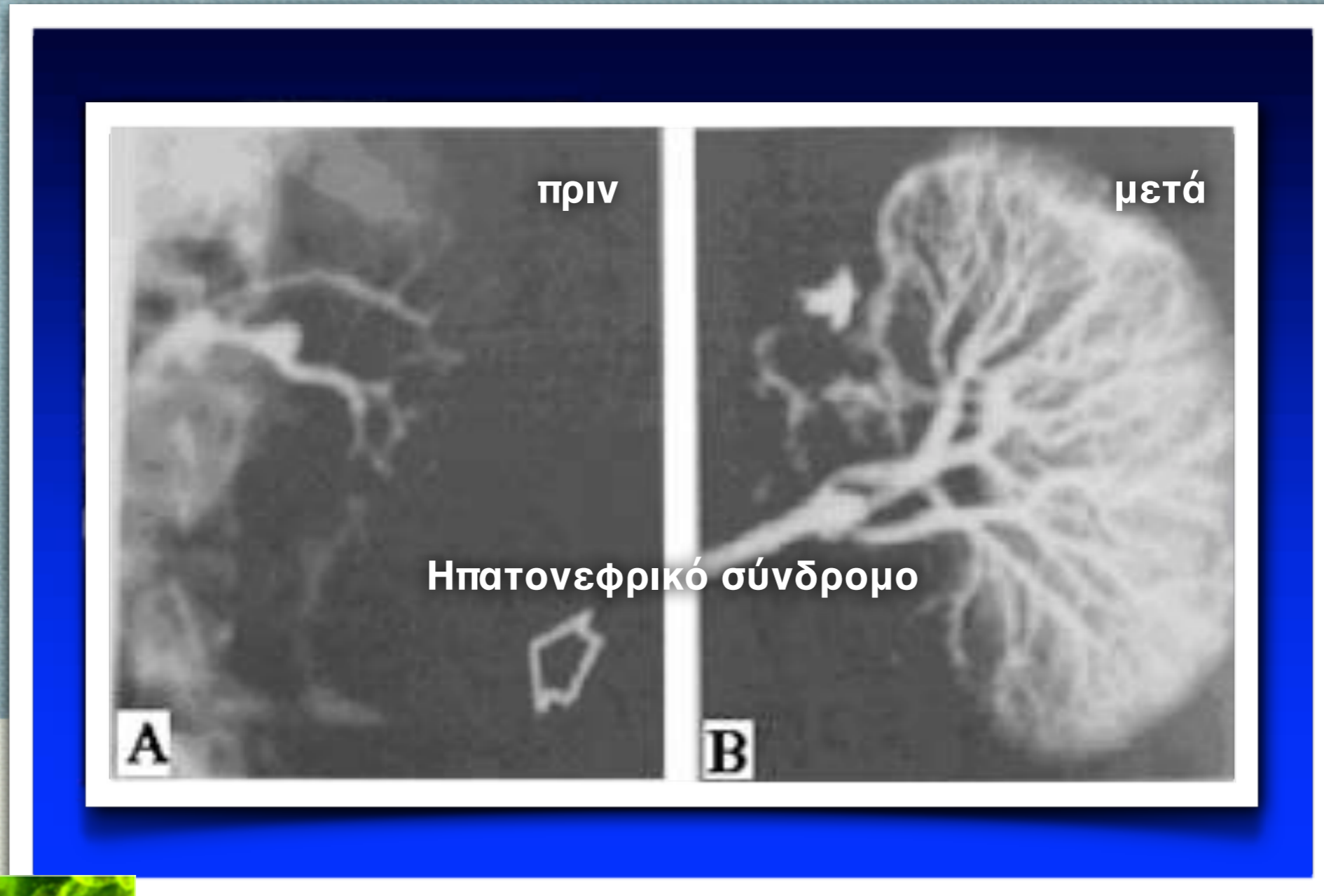
If this is true for ischemia-reperfusion models, is it also true for septic syndromes with hyperdynamic states?



Presentation of C. Ronco, Glasgow ERA-EDTA 2006



# Σήψη και νεφρική μικροκυκλοφορία



Presentation of C. Ronco, Glasgow ERA-EDTA 2006



# Σήψη και νεφρική μικροκυκλοφορία

● Πρωταρχικός ο ρόλος της νεφρικής ροής αίματος (renal blood flow, RBF), τι συμβαίνει στη σήψη με την υπερδυναμική κυκλοφορία;



- ✓ μείωση της RBF (όπως θα αναμενόταν);
- ✓ σταθερή RBF;
- ✓ αύξηση της RBF;

● Η σήψη στον άνθρωπο αποτελεί μια **υπερδυναμική** κατάσταση και επομένως η νεφρική υποάρδευση που συνυπάρχει σε καταστάσεις υποσυστολής ΔΕΝ παίζει κεντρικό ρόλο στην ΟΝΒ του σηπτικού shock.

**ΔΕΝ γνωρίζουμε τι ακριβώς συμβαίνει στη RBF στο “μοντέλο” της σήψης στον άνθρωπο.**



Bellomo R et al , Contrib Nephrol 2007



# Σήψη και νεφρική μικροκυκλοφορία

● Πρωταρχικός ο ρόλος της νεφρικής ροής αίματος (renal blood flow, RBF), τι συμβαίνει στη σήψη με την υπερδυναμική κυκλοφορία;

?

- ✓ μείωση της RBF (όπως θα αναμενόταν);
- ✓ σταθερή RBF;
- ✓ αύξηση της RBF;

**Post mortem βιοψίες σε ασθενείς ΜΕΘ: > 90% νεφροί με φυσιολογικά ευρήματα!**

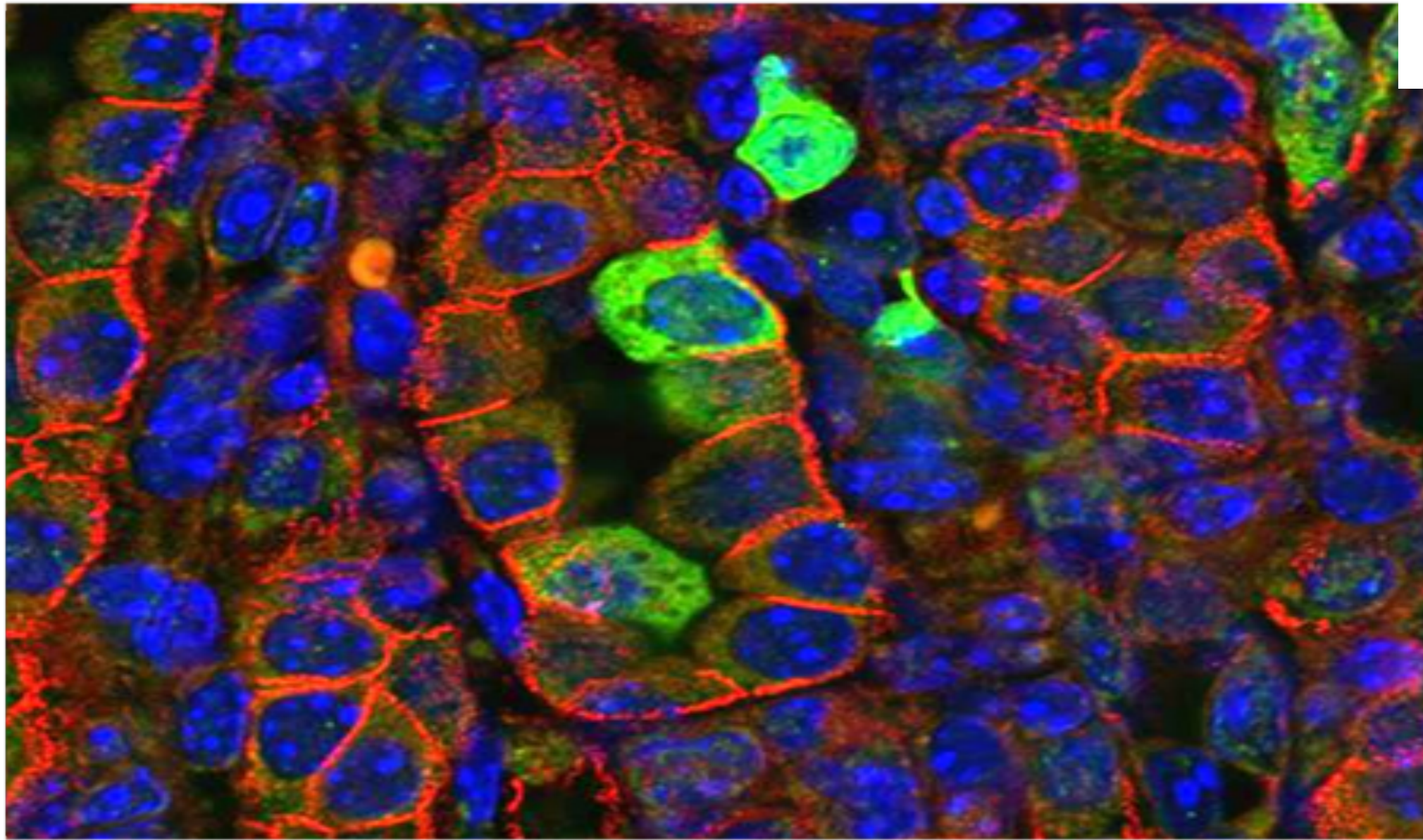
● Η σήψη στον άνθρωπο χαρακτηρίζεται από υπερδυναμική κατάσταση και επομένως η νεφρική ροή αίματος που συνυπάρχει σε καταστάσεις υποσυστολικής πίεσης έχει κεντρικό ρόλο στην ΟΝΒ του σηπτικού shock.

**ΔΕΝ γνωρίζουμε τι ακριβώς συμβαίνει στη RBF στο “μοντέλο” της σήψης στον άνθρωπο.**



Bellomo R et al , Contrib Nephrol 2007

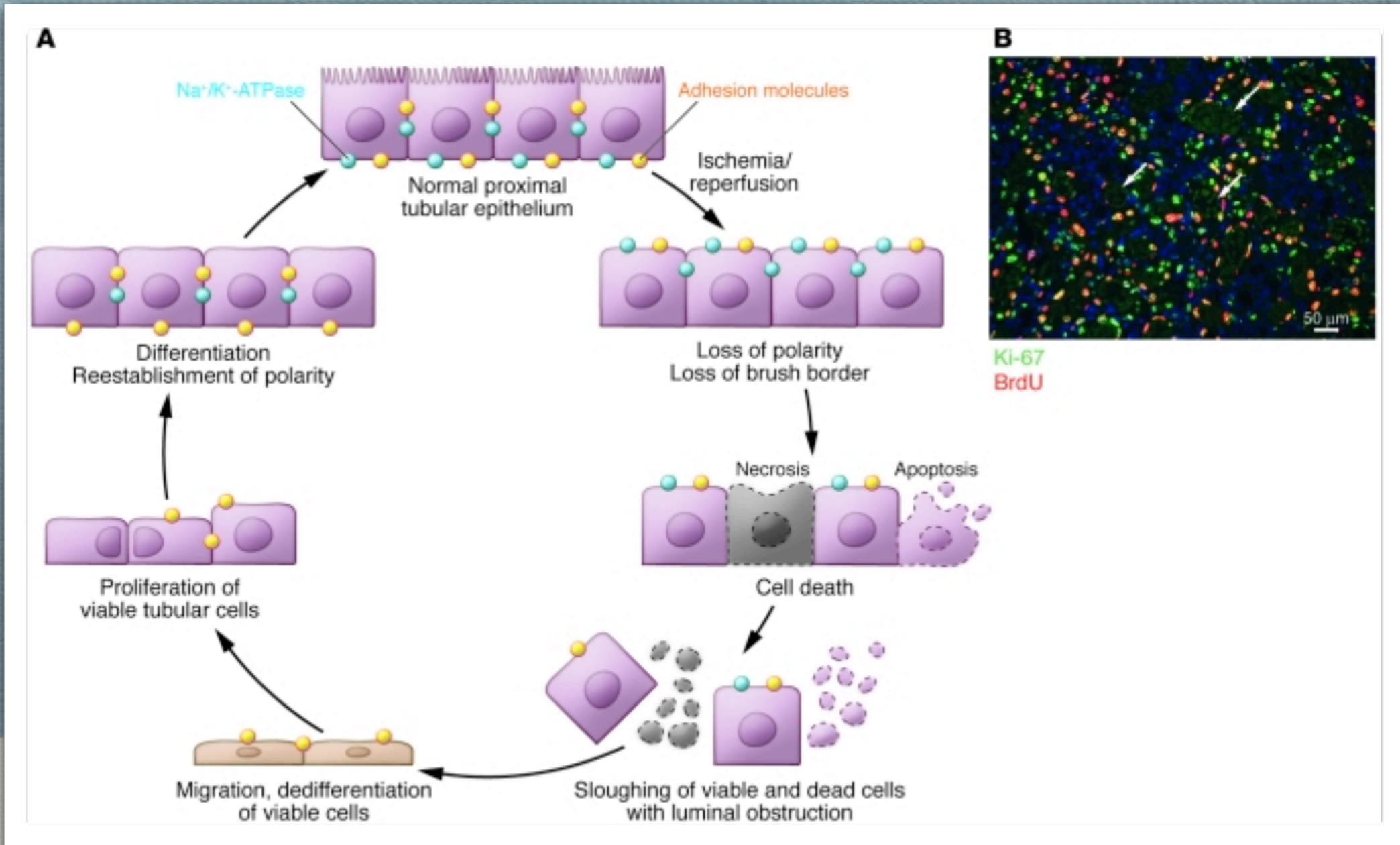




**Σωληναριακή ανακατασκευή (repair)**



# Ο νεφρός μπορεί να αναλάβει πλήρως σε αντίθεση με την καρδιά ή τον εγκέφαλο



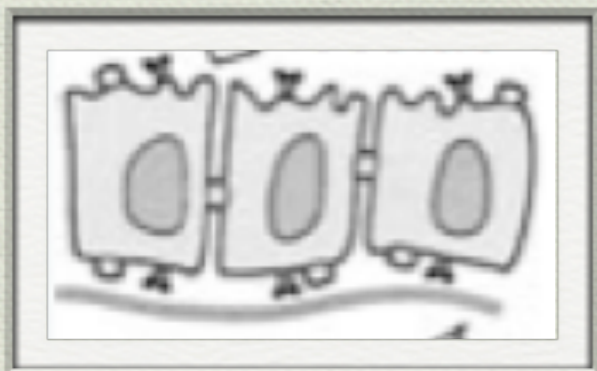
## Φυσιολογική σωληναριακή ανακατασκευή (normal repair)

Bonverte JV, J Clin Invest 2011



- Πολυδύναμα κύτταρα του μυελού (stem cells) σε μικρό ποσοστό (παρακρινής αντιφλεγμονώδης δράση)
- Επιβιώσαντα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που υφίστανται απο-διαφοροποίηση αποτελούν τον κύριο κορμό
- Ομοιότητα με τη νεφρική οργανογένεση (υψηλός ρυθμός σύνθεσης DNA, πολλαπλά γονίδια)
- Έκφραση αρχέγονων πρωτεϊνών και μορίων προσκόλλησης (vimentin, osteopontin, NCAM - μετάνεφρος)
- Γονιδιακή έκφραση αυξητικών παραγόντων (IGF1, HGF, FGF)

## Τι είδους κύτταρα θα παίξουν ρόλο στην ανακατασκευή και τι εκφράζουν αυτά



- ✓ Επιβιώσαντα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα;
- ✓ Πολυδύναμα κύτταρα του μυελού;
- ✓ Ενδονεφρικά πρόδρομα κύτταρα;

Bonverte J, JASN 2003

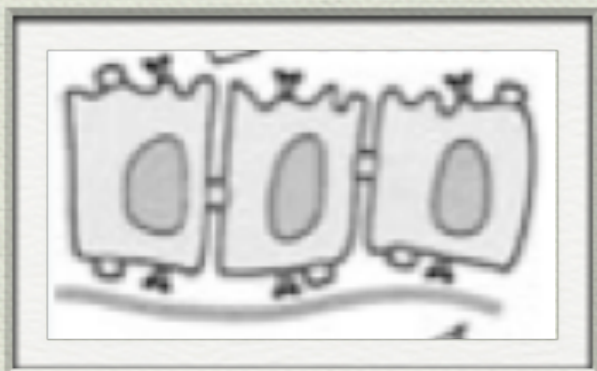


- Ανάκτηση της πολικότητας των κυττάρων και της ακεραιότητας των στενών συνδέσεων
- Απομάκρυνση των μη βιώσιμων κυττάρων με τη διαδικασία της απόπτωσης
- Άρση της σωληναριακής απόφραξης με την επανεμφάνιση ικανοποιητικής ροής ούρων
- Αναγέννηση των “απωλεσθέντων” επιθηλιακών κυττάρων



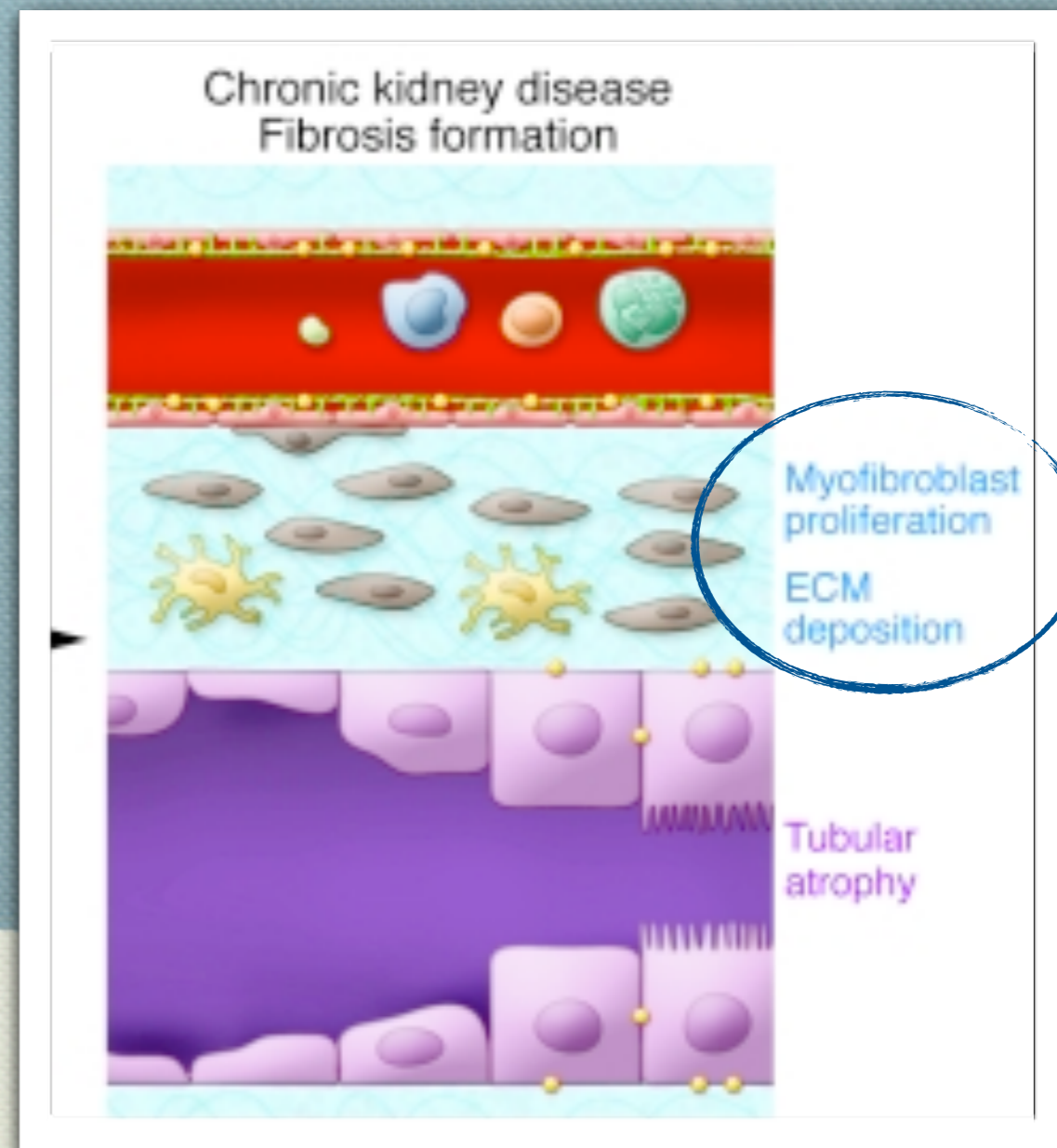
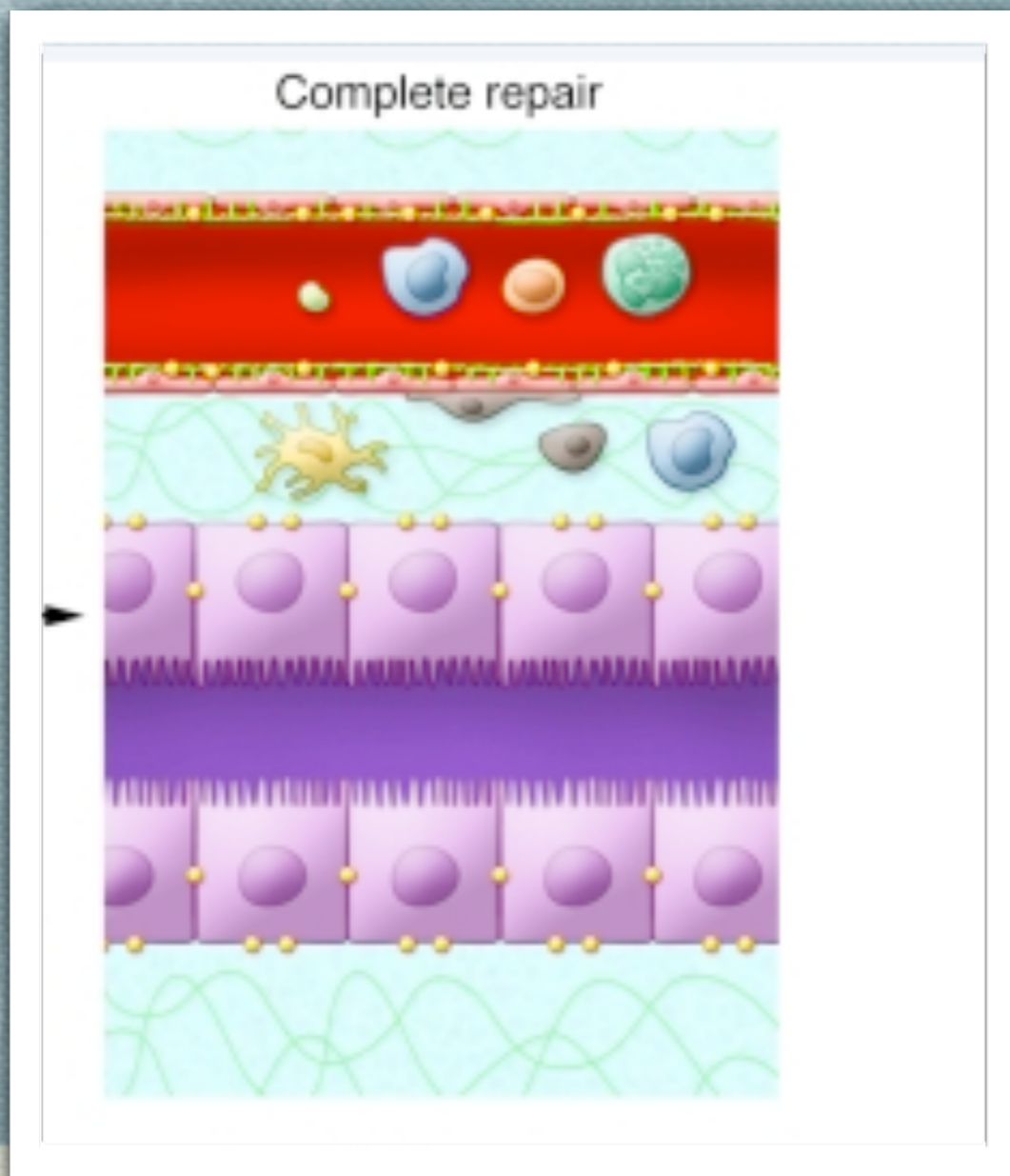
- > χορήγηση αυξητικών παραγόντων??
- > έγχυση πολυδύναμων μεσεγχυματικών κύτταρων??

## Φυσιολογική σωληναριακή ανακατασκευή (normal repair)



Bonverte J, JASN 2003





**Παθολογική σωληναριακή ανακατασκευή  
(abnormal maladaptive repair)**

Bonverte JV, J Clin Invest 2011



- Δεν επιστρέφουν στην προ της ΟΝΒ κατάσταση
- Εμφανίζουν προϊούσα επιδείνωση της λειτουργίας τους
- Χάνουν μέρος από τη μικροκυκλοφορία
- Συντηρούν τη διάμεση ίνωση, υπερκυτταρικότητα και φλεγμονή
- Εκφράζουν γονίδια που σχετίζονται με διαδικασίες ίνωσης

**Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function**

David P. Basile, Deborah Donohoe, Kelly Roethe and Jeffrey L. Osborn  
*Am J Physiol Renal Physiol* 281:F887-F899, 2001. First published 9 August 2001;  
 doi:10.1152/ajprenal.0050.2001

**Identification of persistently altered gene expression in the kidney after functional recovery from ischemic acute renal failure**

David P. Basile, Katherine Fredrich, Morufu Alausa, Carlos P. Vio, Mingyu Liang, Mark R. Rieder, Andrew S. Greene and Allen W. Cowley, Jr.  
*Am J Physiol Renal Physiol* 288:F953-F963, 2005. First published 4 January 2005;  
 doi:10.1152/ajprenal.00329.2004



**Παθολογική σωληναριακή ανακατασκευή  
 (abnormal maladaptive repair)**

Bonverte J, JASN 2003



**Το παθολογικό...**

**...ιστολογικές εικόνες**



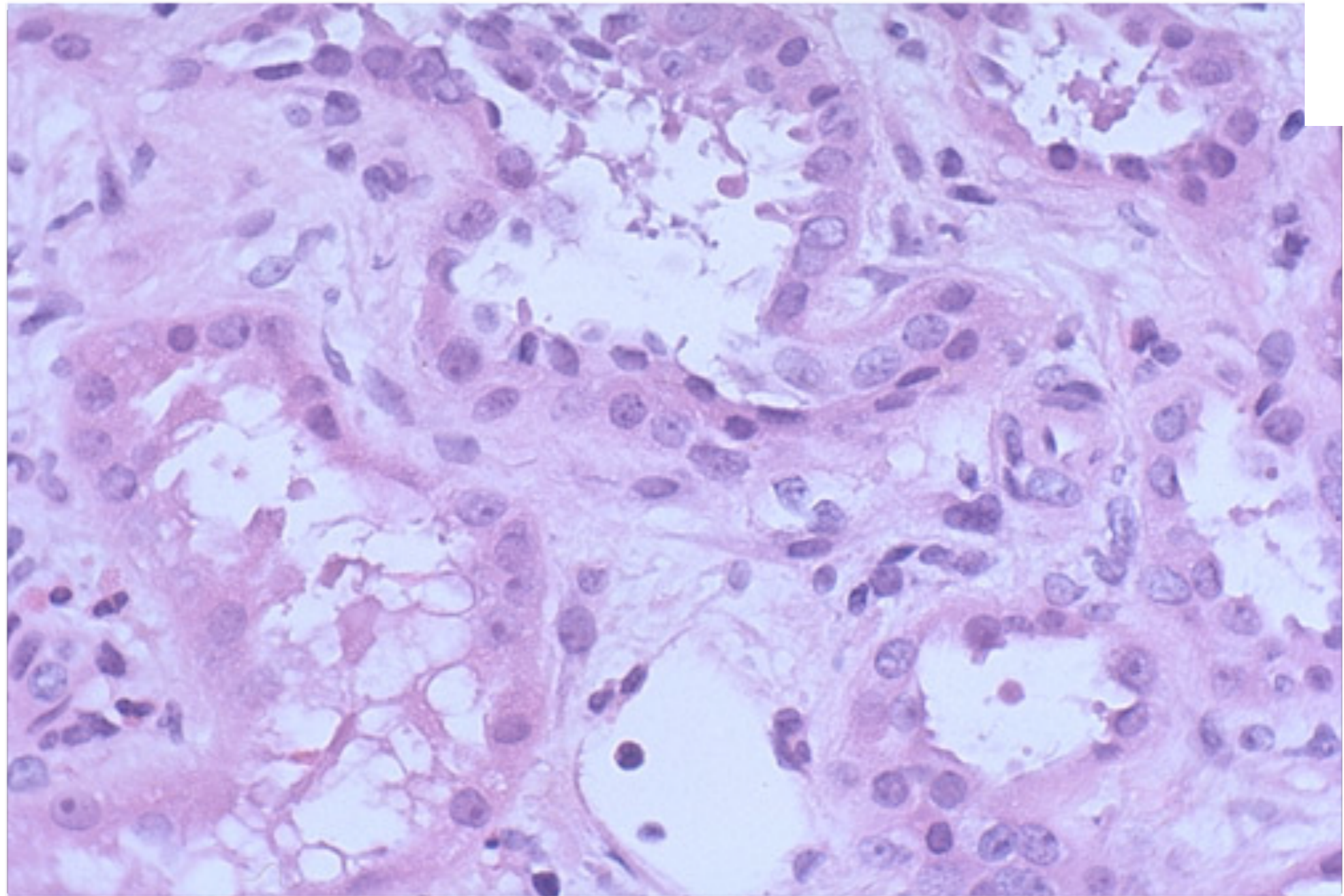
# Παθογνωμονική ιστολογική εικόνα της ΟΣΝ

- Απώλεια (“σβήσιμο”) της ψηκτροειδούς παρυφής
- Διάσπαρτη απώλεια των σωληναριακών κυττάρων
- Εστιακή διάταση του αυλού του εγγύς σωληναρίου
- Παρουσία κυλίνδρων στο άπω σωληνάριο
- Περιοχές κυτταρικής αναγέννησης στη φάση αποκατάστασης



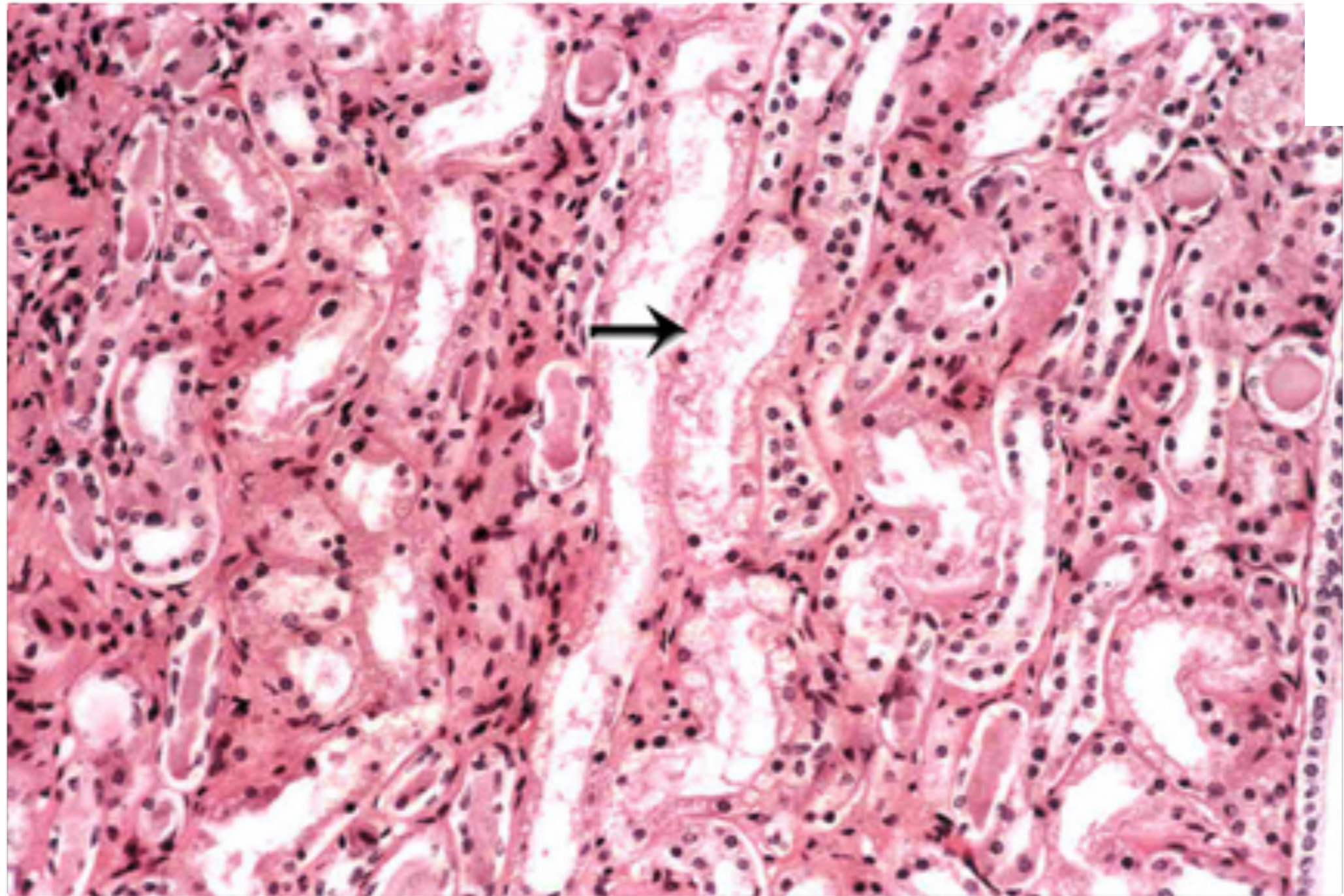
Brun C, Munk O, Lancet 1957





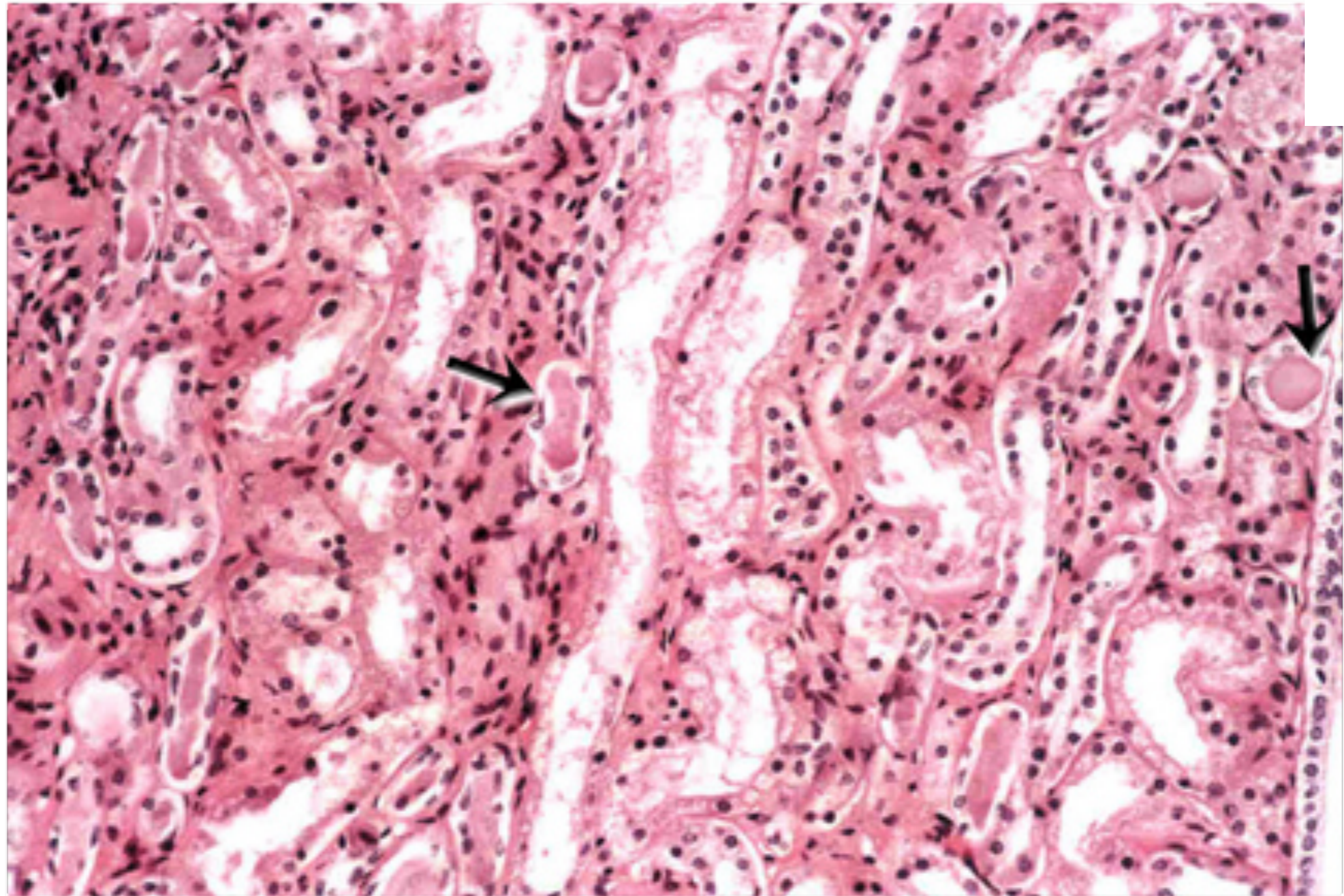
**“Κουρελιασμένο” επιθήλιο λόγω ισχαιμικής  
ΟΣΒ σε ασθενή με καρδιογενές shock**





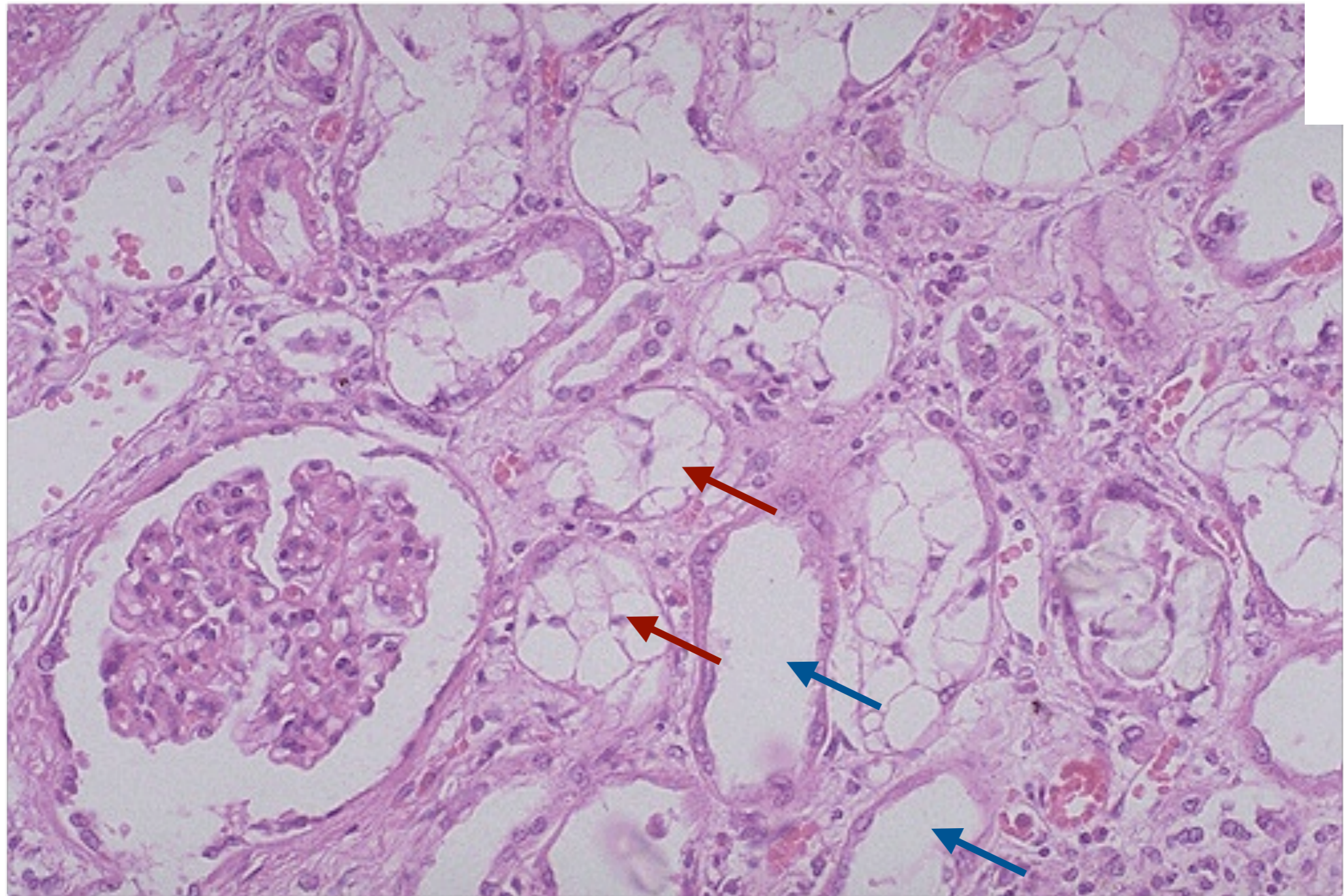
**Πεπωκότητα κύτταρα εντός του σωληναριακού  
αυλού (sloughing of cells)**





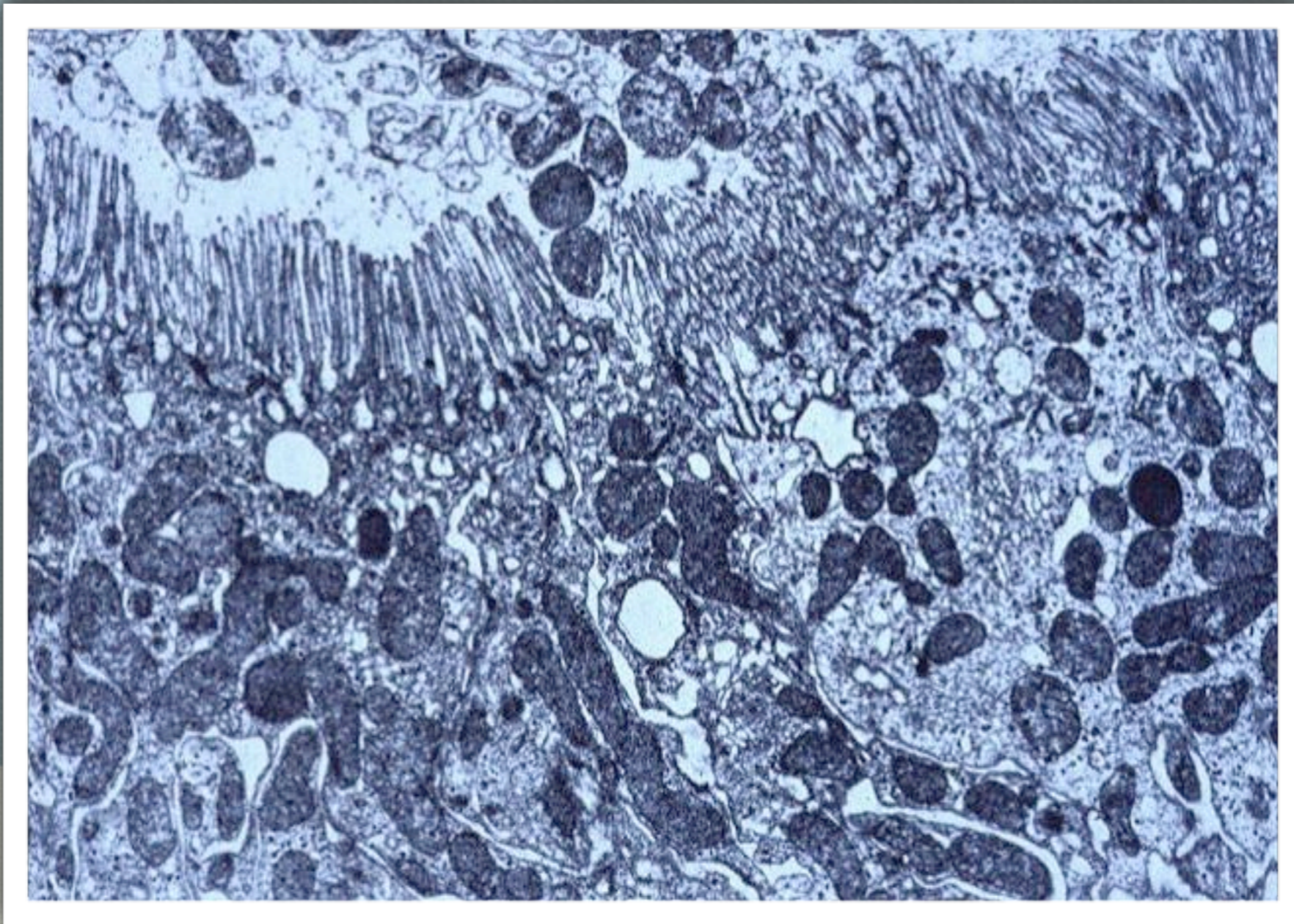
## Σχηματισμός ενδοσωληναριακών κυλίνδρων





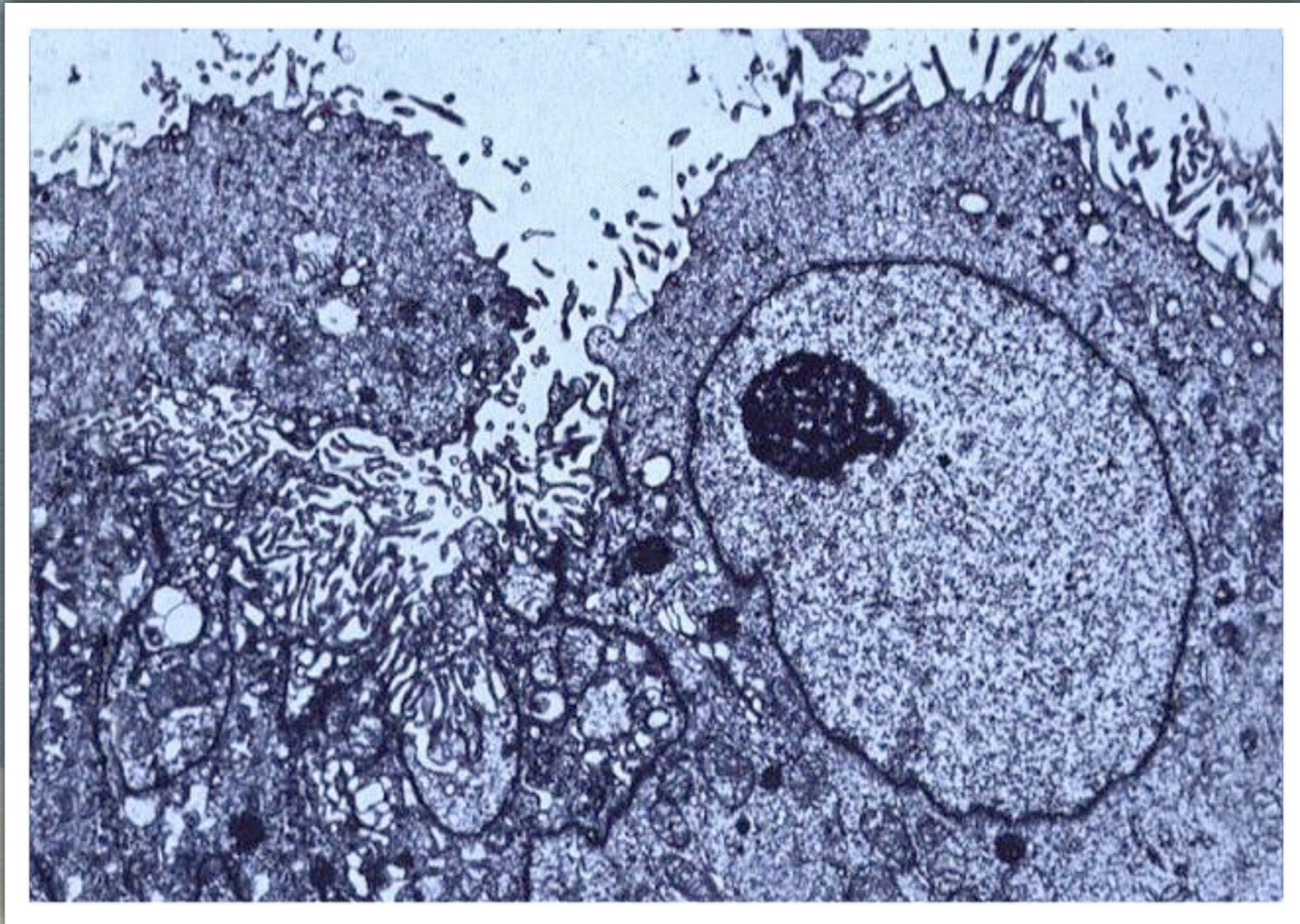
**Τοξική ΟΣΒ λόγω αιθυλενικής γλυκόλης: διάταση και κενотоπίωση σωληναριακού αυλού**





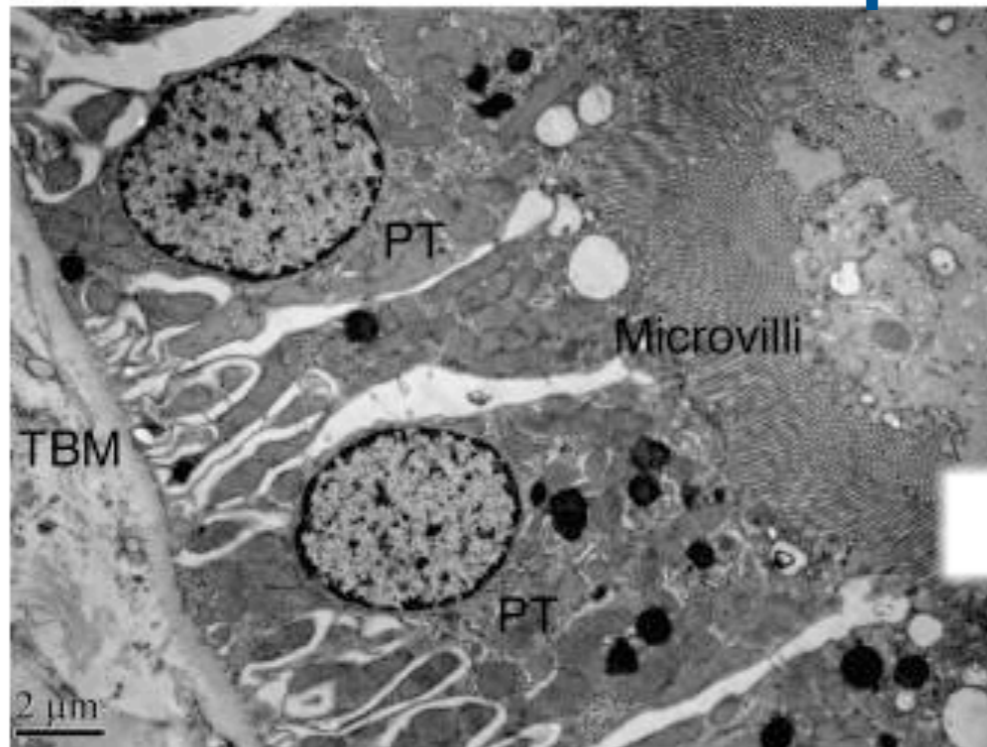
**Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: φυσιολογικό κύτταρο του εγγύς σωληναριακό κύτταρο**





**Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: εγγύς σωληναριακό κύτταρο σε ασθενή με ΟΣΒ**



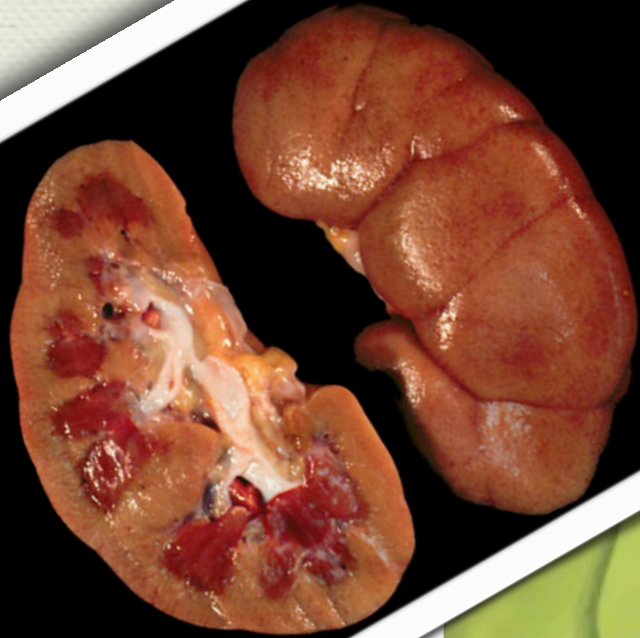
**B****Φυσιολογικό****C****I/E****D****I/E****E****I/E****Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: φυσιολογικό - I/E**



ONB...



...μια άλλη λερναία ύδρα



P Devarajan, JASN 2006



ΟΝΒ...



...μια άλλη λερναία ύδρα

...της οποίας η αντιμετώπιση απαιτεί πρωτίστως τη γνώση της πολύπλοκης παθογένειας και την προσπάθεια εφαρμογής διαγνωστικών και θεραπευτικών λύσεων με στόχο κάθε συνιστώσα αυτής της παθογένειας

P Devarajan, JASN 2006



