

ΓΗΡΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ

Μηχανισμοί επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Σ. ΓΟΥΜΕΝΟΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

Γήρας και νεφρός

- Το γήρας είναι μια προγραμματισμένη βιολογική διαδικασία που ρυθμίζεται από γονίδια που επηρεάζουν διάφορα συστήματα του οργανισμού
- Πρόκειται για μικρές αλλαγές στην έκφραση πολλών γονιδίων που οδηγούν σε συσσώρευση ριζών οξυγόνου, μιτοχονδριακή βλάβη, απώλεια τελομερών και διαταραχή της σχέσης επούλωσης / υπερπλασίας και απόπτωσης / κυτταρικού θανάτου
- Οι μηχανισμοί αυτοί δεν είναι χαρακτηριστικοί του γήρατος αλλά είναι κοινοί σε πολλές εξελικτικές μορφές βλάβης

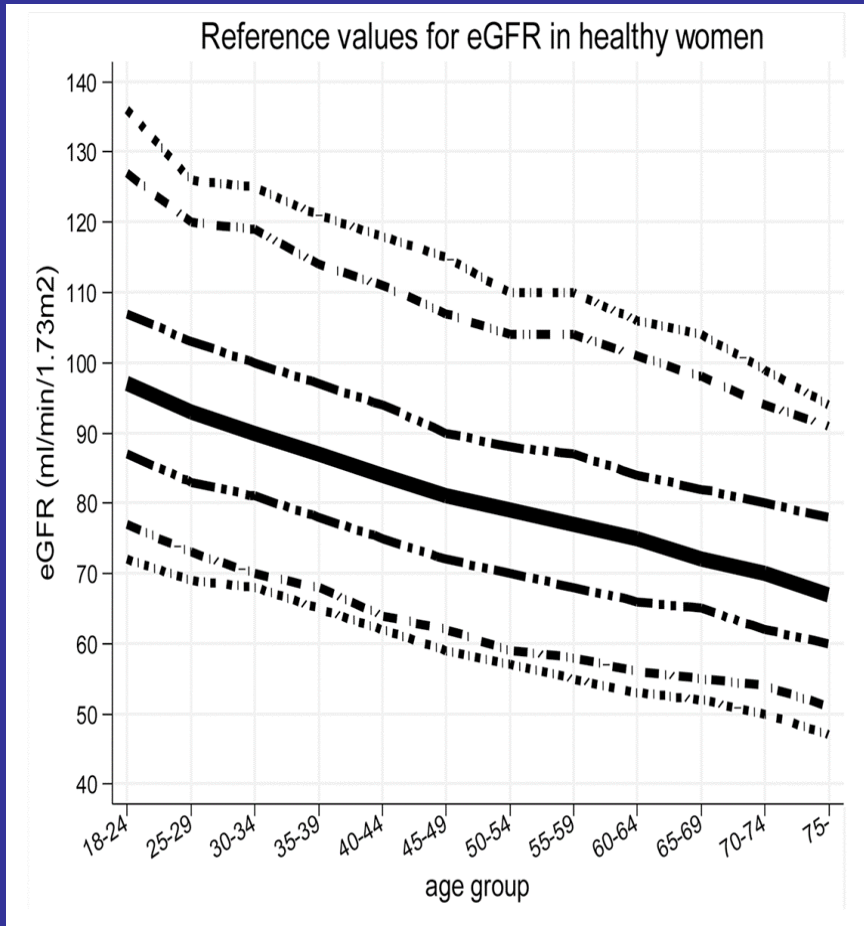
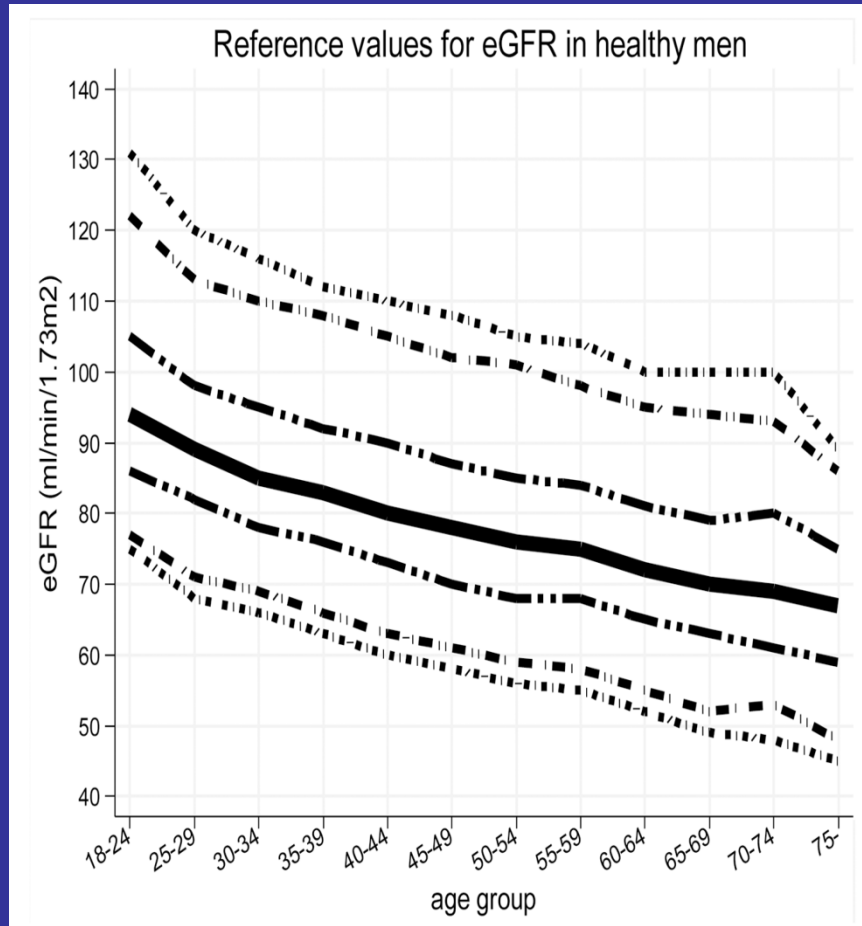
Haichun Yang and Agnes B. Fogo JASN 2010;21:1436-1439

Γήρας και νεφρός

Τυπικά ιστολογικά χαρακτηριστικά γήρατος νεφρού

- Μείωση πάχους φλοιού με αύξηση της σπειραματικής σκλήρυνσης, ίνωση διάμεσου ιστού, ατροφία σωληναρίων και αρτηριοσκλήρυνση
- Οι αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους περιλαμβάνουν αύξηση αντίστασης νεφρικών αγγείων και μείωση νεφρικής ροής πλάσματος
- Η μέση απώλεια του GFR σε ηλικιωμένους είναι 0.75 ml/min/year αλλά ένα σημαντικό ποσοστό (30-60%) μπορεί να έχει φυσιολογική νεφρική λειτουργία

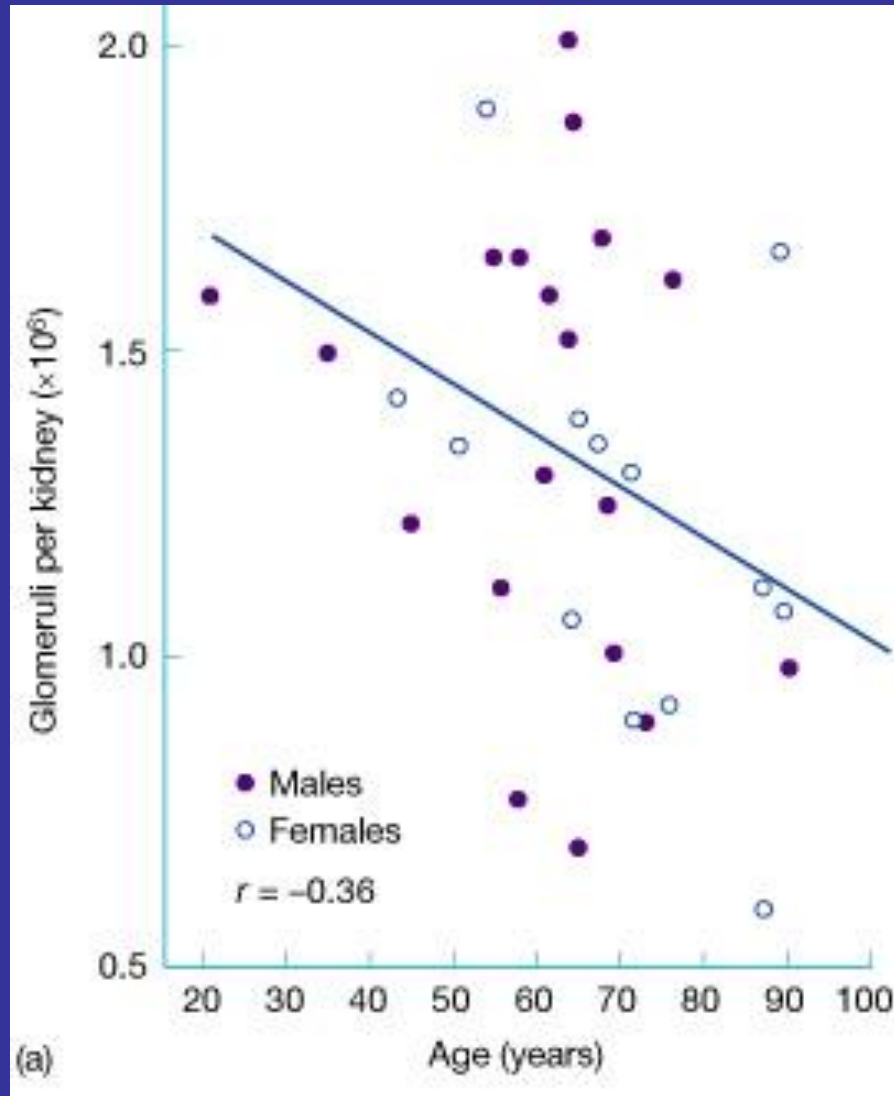
Γήρας και νεφρός



Reference values for eGFR in healthy men and women in a cross-sectional study

Baba M, Shimbo T, Horio M, et al. Longitudinal Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects. PLoS ONE 2015

Γήρας και νεφρός



Μείωση του αριθμού των σπειραμάτων με την πρόοδο της ηλικίας

Γήρας και νεφρός

1203 υγιείς δότες νεφρού [Mayo Clinic 1999-2009]

Βιοψία νεφρικού μοσχεύματος πριν την εμφύτευση

Σπειραματοσκλήρυνση σε σχέση με ηλικία δότη

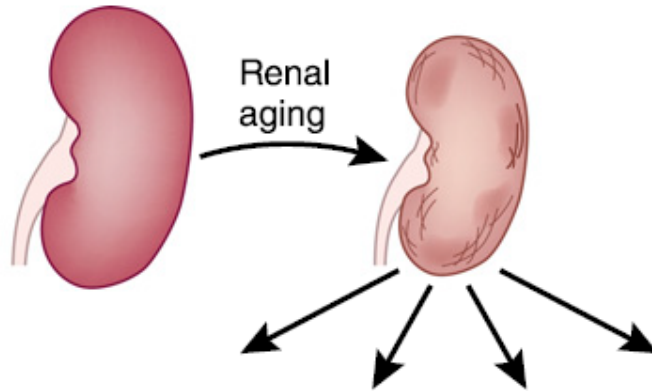
- 18-29 ετών : 2.7%
- 30-39 ετών : 16%
- 40-49 ετών : 28%
- 50-59 ετών : 44%
- 60-69 ετών : 58%
- 70-77 ετών : 73%

Η αύξηση της σπειραματοσκλήρυνσης με την ηλικία συσχετιζόταν με την αλβουμίνη ούρων, την νυκτερινή ΑΠ και τη θεραπεία της υπέρτασης

Rule AD et al Ann Int Med 2010;152: 561-567

Γήρας και νεφρός

Δομικές και λειτουργικές μεταβολές



Clinical changes

Progression of new CKD
Function and survival after T_x
Functional renal reserve
Susceptibility to AKI

Microscopic changes

Glomerulosclerosis
Interstitial fibrosis
Pericapsular fibrosis
GBM thickness
Arteriosclerosis
Tubular atrophy

Macroscopic changes

Mass
(20–25% between age 30 to 80)
Weight
(10% per decade)
Length
(0.5 cm per decade >40)
Parenchyma
(10% per decade)

Functional changes

GFR (in most patients)
Sodium resorption
Transtubular K^+ gradient
Urinary concentration
Renal vascular resistance
Plasma flow

Γήρας και νεφρός

Προοδευτικά επιδεινούμενη δυσλειτουργία ουροφόρων σωληναρίων

- Μείωση επαναρρόφησης νατρίου
- Μείωση της απέκκρισης καλίου ιδιαίτερα στο άπω σωληνάριο
- Μείωση της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών
- Αυξημένη ευαισθησία για την εκδήλωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

Αίτια εισαγωγής υπερηλίκων σε Νεφρολογικά Τμήματα (n=106, μέση ηλικία 80 έτη)

✓ Επιδείνωση προϋπάρχουσας ΧΝΑ	48%
✓ Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	27%
✓ Υπονατριαιμία	31%
✓ Υποκαλιαιμία	31%
✓ Υπερκαλιαιμία	19%
✓ Αποφρακτική ουροπάθεια	17%

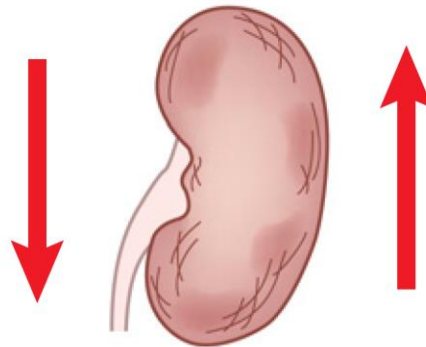
Musso C et al FASEB Journal 2000

Γήρας και νεφρός

Μεταβολές κυτταρικών και φυσιολογικών οδών που επηρεάζουν τη ομοιόσταση και την απάντηση στη νεφρική βλάβη

Decreased

- Vascular density and regulation
- Antioxidant capacity
- Telomere length
- Autophagy
- PPARY levels
- Klotho expression
- Oxygen delivery



Increased

- Angiotensin II sensitivity
- Inflammation
- Pericyte activation and fibrosis
- Wnt signalling pathway
- FGF23 expression
- P16^{INK4a} + ve senescence
- Oxidant generation

Γήρας και νεφρός

Πειραματικά δεδομένα, λίγα δεδομένα στον άνθρωπο

- Μειωμένα επίπεδα της Klotho παρατηρούνται με την πρόοδο της ηλικίας και σχετίζονται με την χρόνια νεφρική νόσο και την αρτηριοσκλήρυνση
- Με την μείωση Klotho αυξάνονται τα επίπεδα FGF-23 και μεταβάλλουν την ομοιόσταση ασβεστίου και φωσφόρου
- Κλινικές μελέτες σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και ασθενείς με ΧΝΝ δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα

Γήρας και νεφρός

Ενεργοποίηση ιστικού αναστολέα
μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP1)

Μείωση μεταλλοπρωτεϊνών

Προσέλκυση λευκοκυττάρων



Αυξημένη εναπόθεση TGF-beta,
κολλαγόνου I και III



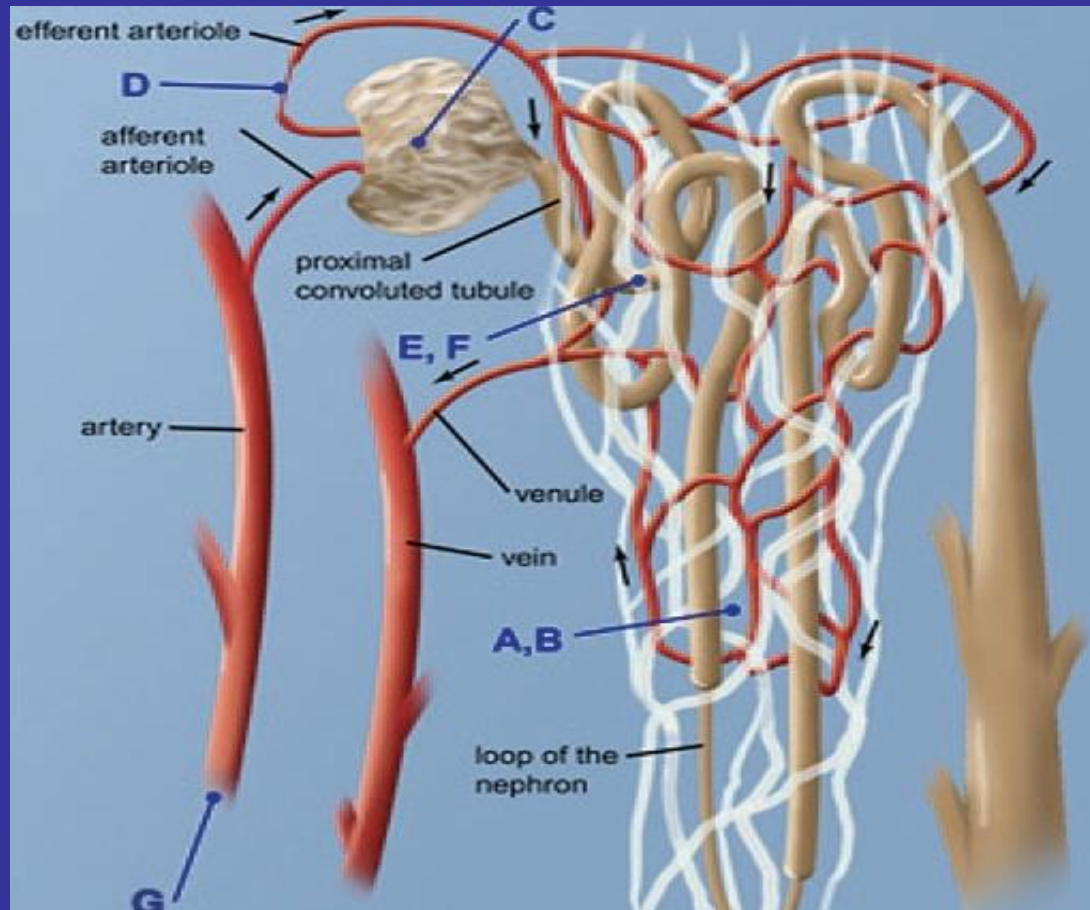
ΙΝΩΣΗ

Γήρας και νεφρός

Στον άνθρωπο

- Μειωμένα επίπεδα Peroxisome proliferator–activated receptor- γ (PPAR- γ) που έχει προστατευτική δράση έναντι του οξειδωτικού stress
 - Αγωνιστές των PPAR- γ χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του διαβήτη
 - Μετα-ανάλυση μελετών των αγωνιστών PPAR- γ έδειξε ότι σχετίζονται με μειωμένο ρυθμό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου
- ↓
- επιβράδυνση των αλλοιώσεων που σχετίζονται με την ηλικία (?)

Υποξία και ίνωση



- Η υποξία από μόνη της αποτελεί προ-ινωτικό ερέθισμα για σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες διάμεσου ιστού
- Η υποξία προκαλεί μετάπτωση επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων σε ινοβλάστες

Γήρας και νεφρός

Βλάβη από Υποξία

Γηρασμένα πειραματόζωα



✓ Μείωση VEGF

(απαραίτητος για τη φυσιολογική δημιουργία αγγείων κατά την οργανογένεση του εμβρύου, πλήρης έλλειψή του ασύμβατη με τη ζωή)

✓ Αύξηση θρομβοσπονδίνης-1 (αντιαγγειογενετική ουσία)



μείωση της αγγειογενετικής απόκρισης στην υποξία που οδηγεί σε
ίνωση

απώλεια σπειραματικών τριχοειδών και αυξημένη σπειραματική
σκλήρυνση

Υποξία και ίνωση

Απώλεια περισοληναριακών τριχοειδών



Μειωμένη παροχή οξυγόνου

ΥΠΟΞΙΑ → ΙΝΩΣΗ



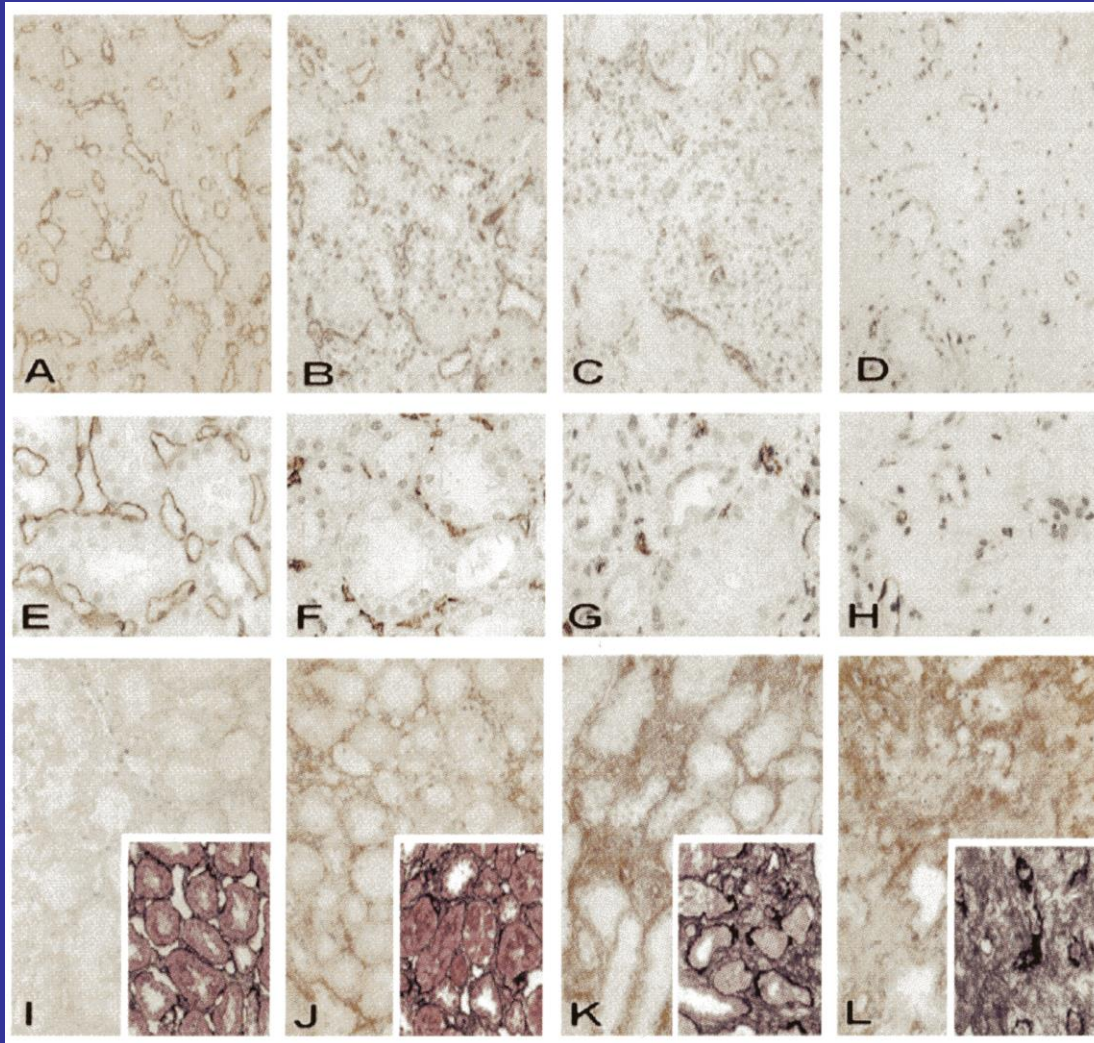
Ενεργοποίηση HIF (Hypoxia Inducible Factor)



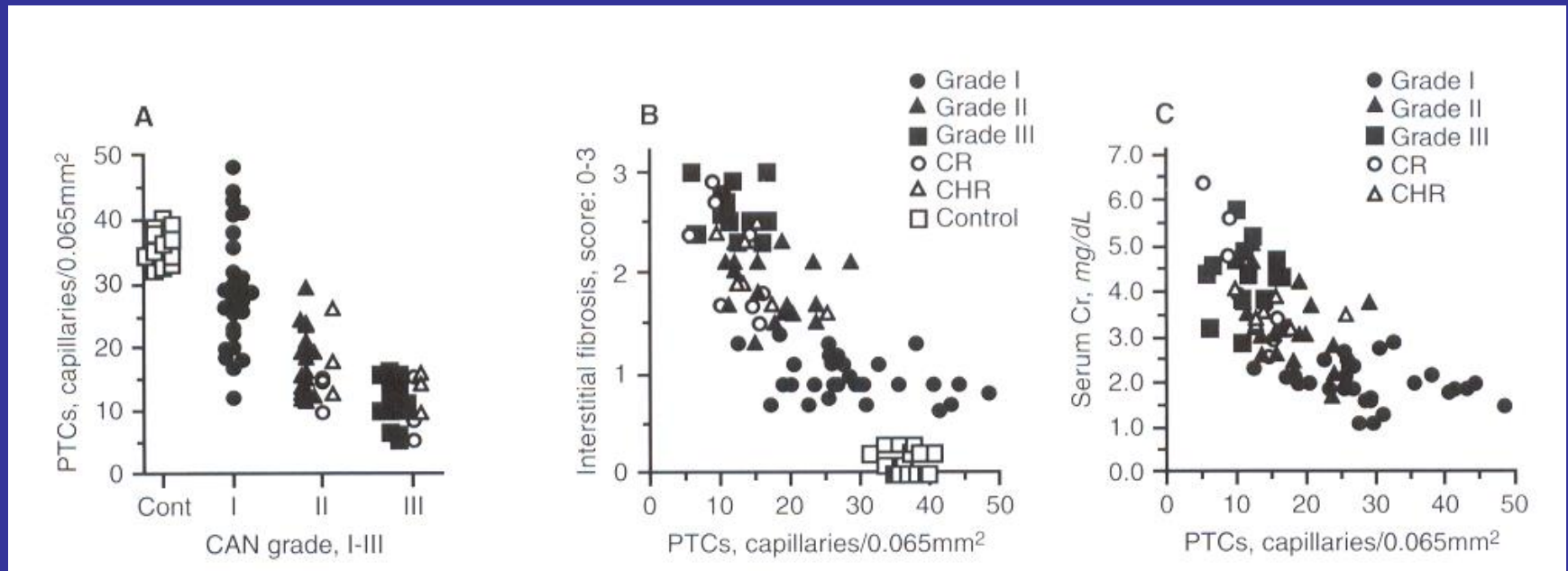
Επαγωγή γονιδίων VEGF, EPO και άλλων αγγειογενετικών παραγόντων

Eckardt KW et al. *Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease*
Kidney Int 2005

Peritubular capillaries [CD34(+) cells] and severity of intestinal fibrosis in patients with CAN

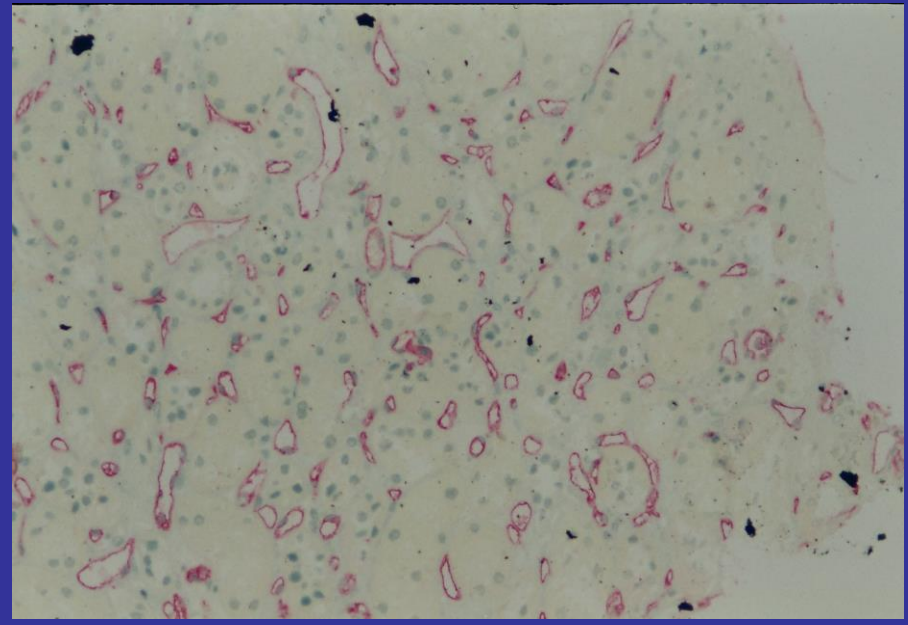
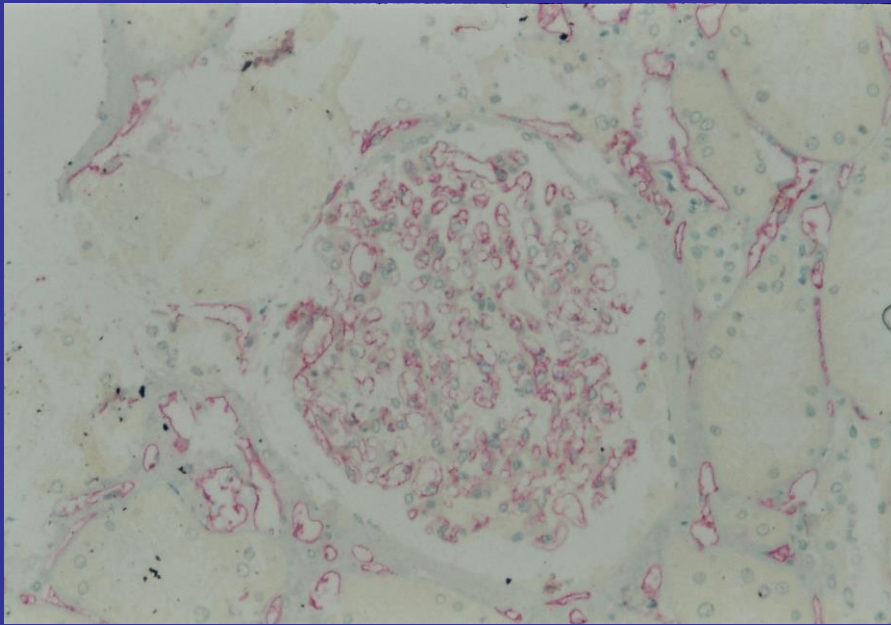


Correlation between peritubular capillaries and severity of CAN, interstitial fibrosis and renal function

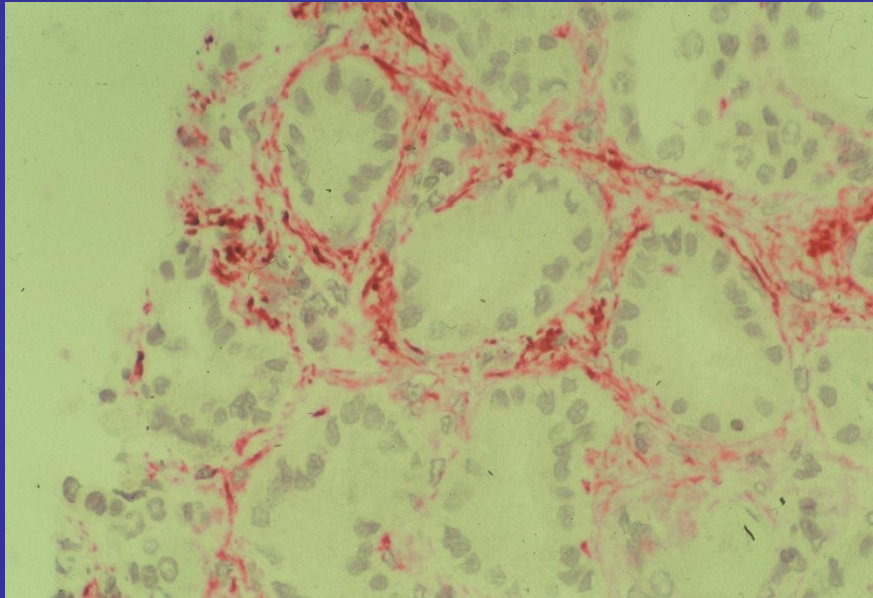


Ishii Y et al Kidney Int 2005

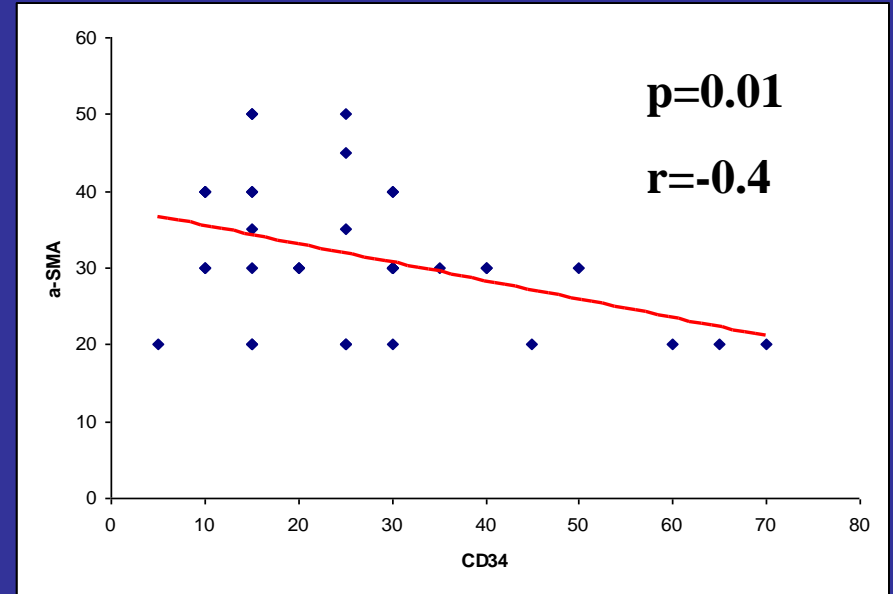
CD34(+) κύτταρα στο σπείραμα και στον διάμεσο νεφρικό χώρο



Παρουσία α -SMA (+) κυττάρων στο
διάμεσο νεφρικό ιστό ασθενών με
ΣΝ



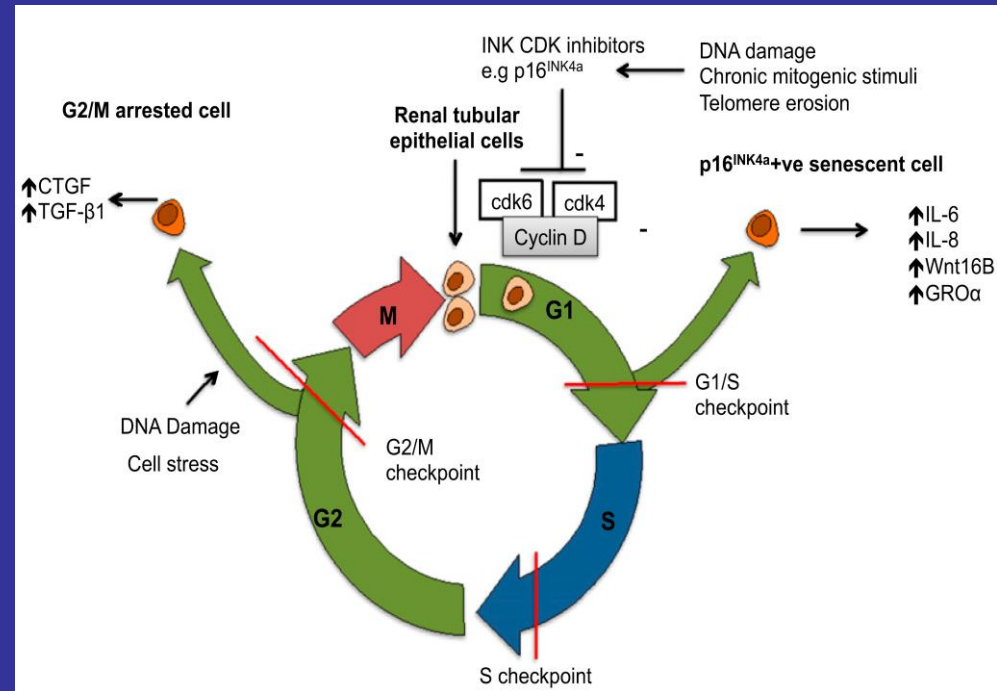
Συσχέτιση α -SMA (+) και CD34(+) κυττάρων στο διάμεσο νεφρικό ιστό ασθενών με ΣΝ (n=37)



Γήρας και νεφρός

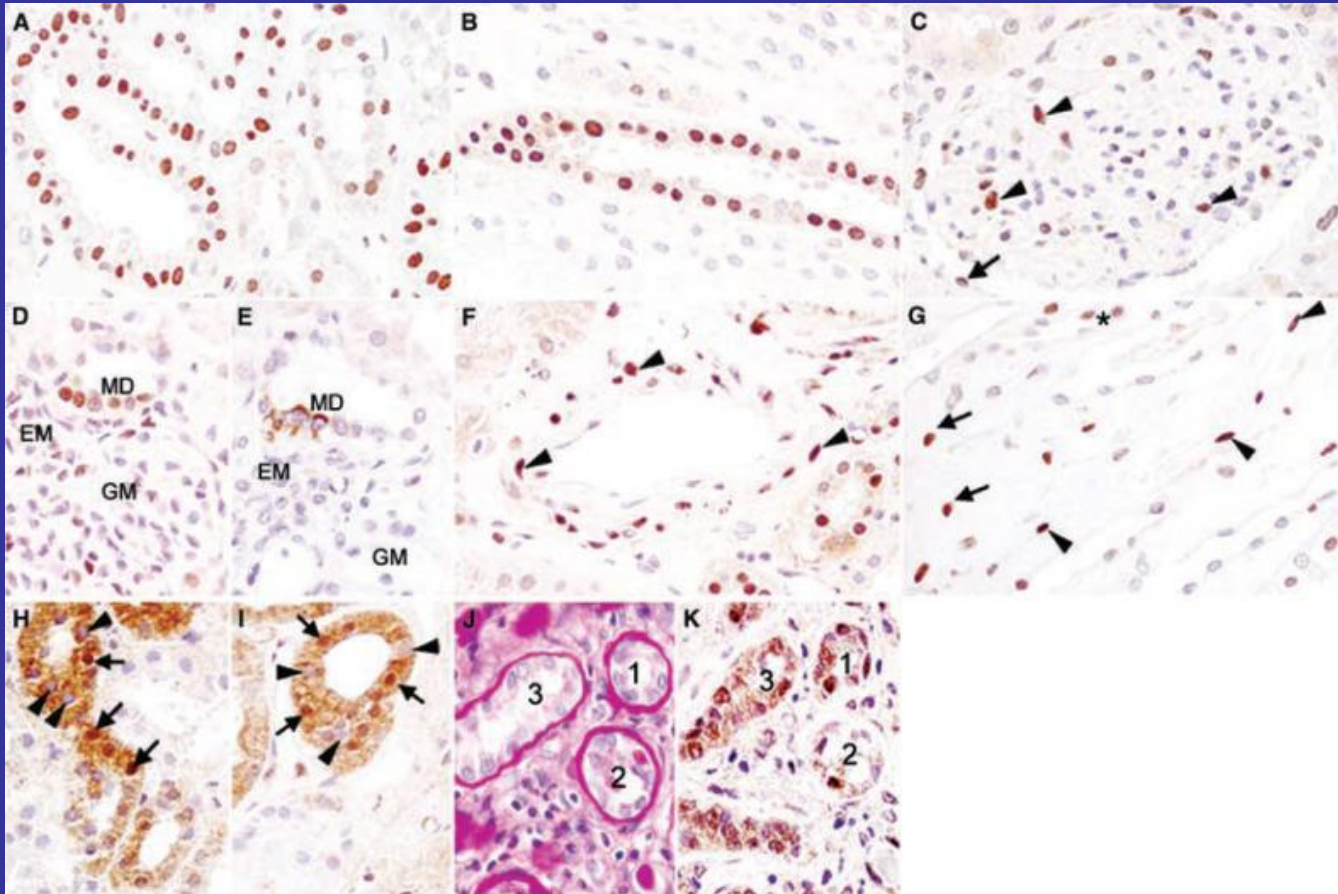
Διακοπή κυτταρικού κύκλου

- Διακοπή στη φάση G1/S είναι συχνή στο γήρας και οδηγεί στην παρουσία p16^{INK4a} θετικών κυττάρων που εκφράζουν κυτταροκίνες που προκαλούν αλλοιώσεις στο γηρασμένο νεφρό
- Το p16^{INK4a} αναστέλλει τη δραστηριότητα κινασών
- Η διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2/M σχετίζεται με ίνωση μέσω προινωτικής δράσης σε νεφρικά σωληνάρια



Γήρας και νεφρός

p16^{INK4a} θετικά κύτταρα



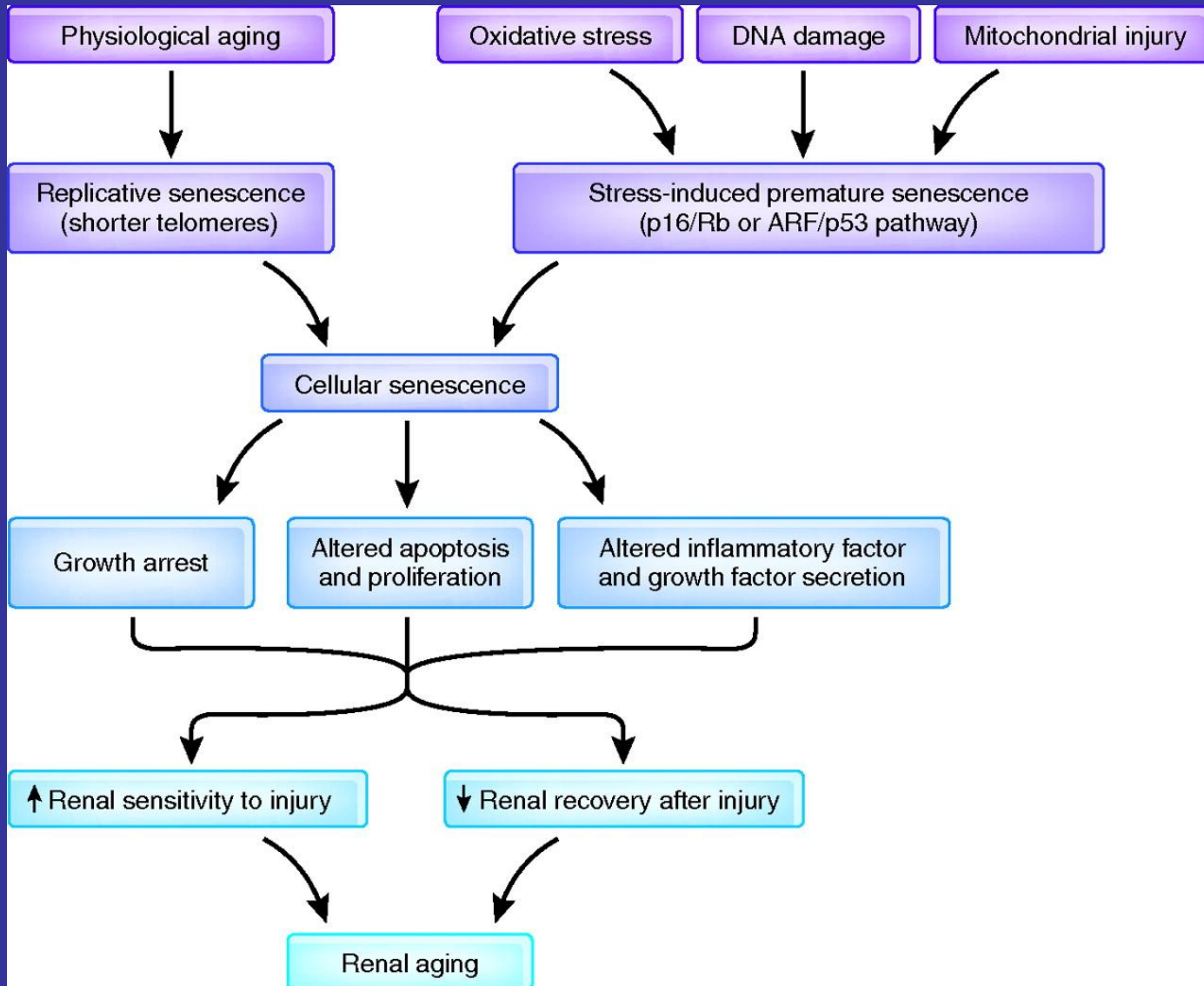
P16^{INK4a} staining was either nuclear or cytoplasmic and increased with age
Nuclear p16^{INK4a} staining was detected in most renal cell types but was pronounced in distal tubules and collecting ducts

Γήρας και νεφρός

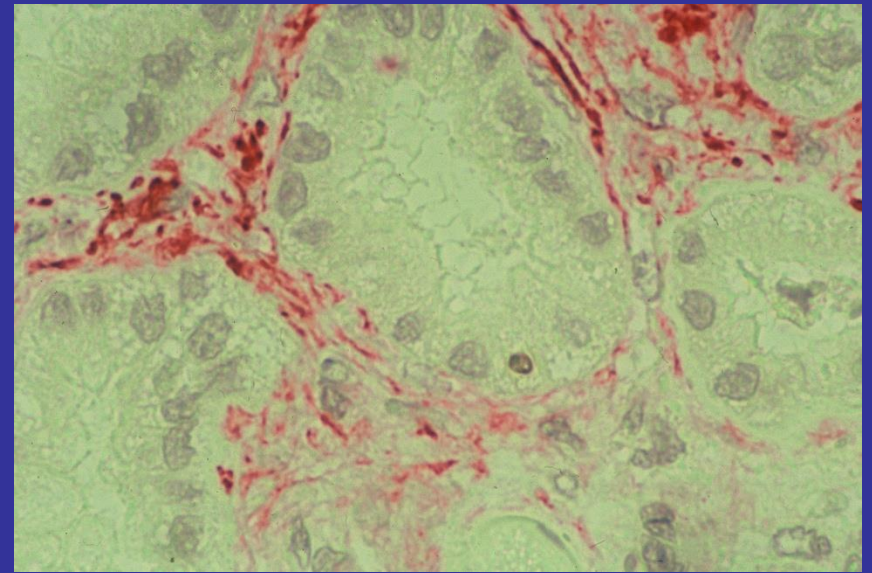
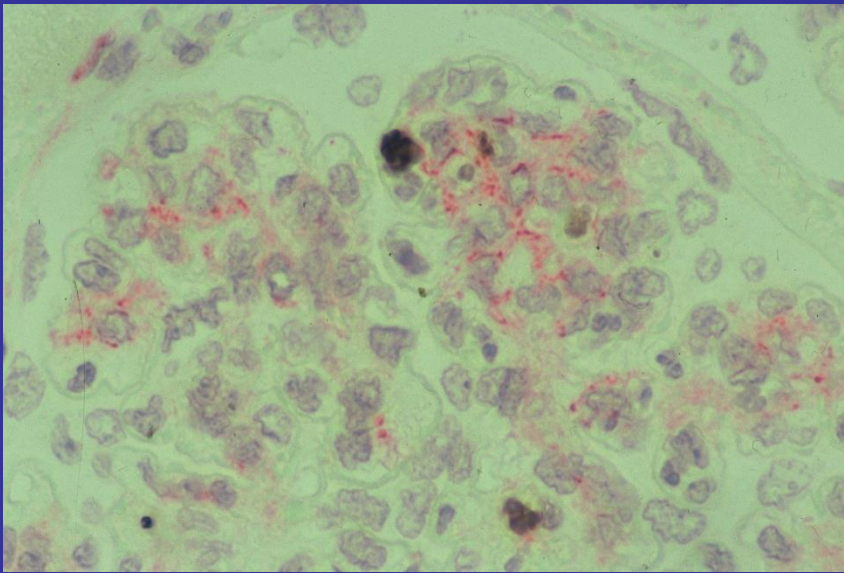
Μελέτες στον άνθρωπο

- Απώλεια τελομερών και επαναλήψεων DNA στο τέλος των χρωματοσωμάτων λόγω έλλειψης δραστηριότητας της τελομεράσης
- Τα γεγηρακότα κύτταρα παράγουν TGF- β , EGF, IGF-1 δημιουργώντας μια μεταστροφή εντός του μικροπεριβάλλοντος που οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα του γηρασμένου νεφρού να αντέχει ακόμα και στο φυσιολογικό stress
- Τα γεγηρακότα κύτταρα εντοπίζονται κυρίως στη μυελώδη μοίρα δυνητικά αντανακλώντας αυξημένο οξειδωτικό και κυτταρικό stress και σχετική υποξία λόγω διαταραχής μικροκυκλοφορίας

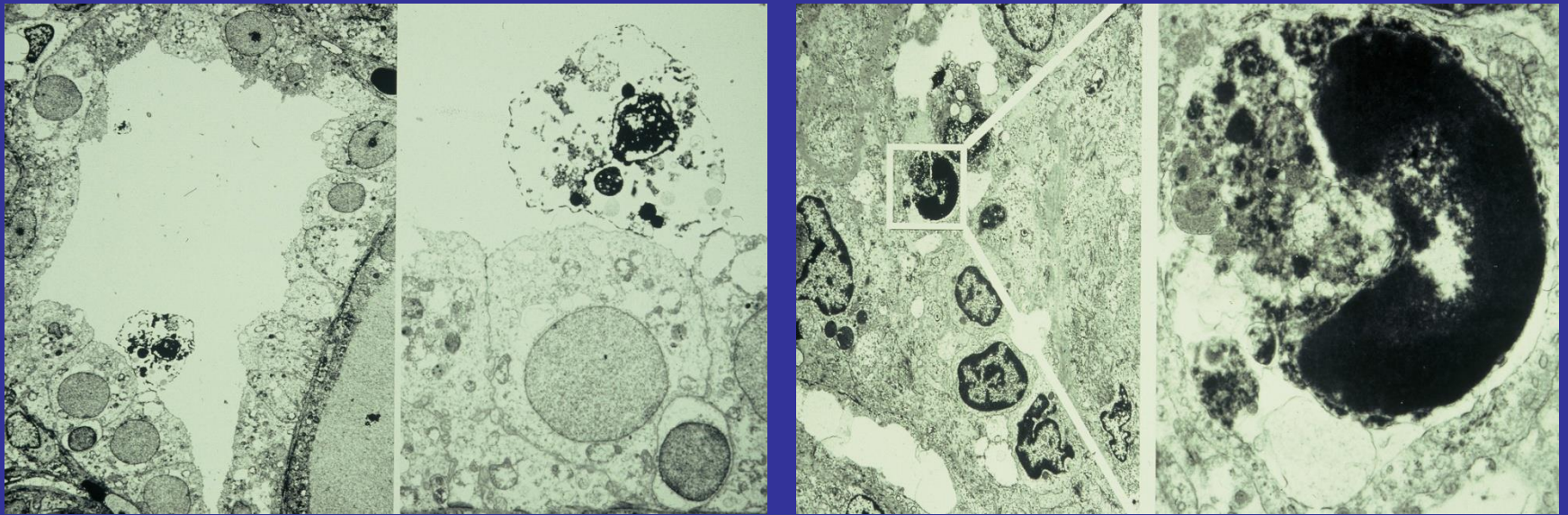
Γήρας και νεφρός



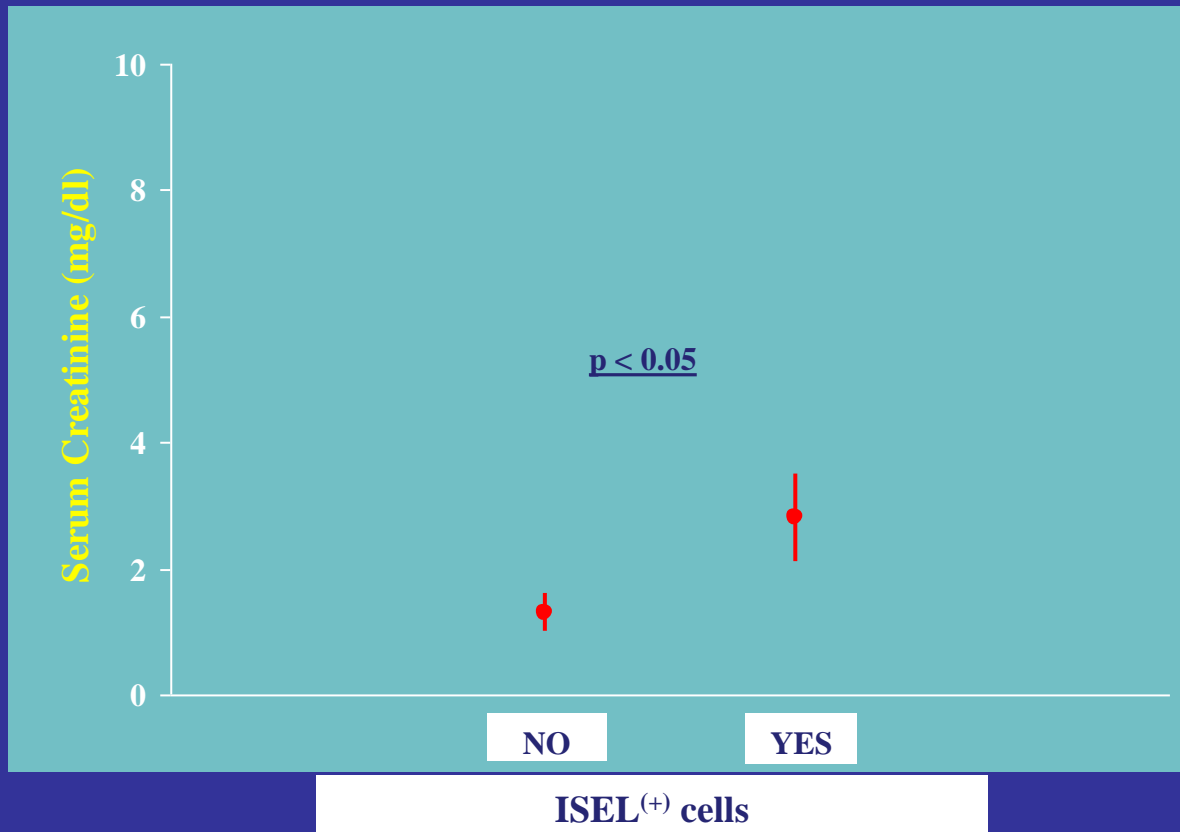
Απόπτωση κυττάρων σε νεφρικό ιστό ασθενών με νεφρική νόσο



Απόπτωση κυττάρων σε νεφρικό ιστό ασθενών με νεφρική νόσο

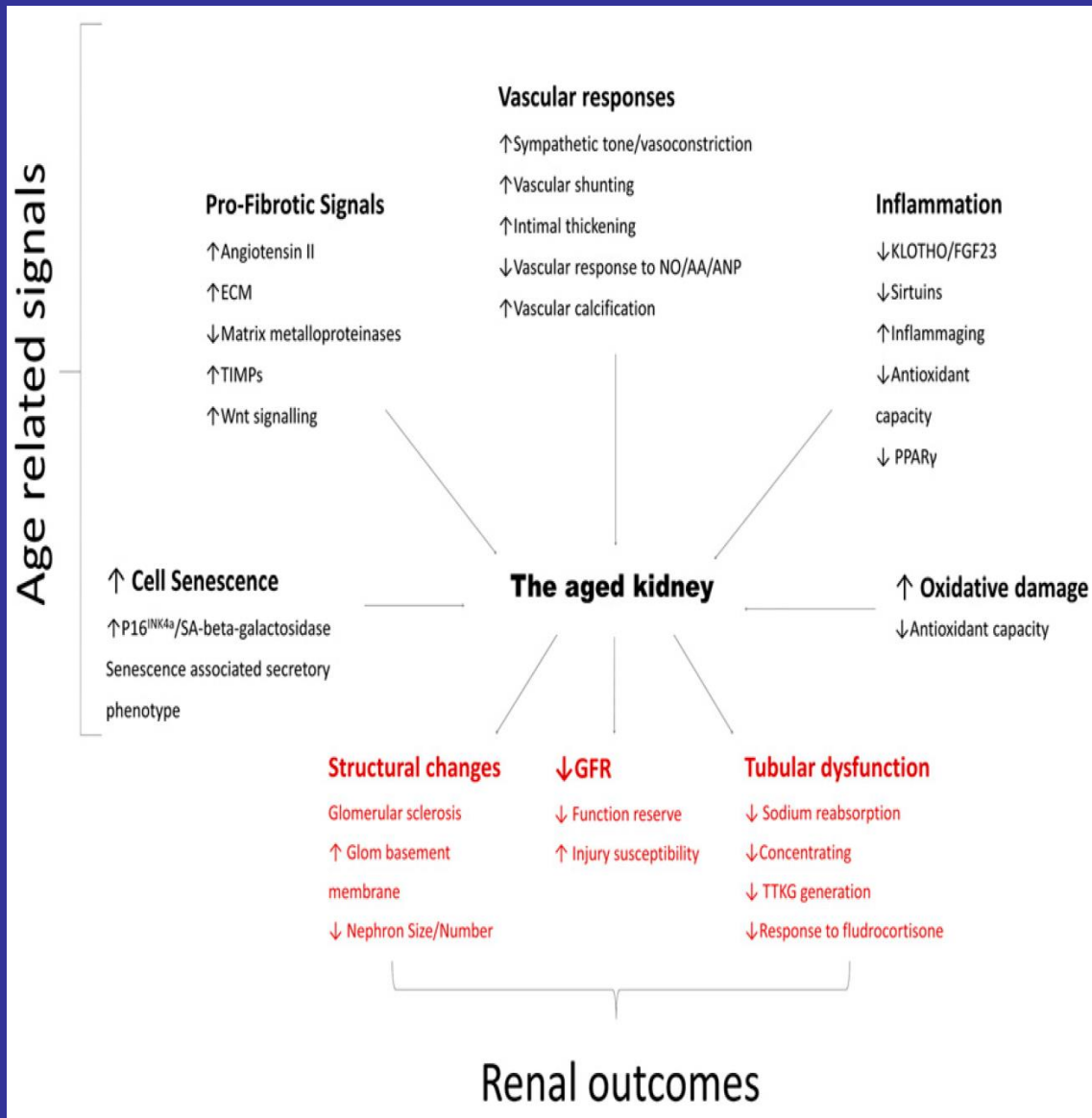


Apoptosis and myofibroblast expression in human glomerular disease.



	ISEL(+) cells		
Serum Creatinine (mg/dl)	YES	NO	
	2.8±0.7	1.3±0.3	p < 0.05

Γήρας και νεφρός



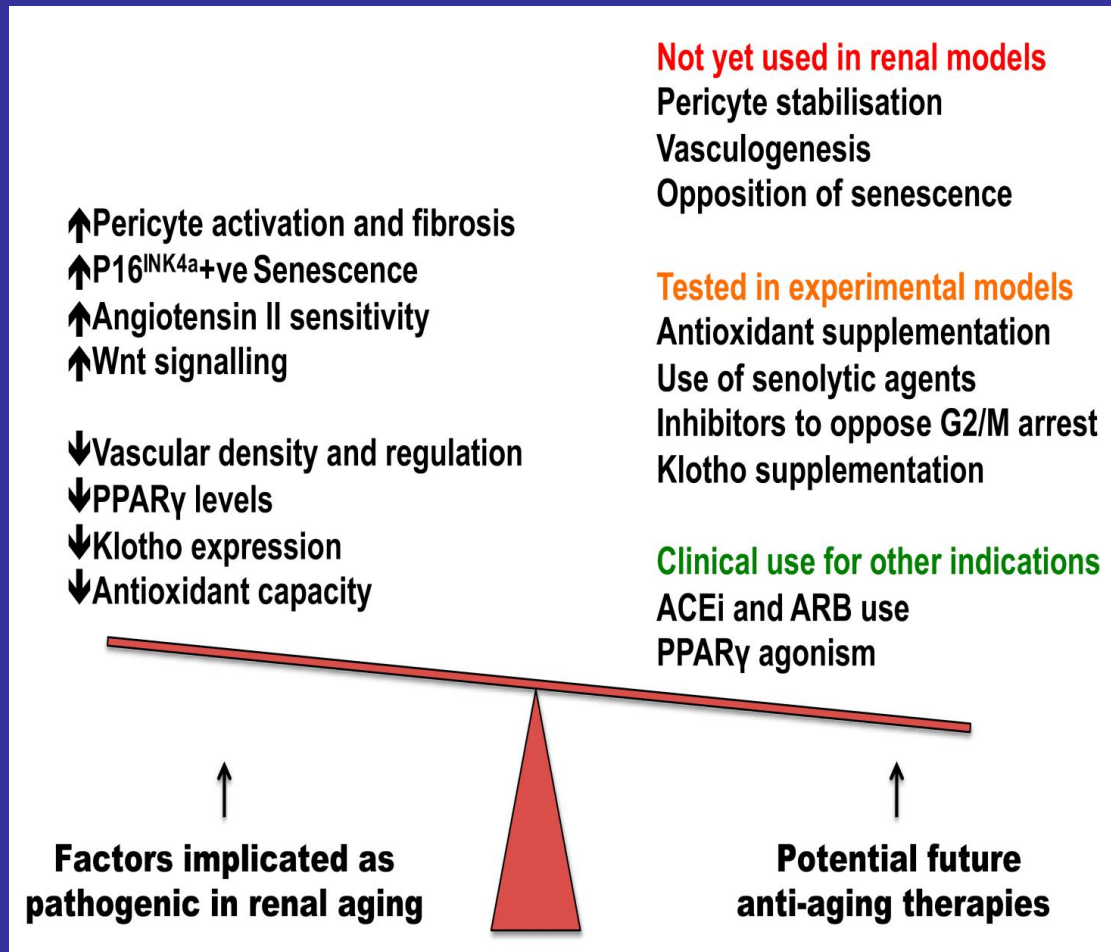
*O'Sullivan E,
Hughes J,
Ferenbach D
JASNephrol 2017*

Γήρας και νεφρός

Μελλοντικές προοπτικές

- Γενετικές μελέτες Genome-wide association studies (GWASs) έχουν αναγνωρίσει αυξημένη έκφραση ορισμένων γονιδίων στο γήρας και ειδικότερα στο γήρας των νεφρών (mortalin-2, heat shock proteins κλπ)
- Τα microRNA εμπλέκονται στην τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων και μπορεί να παρεμβαίνουν στις διαδικασίες γήρατος

Γήρας και νεφρός



Γήρας και νεφρός

Μελλοντικές προοπτικές

- Αγωνιστές της Klotho είναι υπό διερεύνηση
- Μεγάλη η σημασία της διατήρησης φυσιολογικής της νεφρικής μικροκυκλοφορίας και της δεξαμενής των περικυττάρων αλλά χρήζει μελέτης

Γήρας και νεφρός

Μελλοντικές προοπτικές

- **Δασατινίμπη** (dasatinib): παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης BCR-ABL και έναν αριθμό άλλων επιλεγμένων ογκογενετικών κινασών
- **Κουερσετίνη** (quercetin): βρίσκεται σε πολλά φρούτα, λαχανικά, φύλλα και σπόρους, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συστατικό σε συμπληρώματα, ποτά ή τρόφιμα
- **Navitolax**: (αναστέλλει τις bcl-2 πρωτεΐνες και προκαλεί σοβαρή θρομβοπενία, μόνον πειραματικά)

Η τοξικότητα έναντι δυνητικής χρησιμότητας κατά της διαδικασίας γήρατος χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση

Γήρας και νεφρός

Μελλοντικές προοπτικές

- Απευθείας φαρμακολογική παρέμβαση για ενεργοποίηση τελομεράσης και μείωση του p16INK4a αποτελούν δυνητικούς θεραπευτικούς στόχους
- Το ένζυμο τελομεράση είναι όμως ογκογόνο. Η έμμεση αύξηση τελομερών πχ με στατίνες μπορεί να αυξήσει την έκφραση του telomere repeat-binding factor μιας σημαντικής πρωτεΐνης που μπορεί να εμποδίσει το γήρας κάποιων κυττάρων
- Τα αντιοξειδωτικά φάρμακα ίσως έχουν ευεργετική επίδραση στα τελομερή και στις πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου που επηρεάζονται από το οξειδωτικό stress

Γήρας και νεφρός

Μελλοντικές προοπτικές

- Η μείωση του αριθμού των νεφρικών γεγηρακότεων κυττάρων μέσω αντικατάστασής τους με μη γεγηρακότεα κύτταρα μπορεί επίσης να μειώσει τη βλάβη που σχετίζεται με γήρας
- Ο αριθμός των stem cells παραμένει σχετικά σταθερός αλλά η μορφολογία και η λειτουργία τους αλλάζουν με διαφοροποίηση της έκκρισης TGF-β, Bone Morphogenetic Proteins και IL-6
- Ηλικιωμένοι ποντικοί στους οποίους χορηγήθηκε μυελός οστών από νεότερης ηλικίας πειραματόζωα εμφανίζουν λιγότερη βλάβη και έκφραση p16INK4a στους νεφρούς σε σύγκριση με ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε μυελός από γηραιά πειραματόζωα

*Haichun Yang, and Agnes B. Fogo JASN
2010;21:1436-1439*

Γήρας και νεφρός

Συμπεράσματα

- Το γήρας των νεφρών αποτελεί πολύπλοκη διαδικασία που δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή
- Ο περιορισμός των προστατευτικών παραγόντων και η παρουσία υποξίας και stress του μικροπεριβάλλοντος οδηγούν σε αυξανόμενη φλεγμονή και ίνωση η οποία έχει ως συνέπεια την σοβαρή βλάβη και την εμφάνιση εξελικτικής νόσου
- Το μέλλον της θεραπείας είναι στην κατανόηση των κριτικών γεγονότων που ευθύνονται για την έναρξη της διαδικασίας γήρατος
- Είναι πιθανόν η ανάπτυξη νέων φαρμάκων να έχει ευεργετική επίδραση στο γήρας αλλά και στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου.