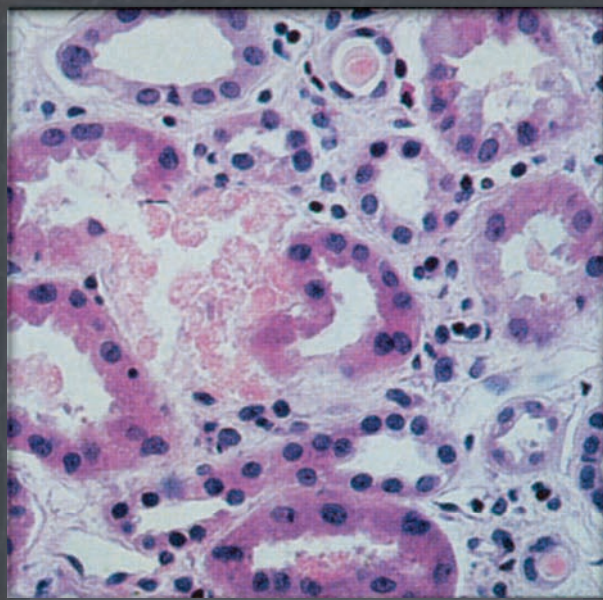


# ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (Ο.Ν.Β)

## Παθογένεια Οξείας Νεφρικής Βλάβης



**Αθήνα 11/3/2011**

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

# Τι είναι η οξεία νεφρική βλάβη;

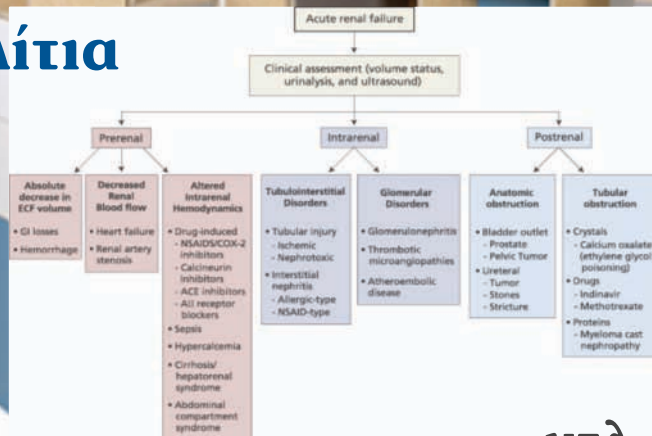


**Ορισμοί:** Παλαιότεροι και κλασικοί...  
Νεώτεροι και πιο αναλυτικοί

**RIFLE**

**AKIN staging**

## Αίτια



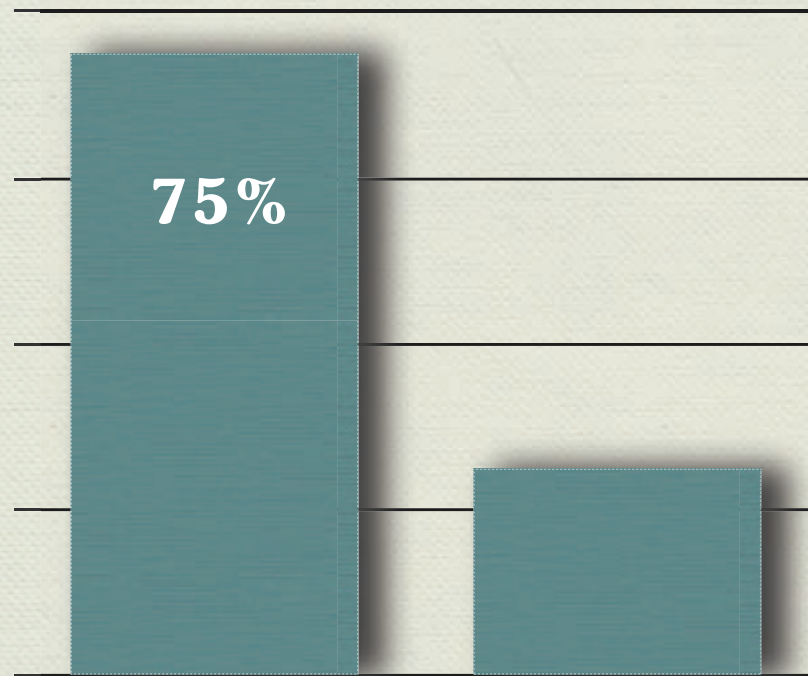
κτλ...



## Παθογένεια

# Τι είναι η οξεία νεφρική βλάβη;

**Οξεία σωληναριακή  
νέκρωση**



**Οξεία νεφρική βλάβη**

Nash K et al, Am J Kidney Dis, 2002



# Τι είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση;

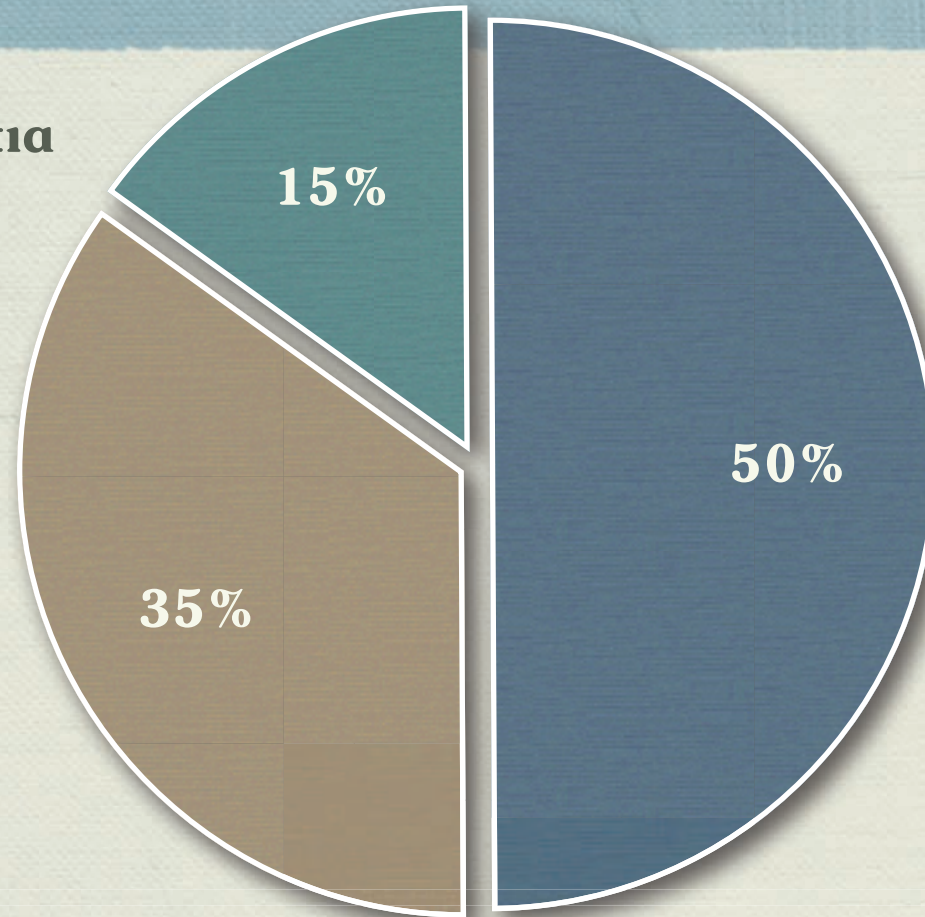
## Οξεία σωληναριακή βλάβη – ΟΣΒ (acute tubular injury, ΑΤΙ) –[όχι κατ'ανάγκη νέκρωση]

- Οξεία σωληναριακή νέκρωση (ΟΣΝ) 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

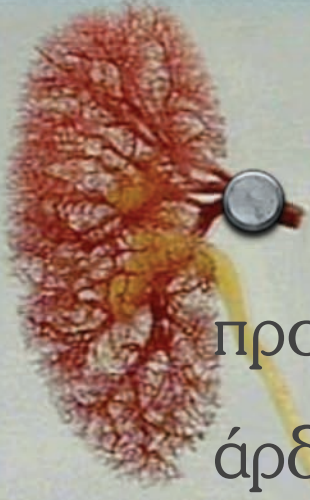
- ισχαιμικά αίτια
- τοξικά αίτια
- μη γνωστά



**50% των νοσοκομειακών ασθενών:  
πολυπαραγοντικά αίτια**

Lameire N and Vanholder R, JASN 2001

# 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

● **Προνεφρική αζωθαιμία (ΠΑ) και ισχαιμική ΟΣΒ:**

2 δίδυμες έννοιες;

# 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

● Προνεφρική αζωθαιμία (Γ

2 δίδυμες έννοιες;



# 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)





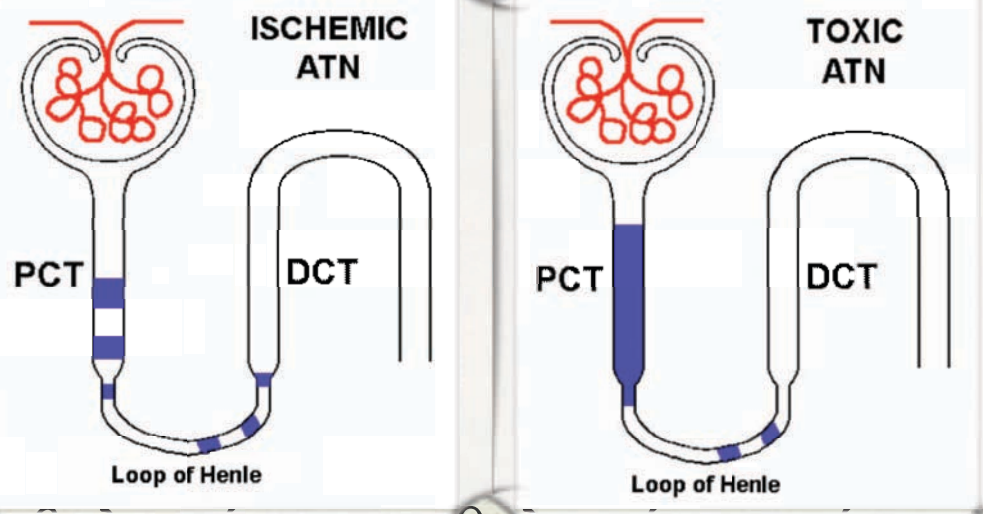
- **Λήψη ή εισπνοή (εξωγενώς) τοξικών παραγόντων:** δηλητήρια, βαρέα μέταλλα, οργανικοί διαλύτες, φάρμακα (αντινεοπλασματικά, αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά, σκιαστικά μέσα)
- **Ενδογενής υπερπαραγωγή τοξικών παραγόντων και νεφρική αποβολή τους** (μυοσφαιρίνη, αιμοσφαιρίνη, ουρικό οξύ, παραπρωτεΐνες)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



● **Λήψη ή εισπνοή (εξωγενώς) τοξικών παραγόντων:** δηλητήρια, βαρέα μέταλλα, οργανικοί διαλύτες, φάρμακα (αντινεοπλασματικά, αντιβιοτικά, ταλ... έσα)

● Εν... παρα... (μυοσ... παραπ...

● Πο... στο μεταρ... θη... των...



● Περισσότερο διάχυτη κατανομή της βλάβης σε σχέση με την ισχαιμικού τύπου ΟΣΒ



## Εξωγενείς ουσίες

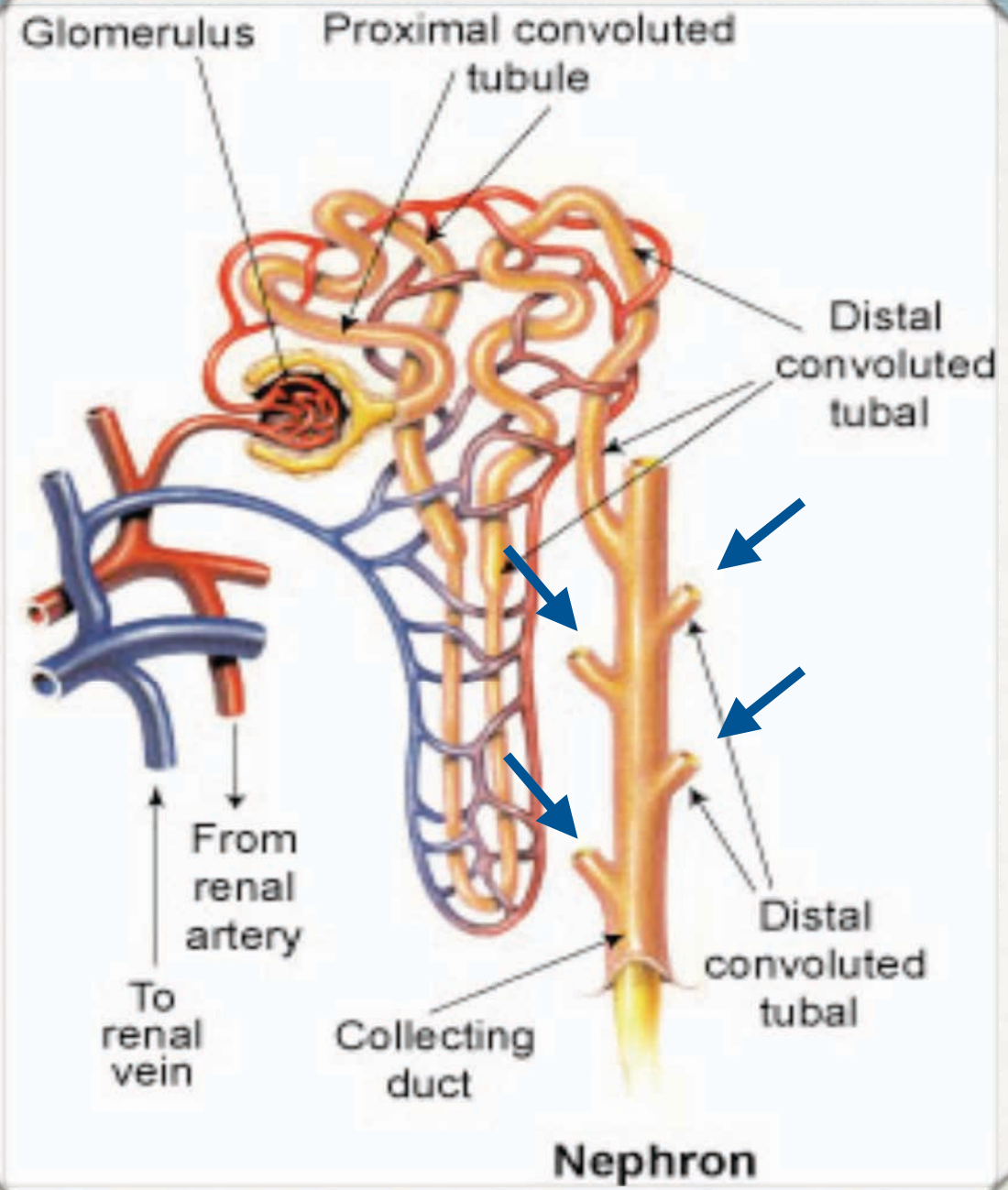
- **Βαρέα μέταλλα:** υδράργυρος, αρσενικό, μόλυβδος, ουράνιο, κάδμιο, χρυσός
- Τετραχλωριούχος άνθρακας
- Αιθυλενογλυκόλη
- Οργανικοί διαλύτες
- Βιολογικά δηλητήρια: μανιτάρια, δήγμα εντόμου ή φιδιού
- Σκιαστικά μέσα
- **Αντιβιοτικά/αντιϊικά:** αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη, βανκομυκίνη, πολυμυξίνες,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

## Ενδογενείς ουσίες

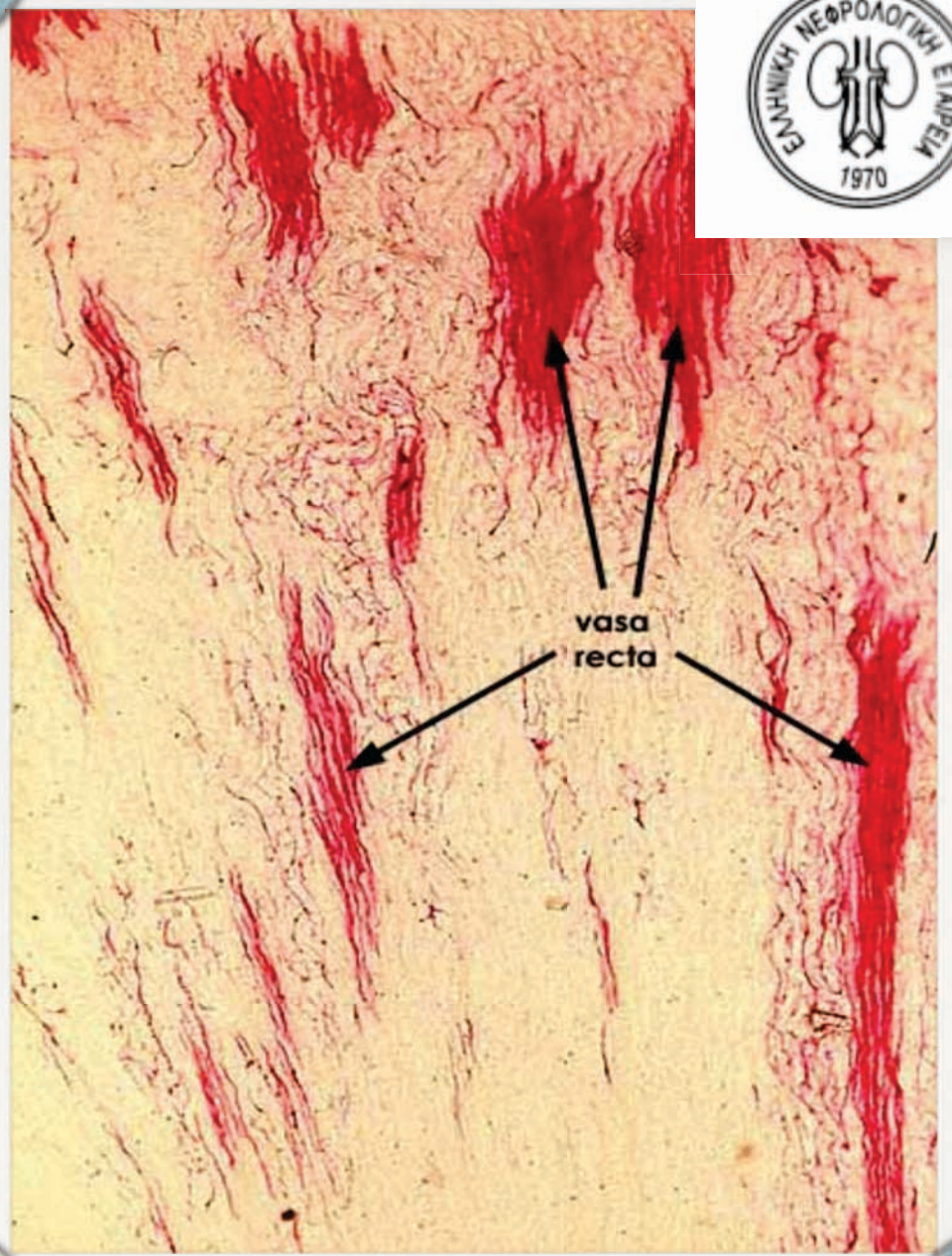
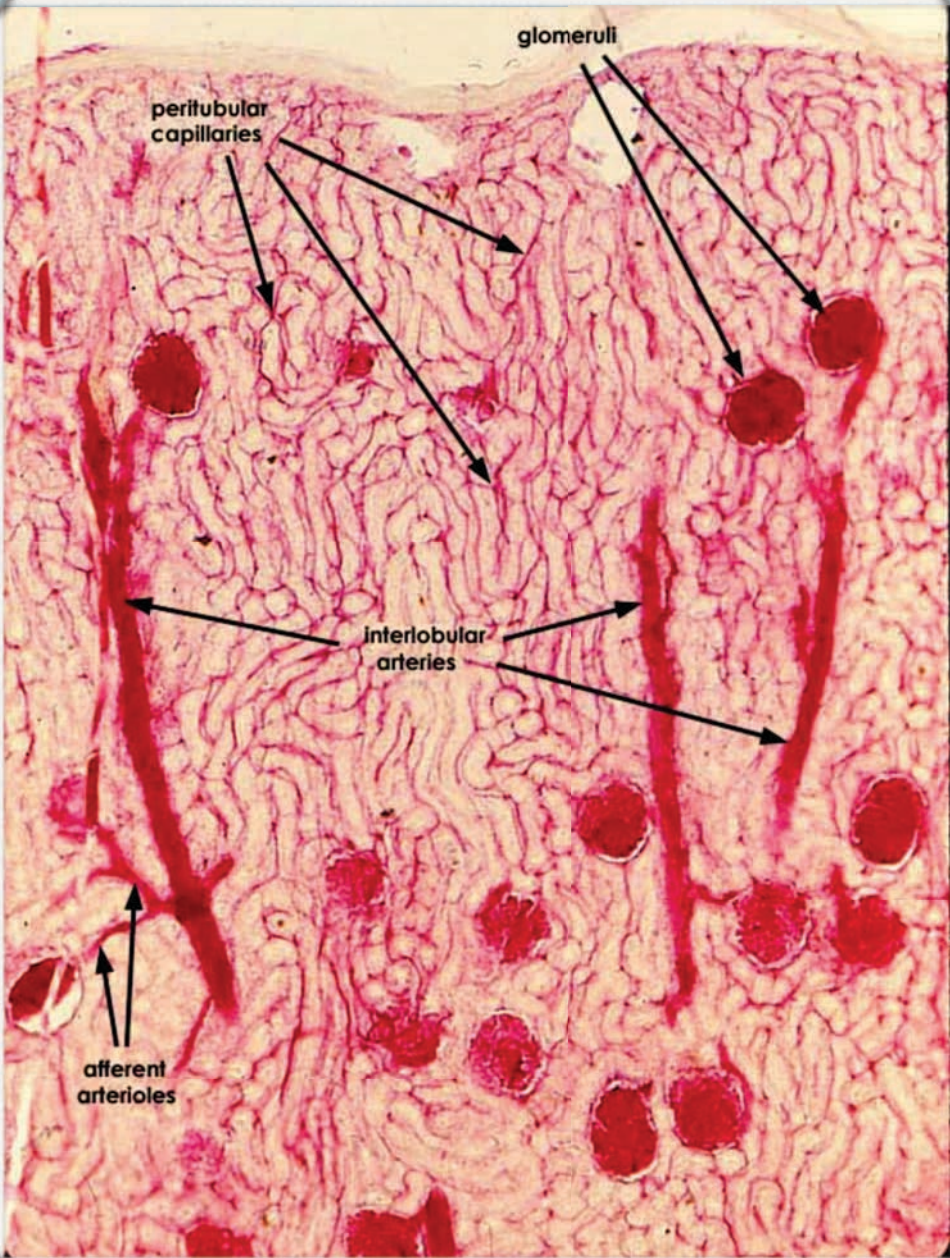
- Αιμοσφαιρίνη
- Μυοσφαιρίνη
- Ουρικό οξύ
- Ελαφρές αλυσοί



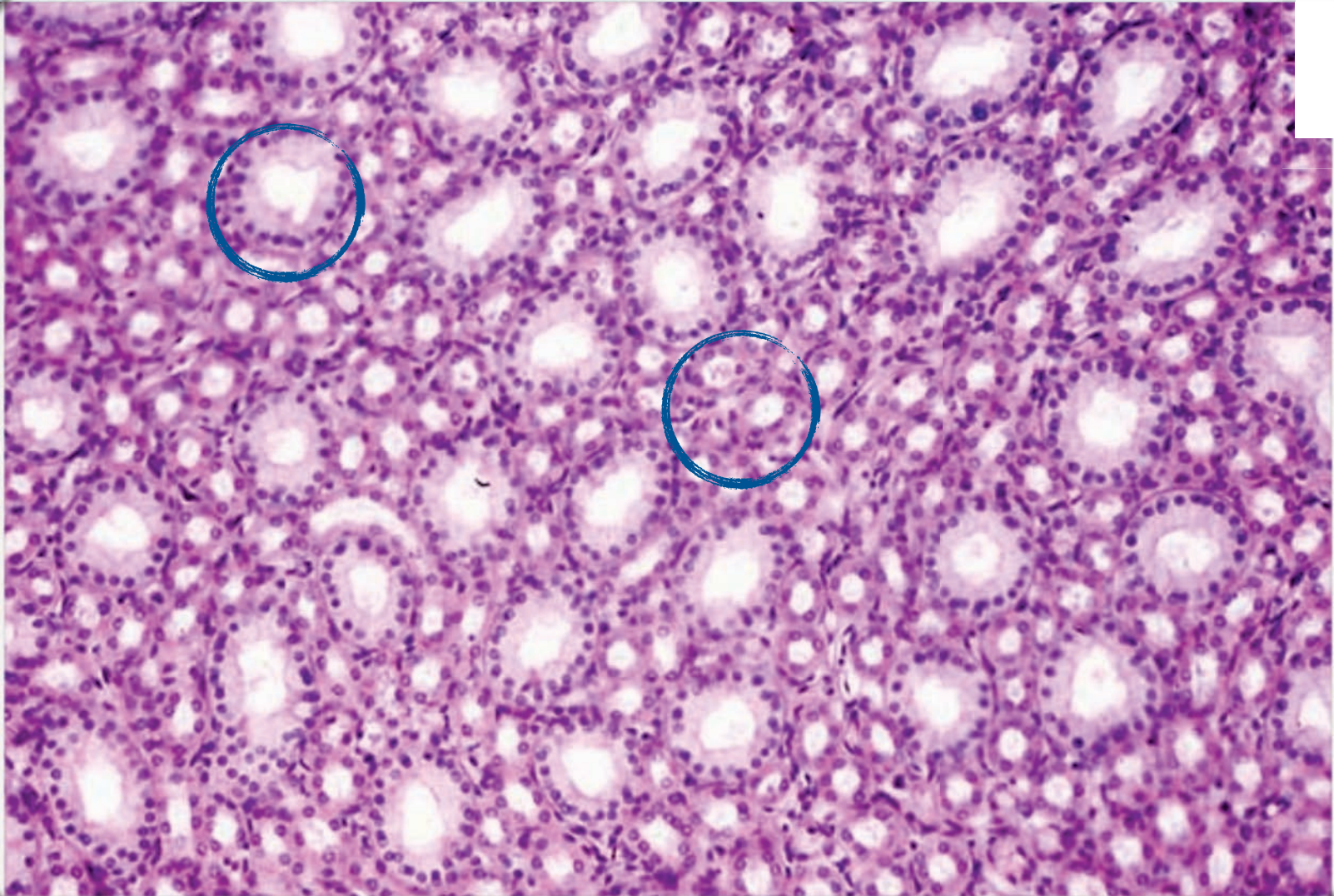
Το φυσιολογικό...



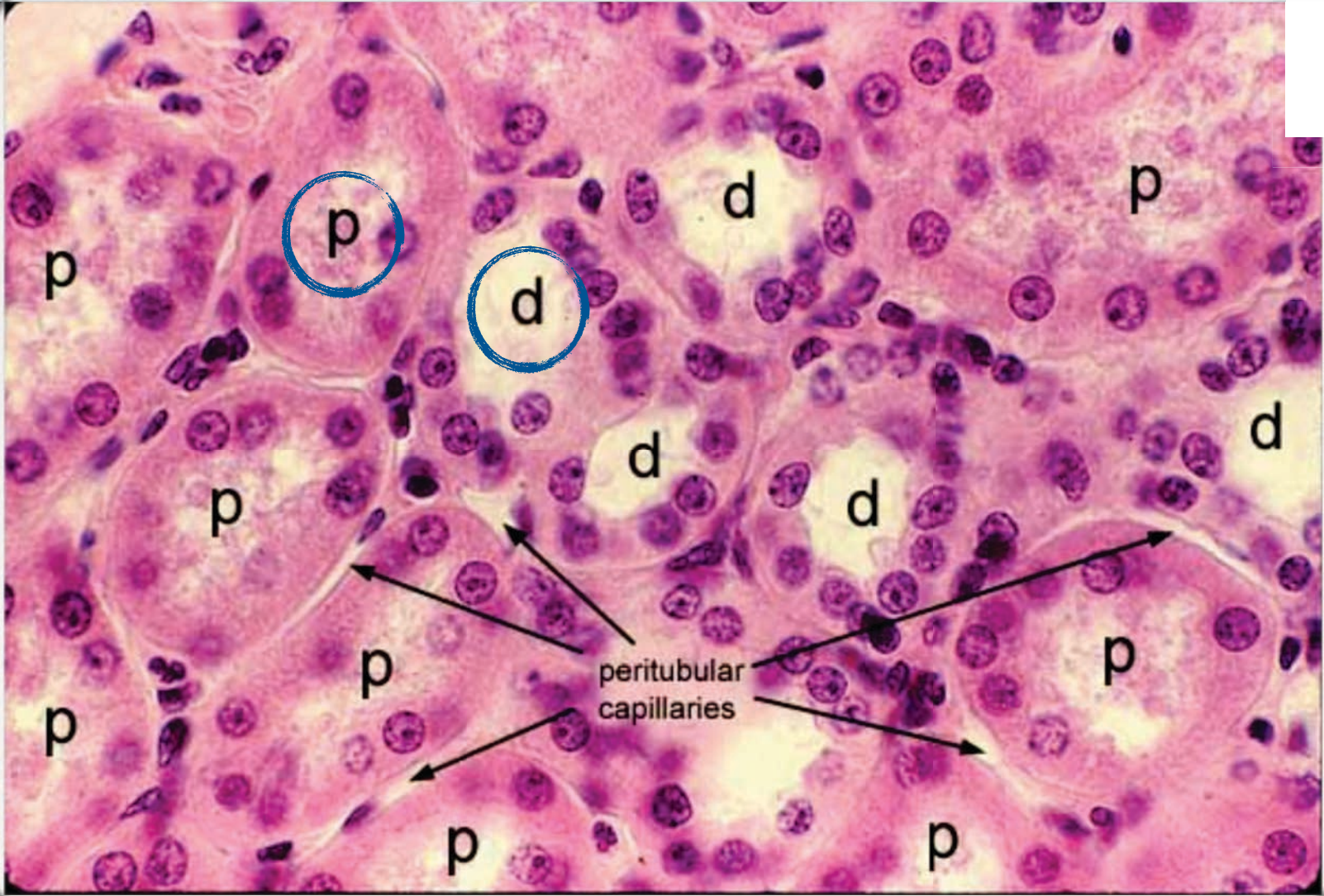
# Αλληλένδετη η σχέση αγγείων και σωληναρίων



# Νεφρική μικροκυκλοφορία



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



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

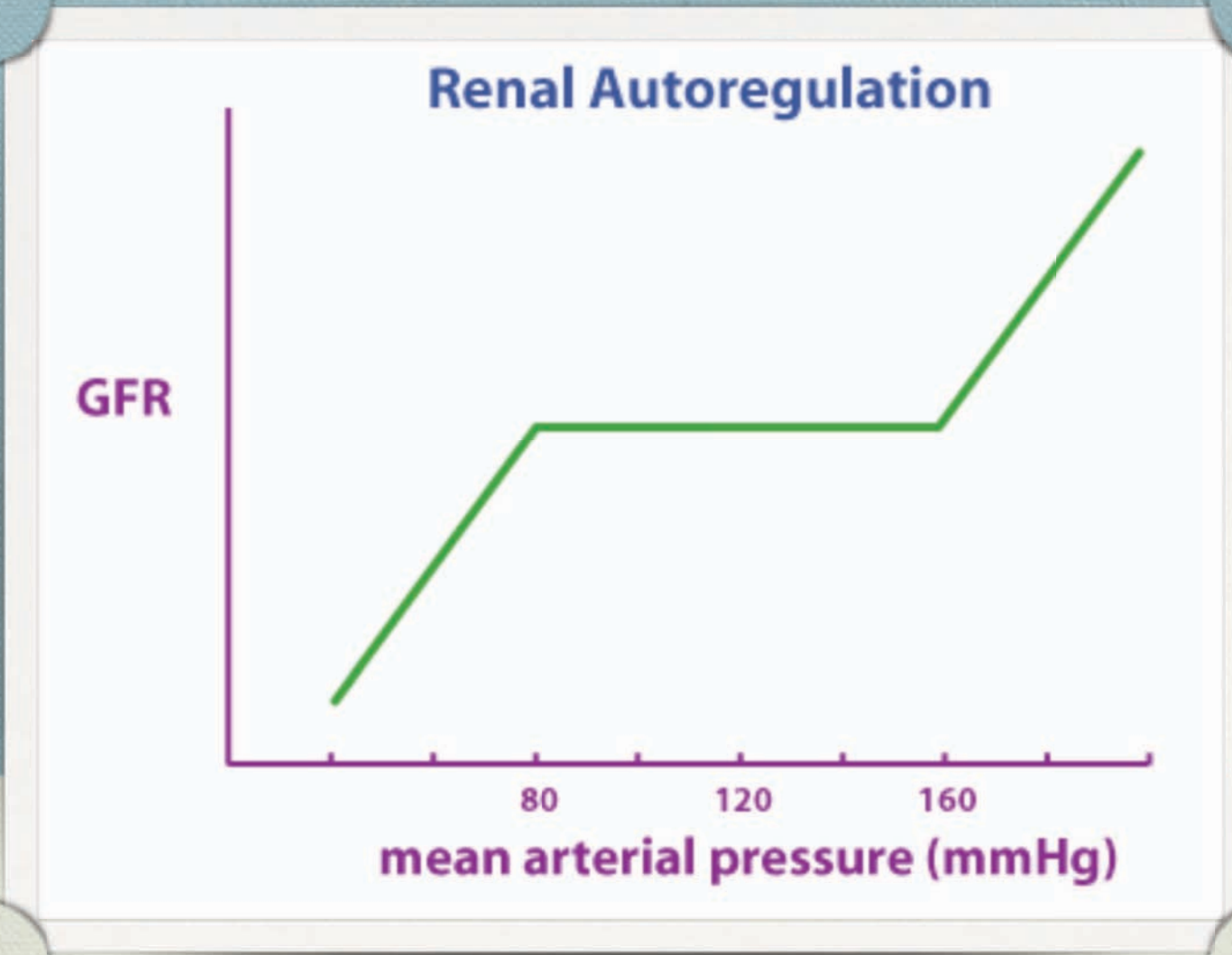


 Το παθολογικό...

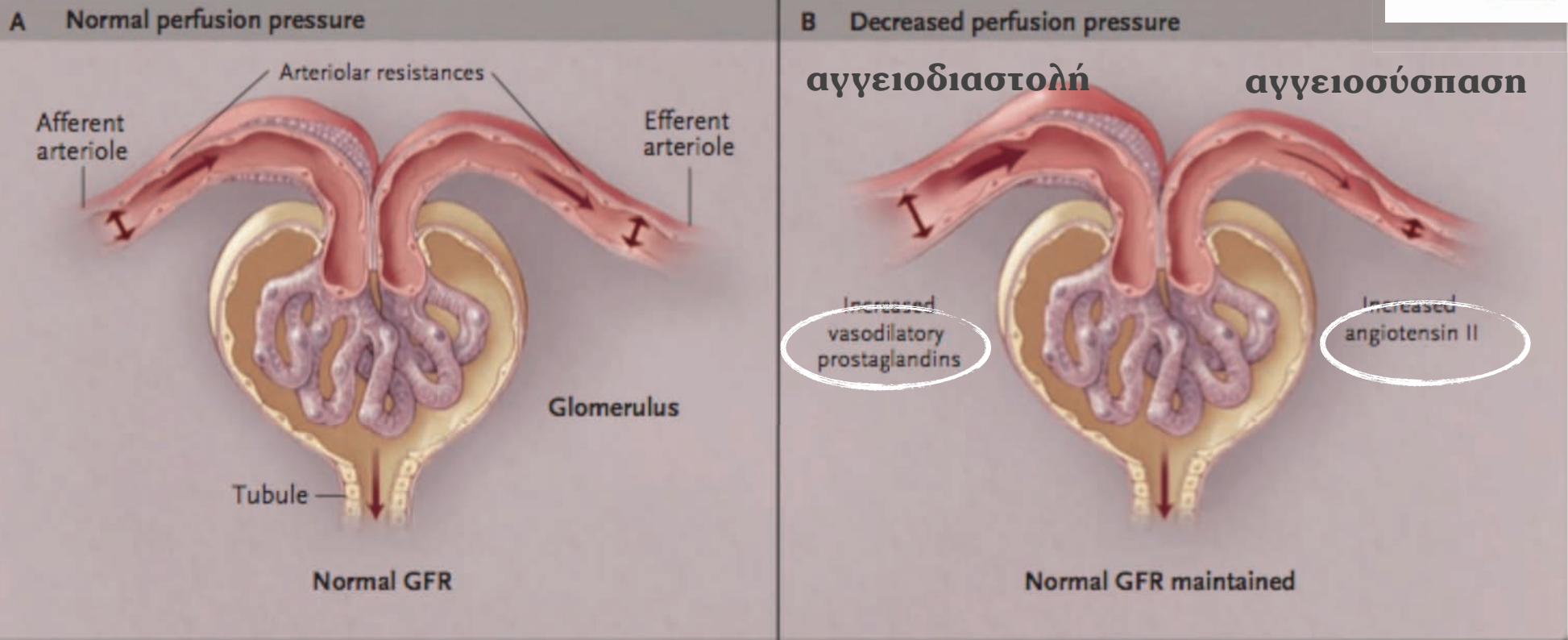
...η νεφρική ισχαιμία



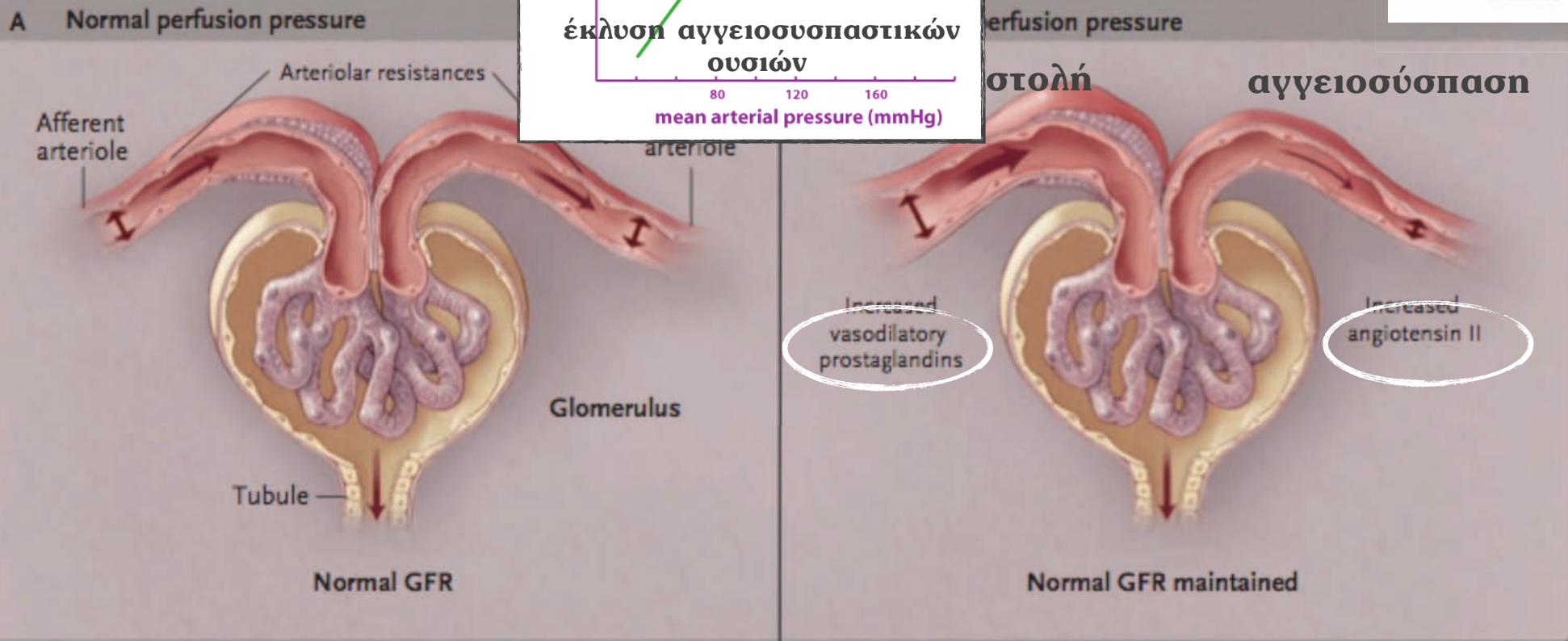
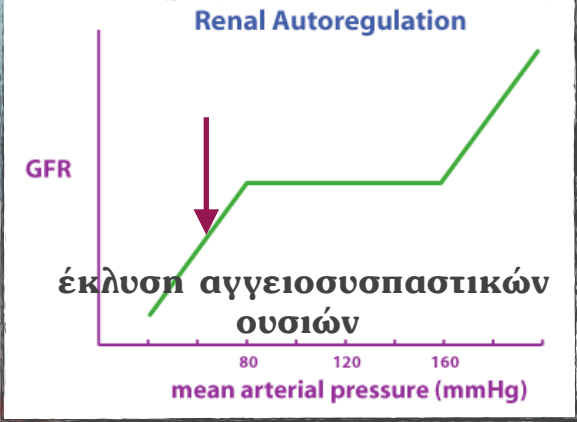
# Νεφρική αυτορρύθμιση (NA): ο σύμμαχος στην πτώση της νεφρικής πίεσης διήθησης



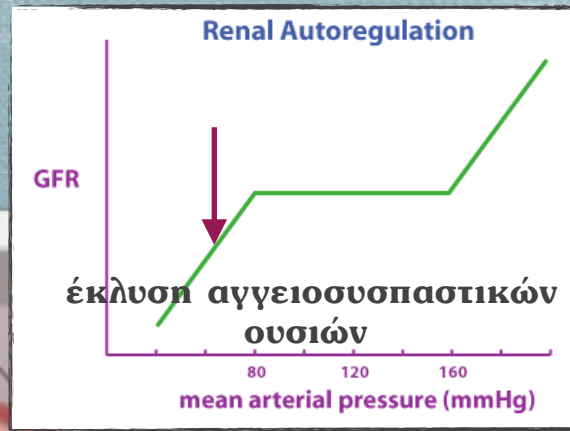
## Νεφρική αυτορρύθμιση



# Νεφρική αυτορρύθμιση



# Νεφρική αυτορρύθμιση



A Normal perfusion pressure

perfusion pressure

στολή

αγγειοσύσπαση

Afferent arteriole

Arteriolar resistances

arteriole

● Η μείωση της νεφρικής άρδευσης σε συνδυασμό με την έκλυση ενδογενών αγγειοσυσπαστικών ουσιών **άρει τη ΝΑ** με επακόλουθο τη σύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου την πτώση της σπειραματικής πίεσης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και την εμφάνιση της **προνεφρικής αζωθαιμίας (ΠΑ)**: της λειτουργικής απάντησης του οργανισμού στη νεφρική υποάρδευση χωρίς την εγκατάσταση δομικών βλαβών του ισχαιμου νεφρού

● Η απώλεια της ΝΑ αποτελεί το 1ο στάδιο μετάπτωσης από την ΠΑ στην εγκατεστημένη ΟΣΒ

## Νεφρική αυτορρύθμιση

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



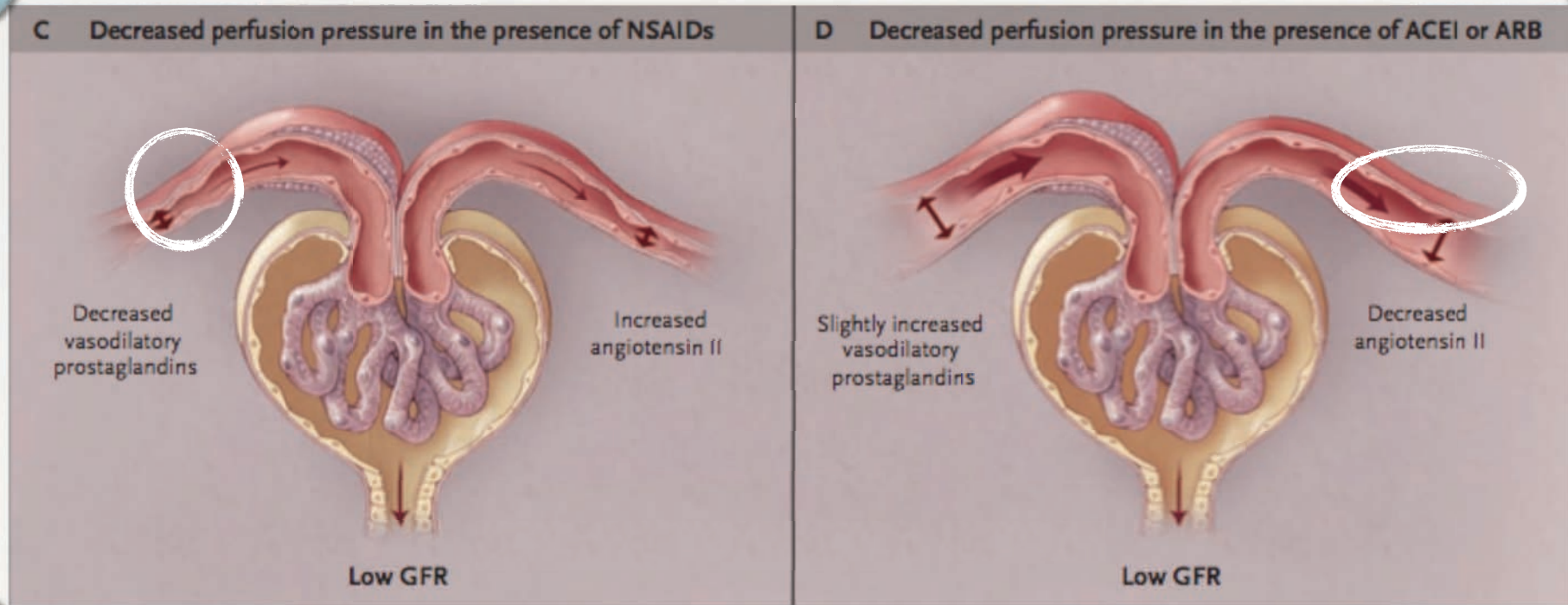
- αυξημένη ηλικία
- ΧΝΝ
- αρτηριοσκλήρυνση, κακοήθης υπέρταση
- λήψη ΜΣΑΦ
- λήψη αΜΕΑ ή ΑΤ1 αναστολέων
- σήψη, ηπατική ανεπάρκεια, αναστολείς καλσινευρίνης, σκιαστικά, υπερασβεστιαμία: έκλυση αγγειοσυσπαστικών ουσιών
- στένωση νεφρικής αρτηρίας >70%

**Δχ στη νεφρική αυτορρύθμιση**

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



● αυξημένη ηλικία

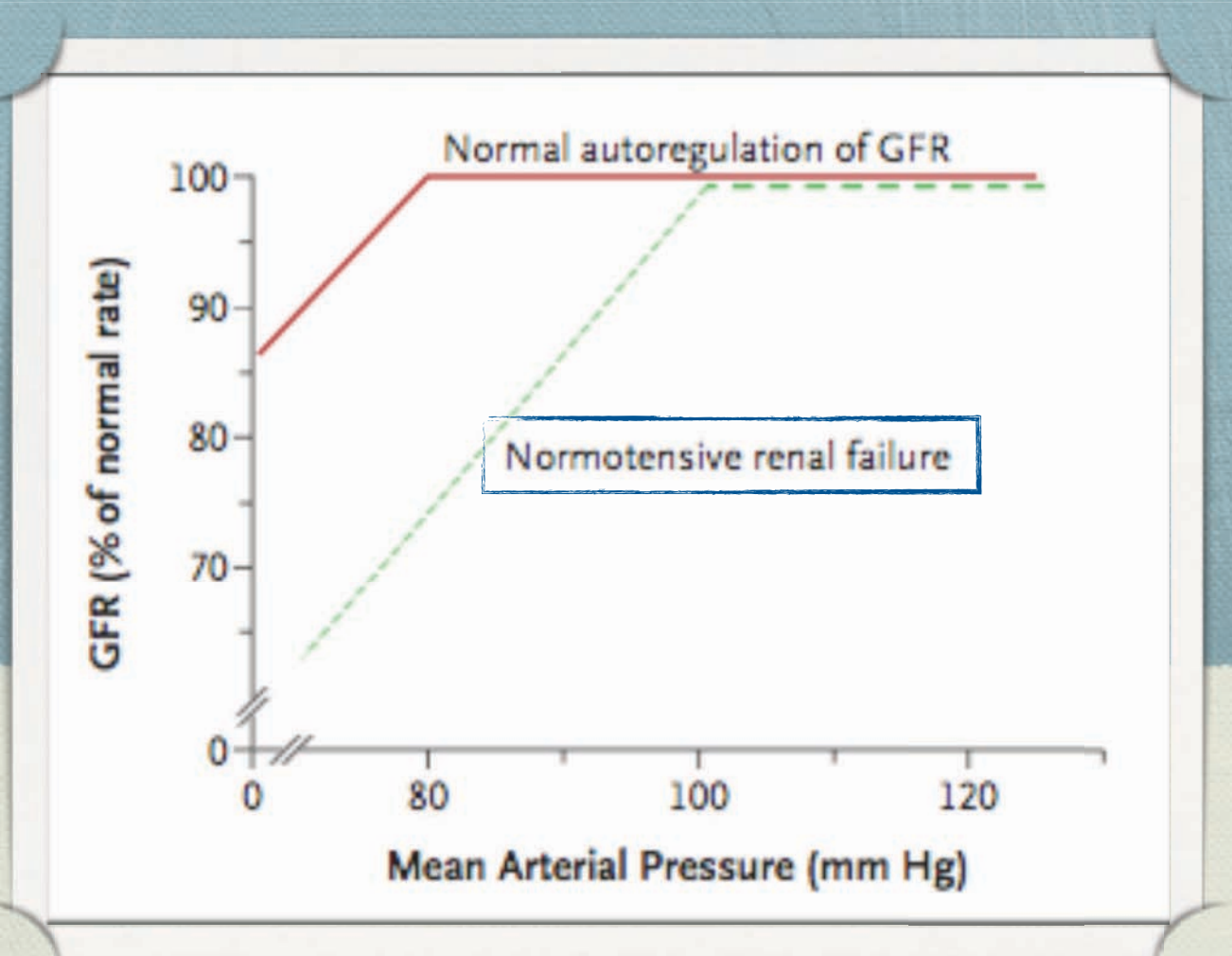


● στένωση νεφρικής αρτηρίας > 70%

**Δχ στη νεφρική αυτορρύθμιση**



Ηλικιωμένοι ασθενείς με αρτηριοσκλήρυνση,  
υπέρταση και ΧΝΝ: στενώσεις νεφρικών αγγείων  
και δυσπραγία στη δυνατότητα αγγειοδιαστολής



## Νορμοτασική οξεία νεφρική βλάβη

J. Gary Abuelo, NEJM, 2007





# Εύλογα ερωτήματα που προκύπτουν για τη μετάβαση από την ΠΑ στην ΟΣΒ

- Πότε το προνεφρικό - λειτουργικό στάδιο γίνεται δομική βλάβη;
- “Πόση” νεφρική βλάβη “χρειάζεται” για να εγκατασταθεί ΟΣΒ;
- Το μοντέλο της ΟΣΒ ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις ισχαιμικής ΟΝΒ και πώς αυτό έχει επιβεβαιωθεί;
- Ποιά θα πρέπει να θεωρείται η χρονική διάρκεια σε ώρες, που διαχωρίζει την ΠΑ από την ΟΣΒ; 24, 48, 56, ή 72 ώρες; Και πώς αυθαίρετα αυτό μπορεί να καθορισθεί;
- Εφόσον μιλάμε για νέκρωση, ποιο ποσοστό νέκρωσης χρειάζεται στη βιοψία για να χαρακτηρίσουμε την ΟΣΒ ως ΟΣΝ;

# Εύλογα ερωτήματα που προκύπτουν για τη μετάβαση από την ΠΑ στην ΟΣΒ

- Πότε το προνεφρικό - λειτουργικό στάδιο γίνεται δομική βλάβη;
- “Πόση” νεφρική βλάβη “χρειάζεται” για να εγκατασταθεί ΟΣΒ;
- Το μοντέλο της ΟΣΒ ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις ισχαιμικής ΟΝΒ και πώς αυτό έχει επιβεβαιωθεί;
- Ποιά θα πρέπει να θεωρείται η κριτική διάρκεια σε ώρες, που διαχωρίζει την ΠΑ από την ΟΣΒ; 24, 48, 56, ή 72 ώρες; Και πώς αυθαίρετα αυτό μπορεί να καθοριστεί;
- Εφόσον μιλάμε για νέκρωση, ποιο ποσοστό νέκρωσης χρειάζεται στη βιοψία για να χαρακτηρίσουμε την ΟΣΒ ως ΟΣΝ;

**Από το εργαστήριο και τις πειραματικές μελέτες...**



**...στην “ανθρώπινη” πραγματικότητα**

**Απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας**



**Χορήγηση νεφροτοξικών ουσιών**

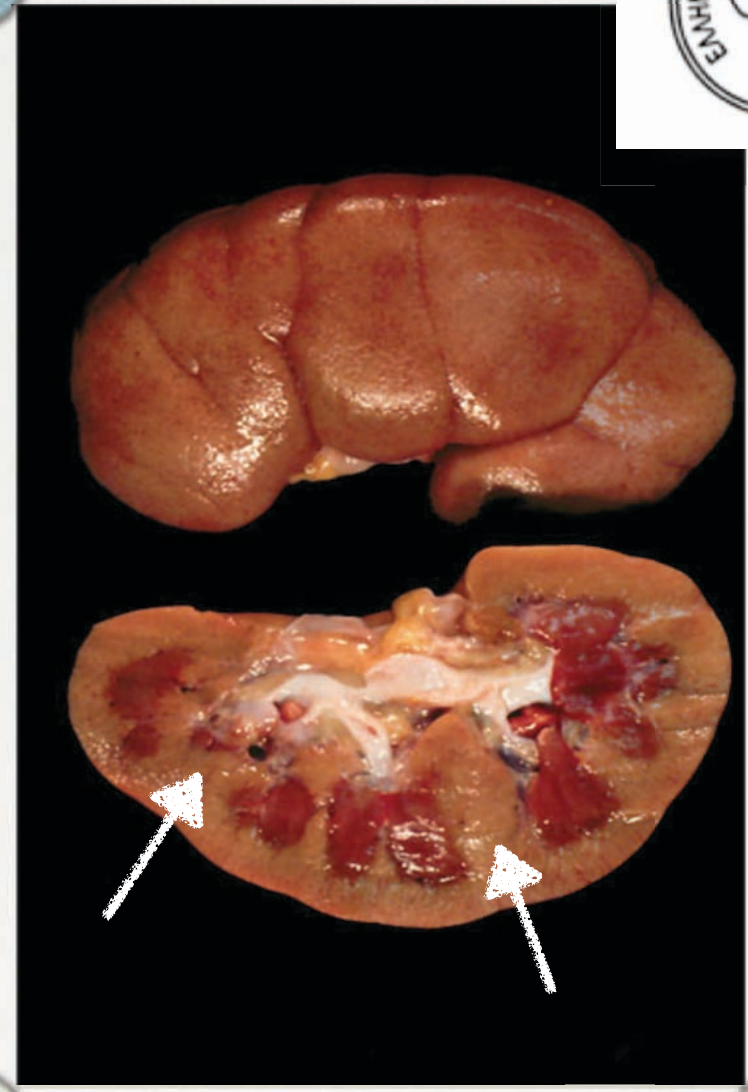
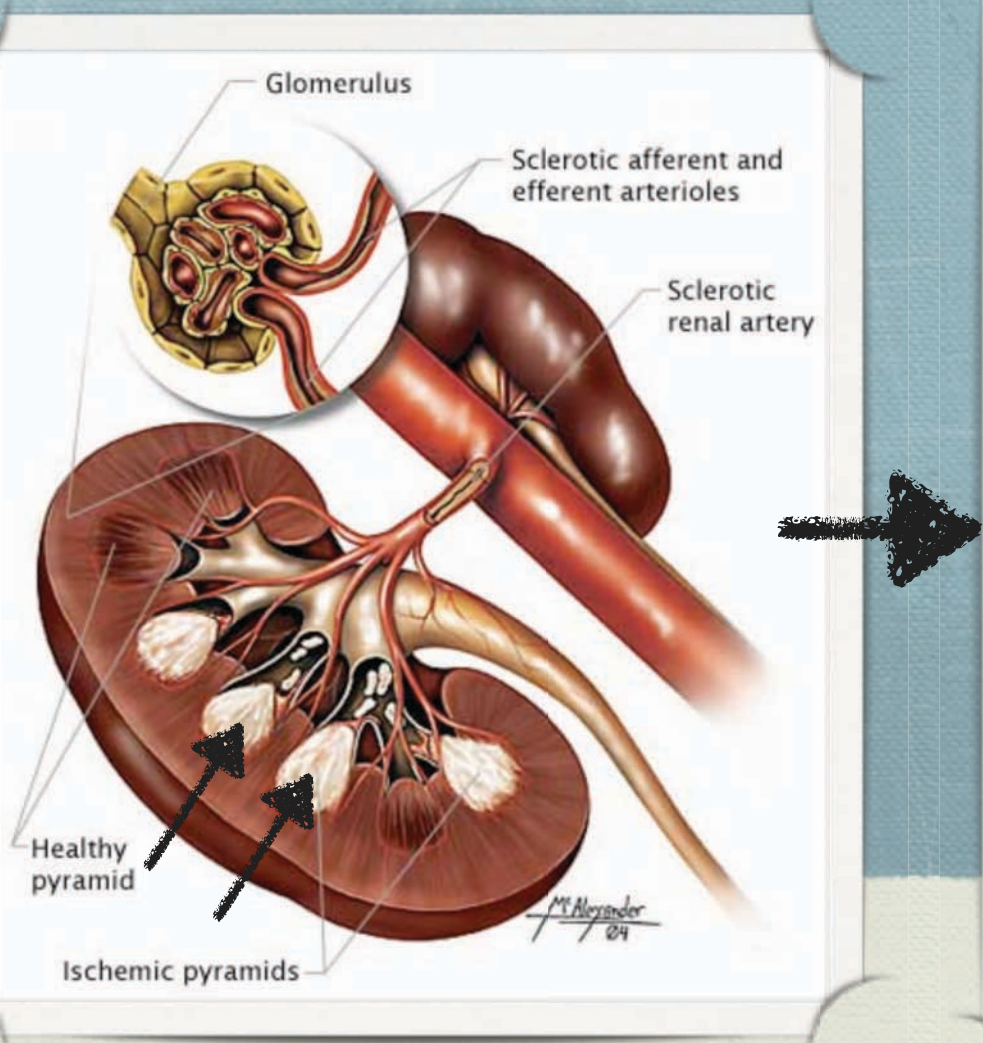


**Εκτεταμένη σωληναριακή νέκρωση**

 Το παθολογικό...

...οι κλασικές γνώσεις





# Ίσχαιμος νεφρός



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

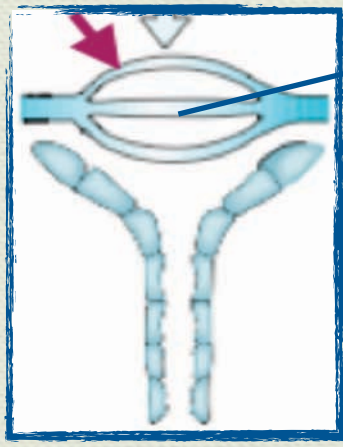
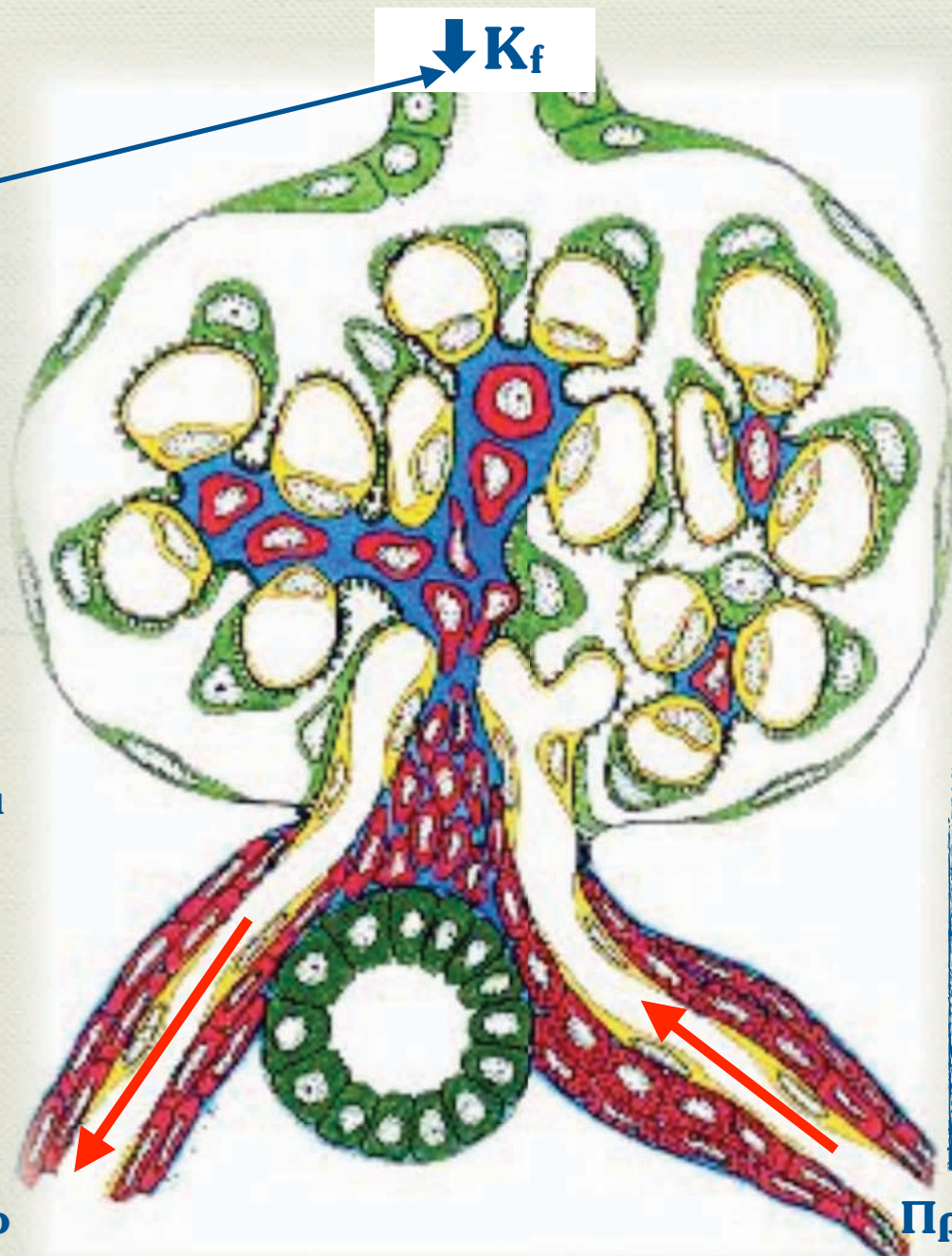
## Αιμοδυναμικό σκέλος

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

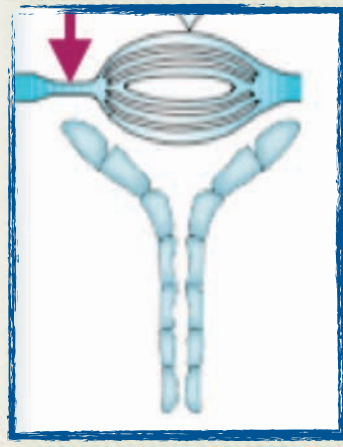
“**vasomotor nephropathy**”

## 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)
- Σωληναριακή απόφραξη



Μεσαγγειακά κύτταρα



Απαγωγό αρτηριόλιο

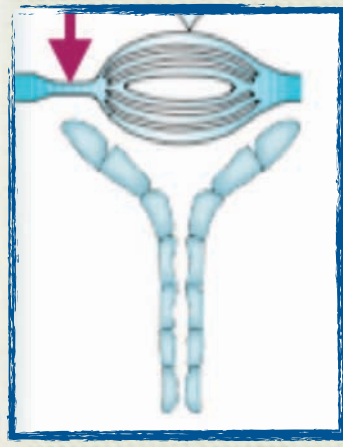
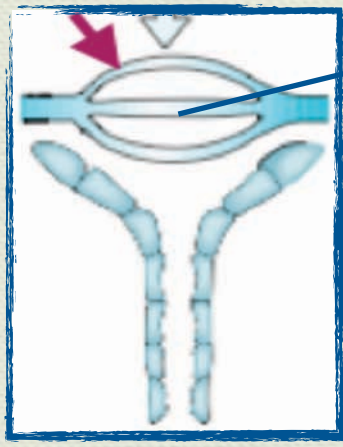
Προσαγωγό αρτηριόλιο

# Προσαγωγό αρτηριόλιο και μεσάγγειο



↓  $K_f$

Συστολή μεσαγγείου



Μεσαγγειακά κύτταρα

Απαγωγό αρτηριόλιο

Προσαγωγό αρτηριόλιο

# Προσαγωγό αρτηριόλιο και μεσάγγειο





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

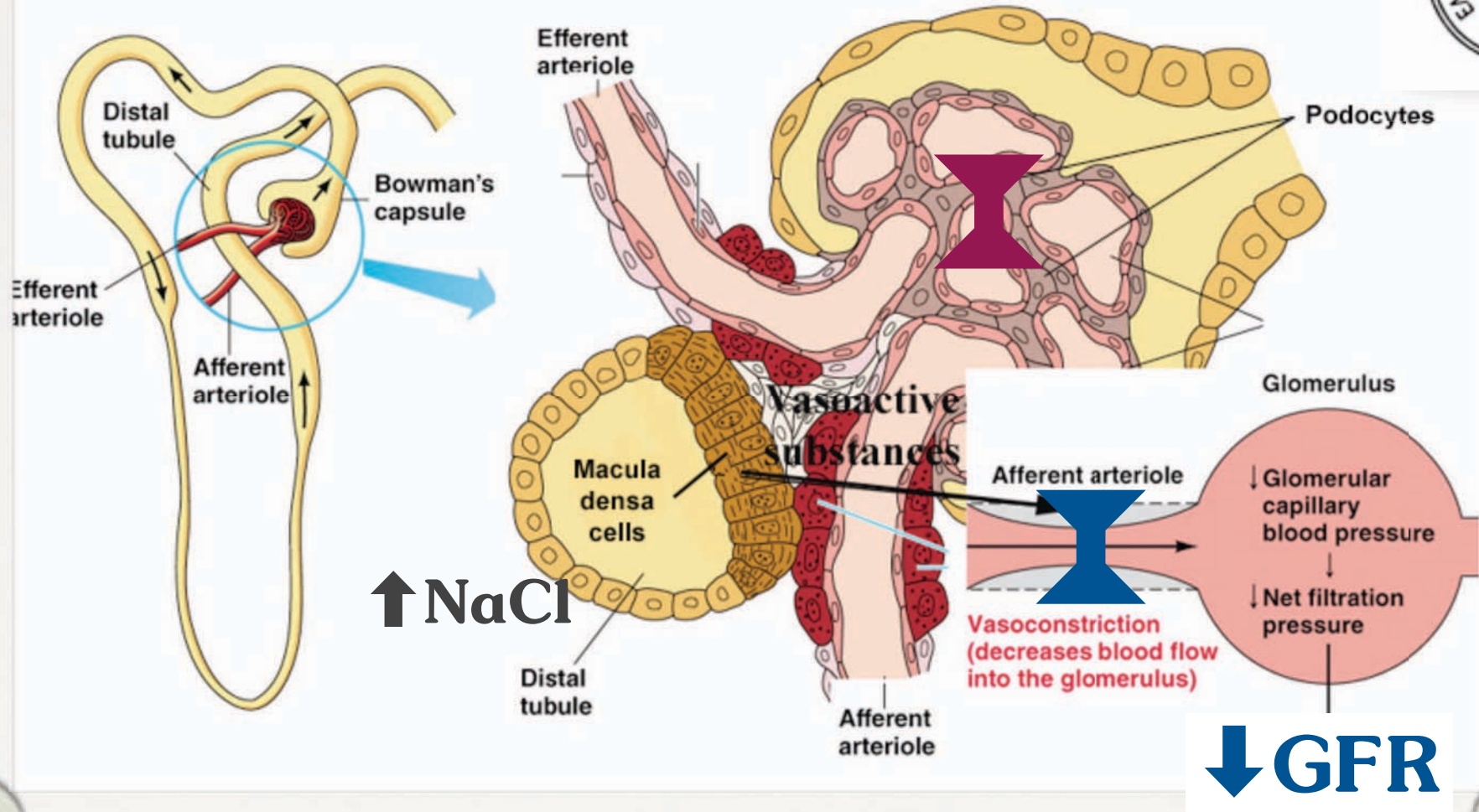
## Αιμοδυναμικό σκέλος

- 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, ενεργοποίηση του μηχανισμού σωληναριοσπειραματικής ισορροπίας (TGF)
- Διαφυγή του διηθήματος στο διάμεσο χώρο (backleak of filtrate)
- Σωληναριακή απόφραξη

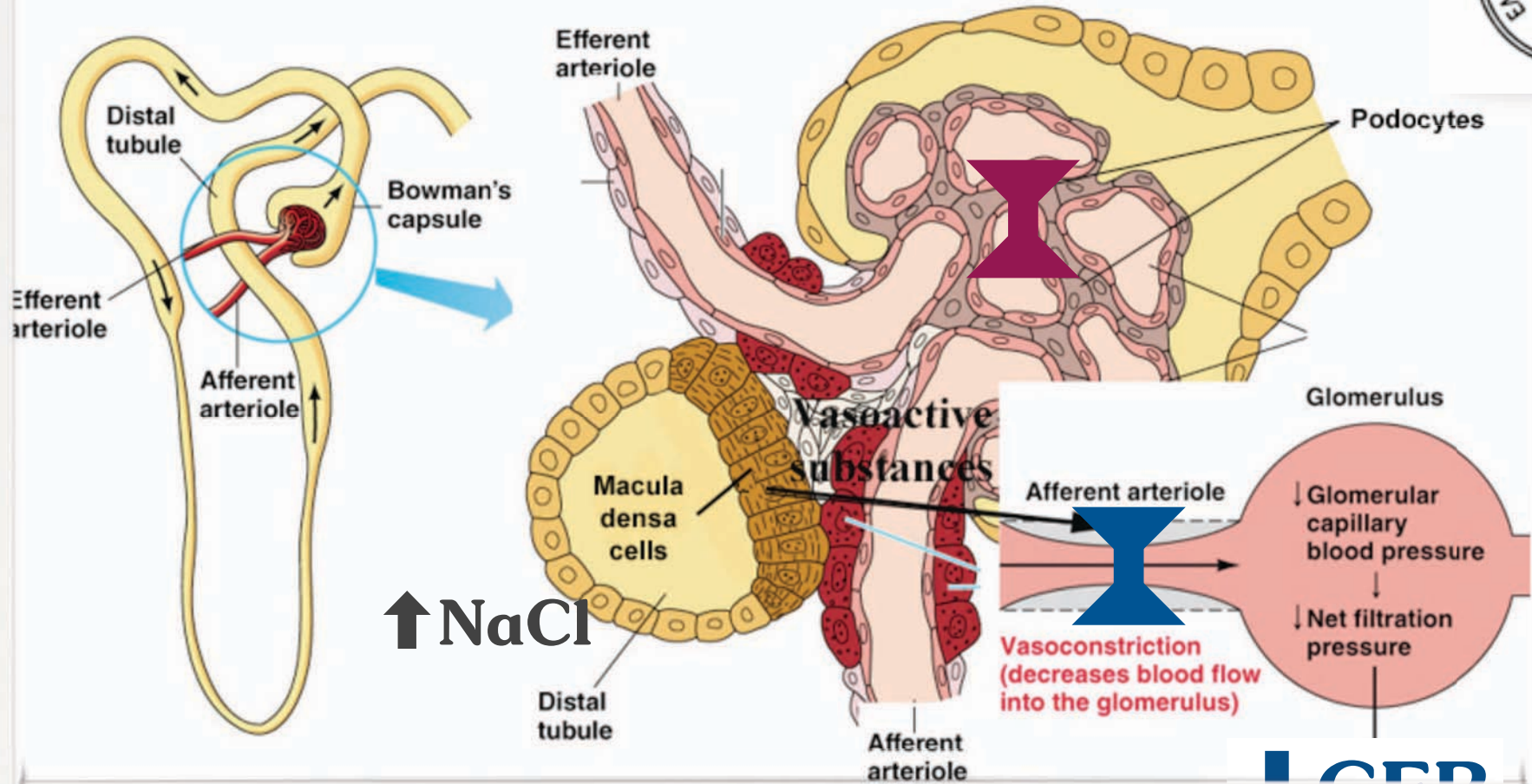
## Juxtamedullary Apparatus



## Σωληναριοσπειραματική ισορροπία (TGF):

- Μεταβολές της GFR αναγνωρίζονται από το νεφρικό σωληνάριο το οποίο στέλνει feedback μηνύματα στο σπείραμα ξεκινώντας μια σειρά γεγονότων που τελικά αναπροσαρμόζει τη GFR στα επιθυμητά επίπεδα

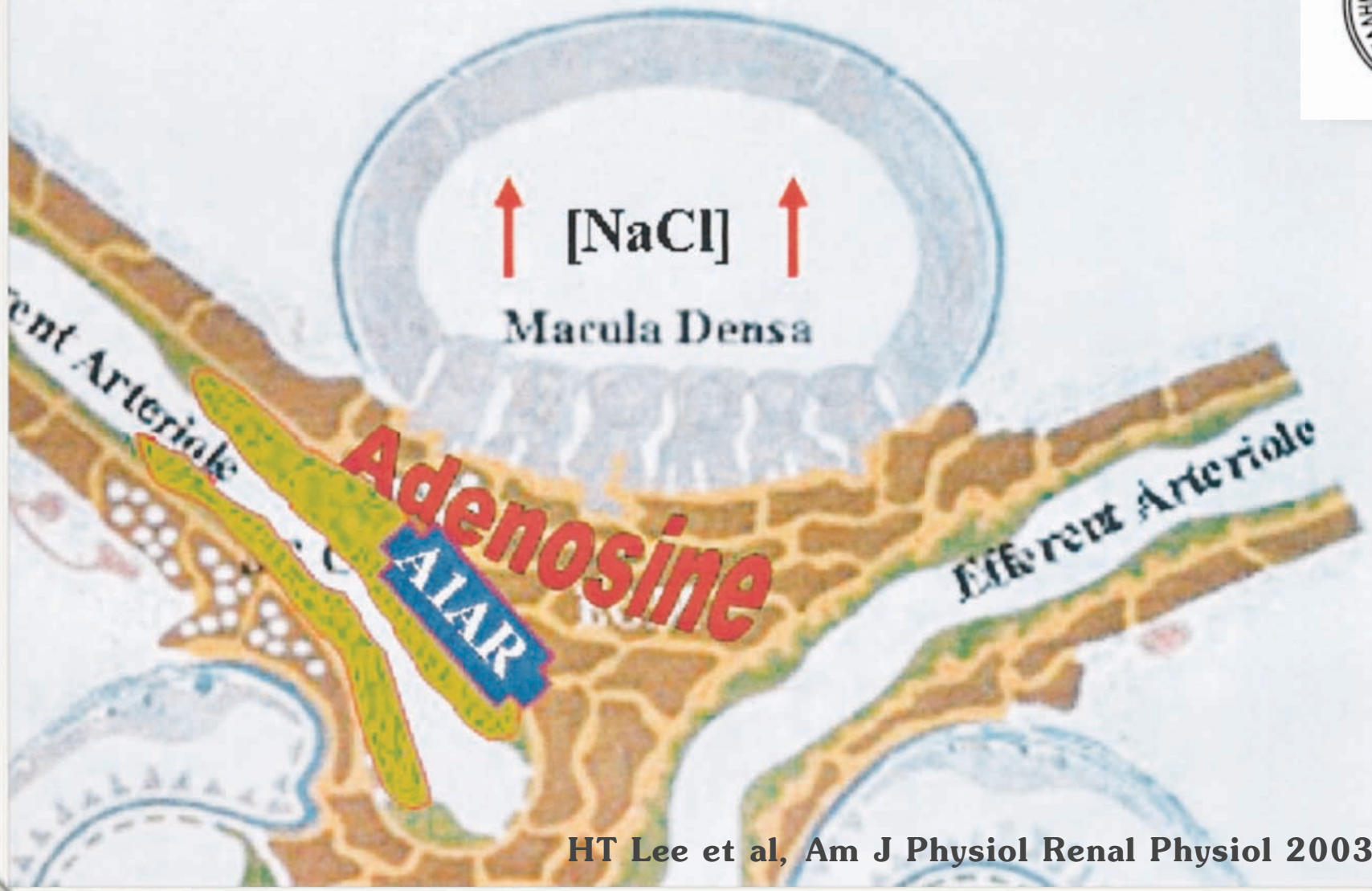
## Juxtamedullary Apparatus



Ευεργετικός μηχανισμός ως προς την ενεργειακή οικονομία (άσκοπη κατανάλωση ATP) παρά την εμφανή μείωση του GFR:

**“Acute renal success” (Thurau K, Boylan JW, Am J Med, 1976)**

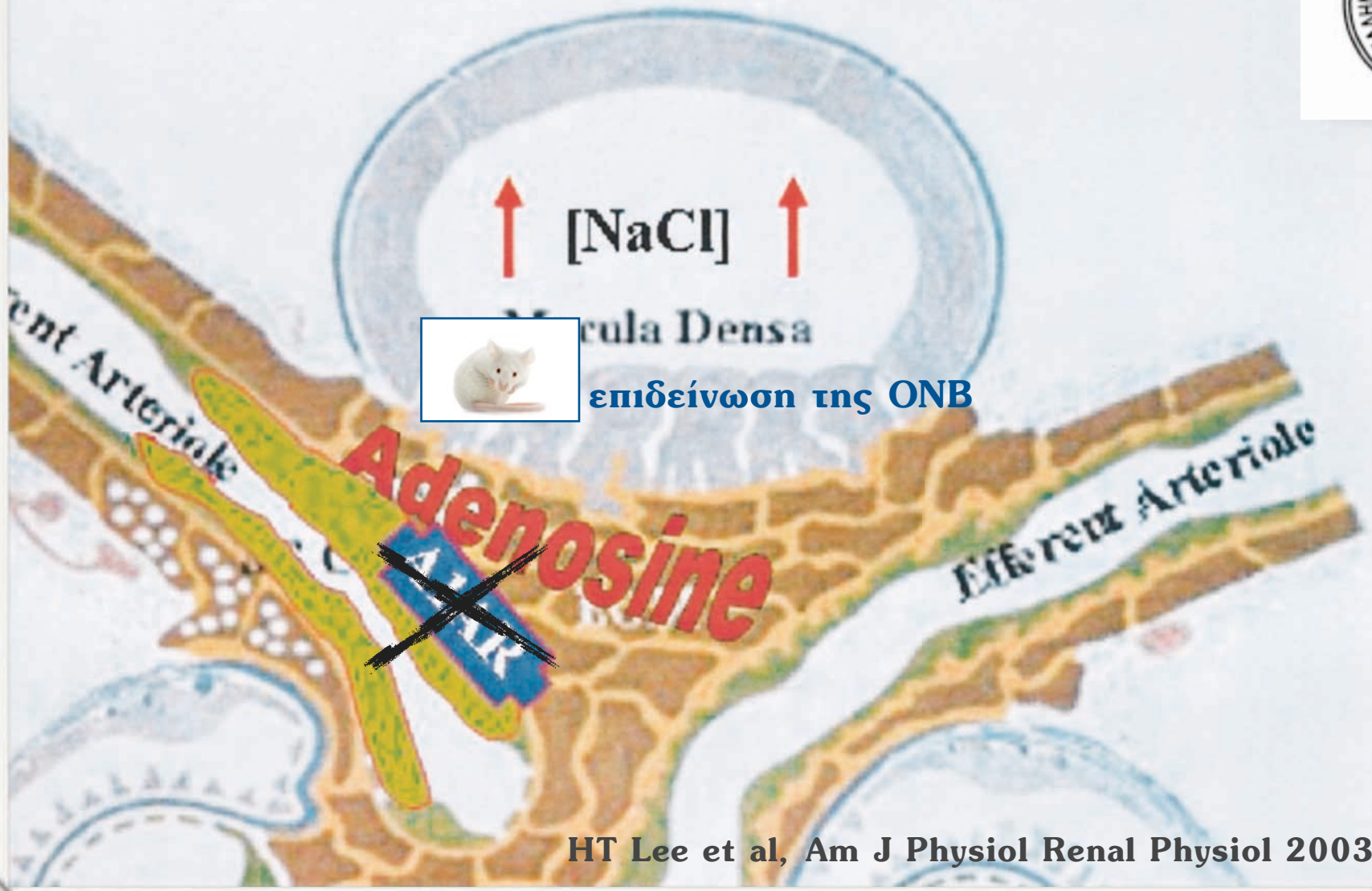
οποίο στέλνει feedback μηνύματα στο σπείραμα ξεκινώντας μια σειρά γεγονότων που τελικά αναπροσαρμόζει τη GFR στα επιθυμητά επίπεδα



Σωληναριακό σκέλος

## Σωληναριοπείραματική ισορροπία (TGF):

J Schnermann, JASN 2003



HT Lee et al, Am J Physiol Renal Physiol 2003

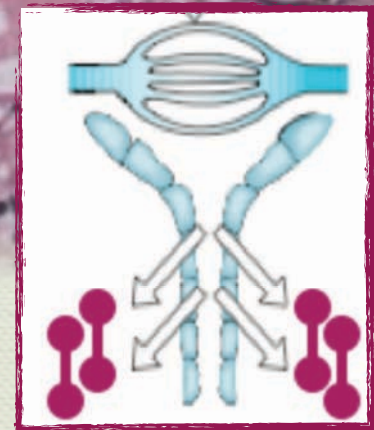
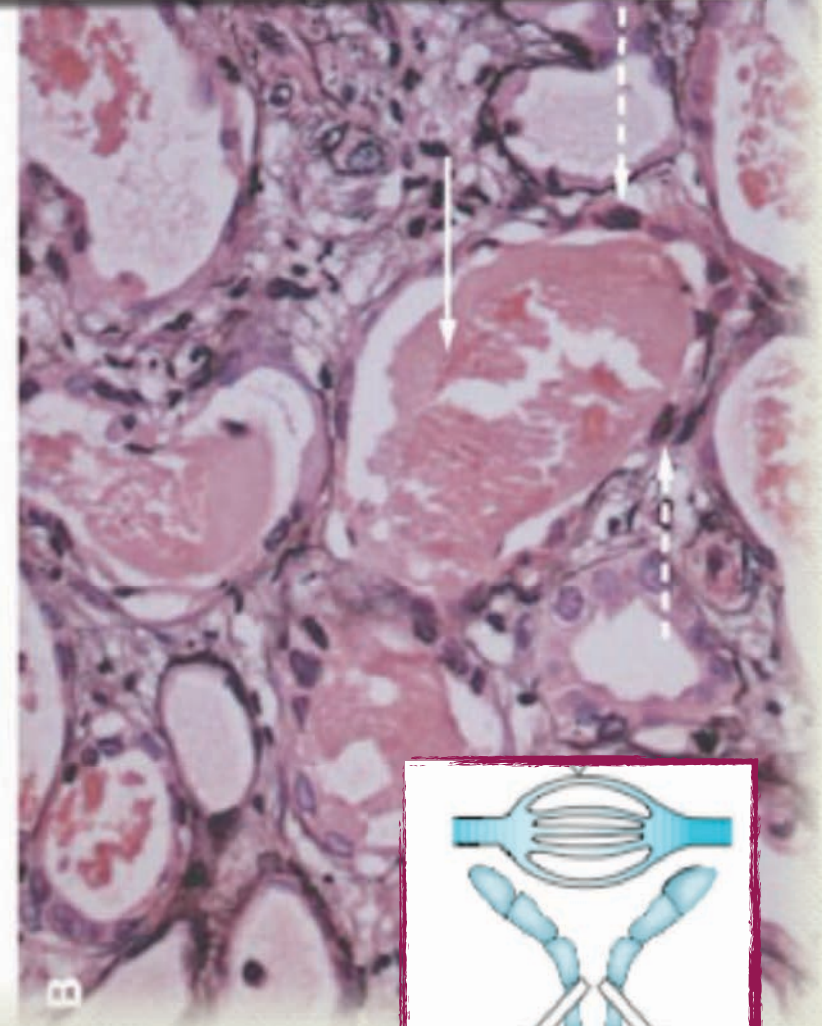
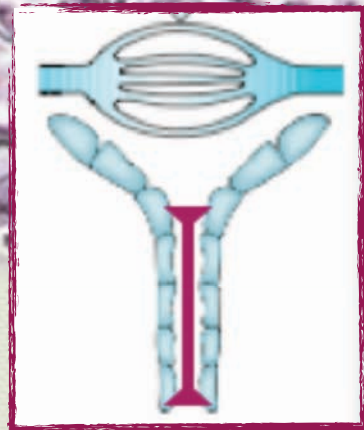
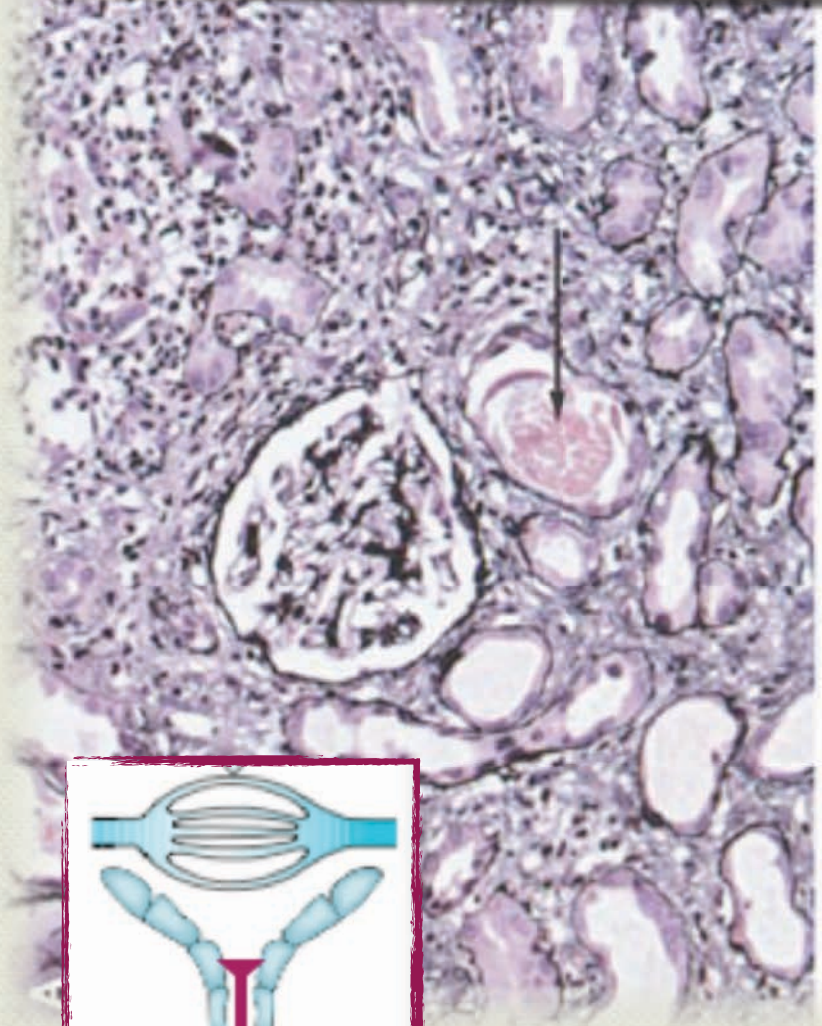
Σωληναριακό σκέλος

# Σωληναριοσπειραματική ισορροπία (TGF):

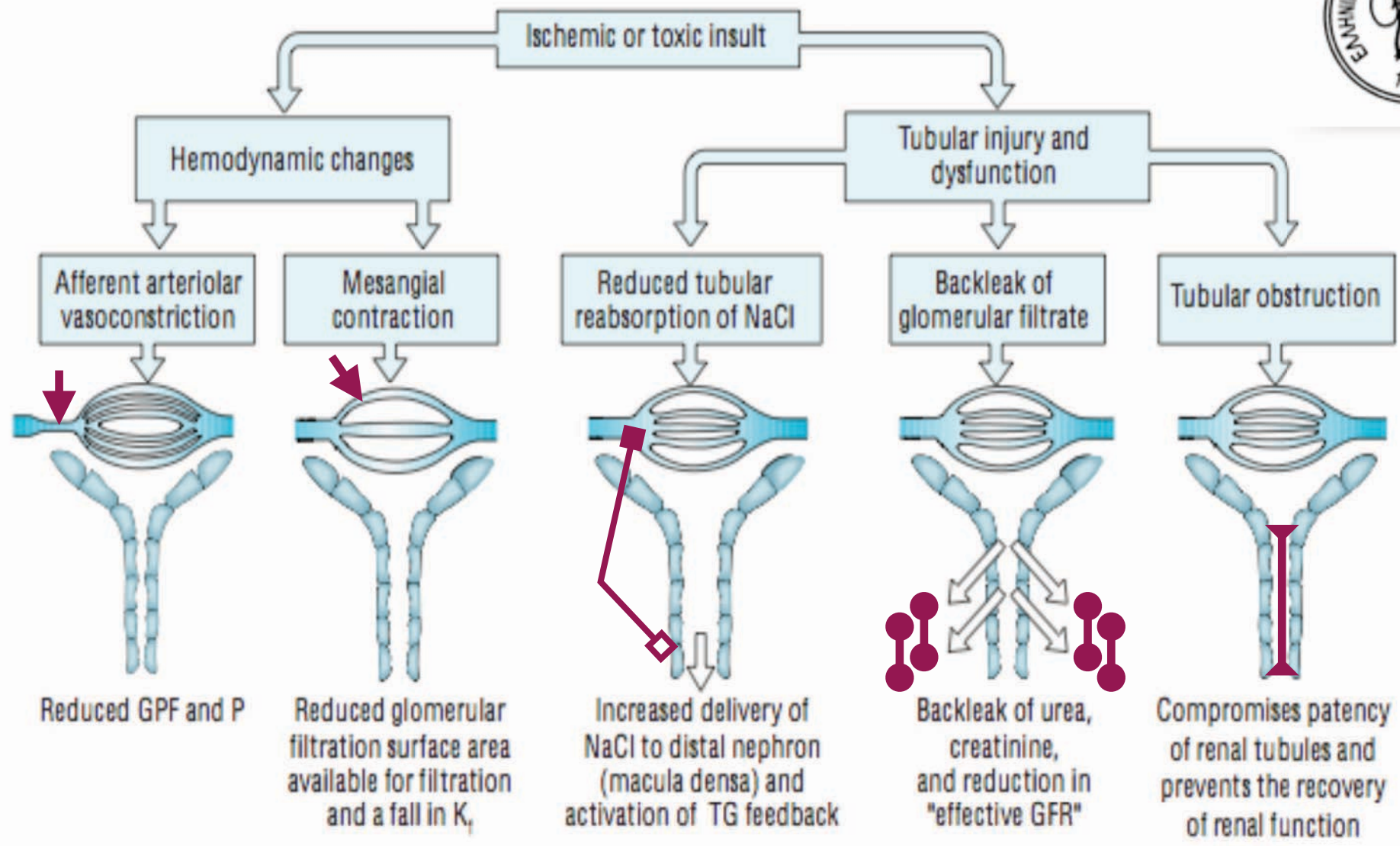
J Schnermann, JASN 2003

# Διαφυγή διαλύματος και σωληναριακή απόφραξη

Σωληναριακό σκέλος



(back leak filtrate)

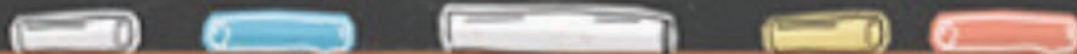


# Τελικό αποτέλεσμα: η μείωση του GFR

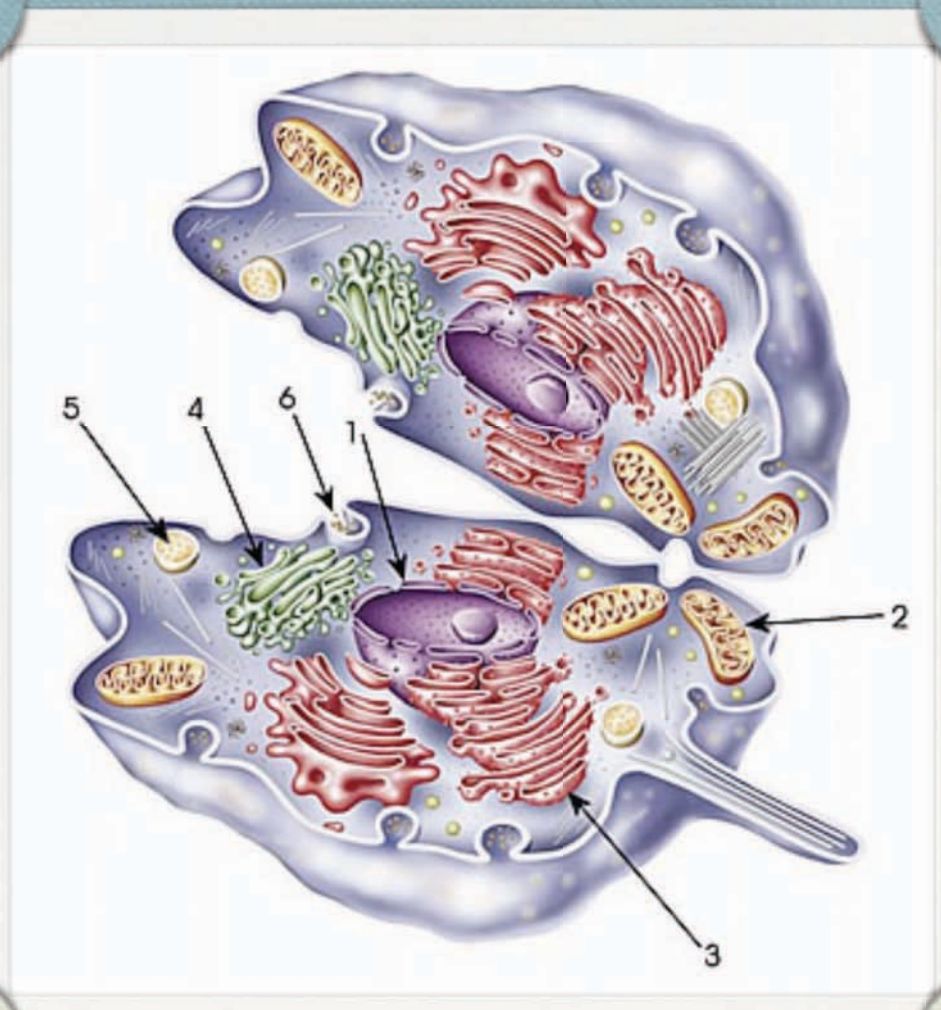
## Το παθολογικό...

- > κυτταρικός μεταβολισμός
- > κυτταρική δομή
- > τύχη του πάσχοντος κυττάρου
- > ενδονεφρική φλεγμονή
- > έκλυση μορίων
- > διηθούντα κύτταρα
- > γονιδιακή έκφραση  
και πολλές άλλες...

## ...οι νεώτερες γνώσεις

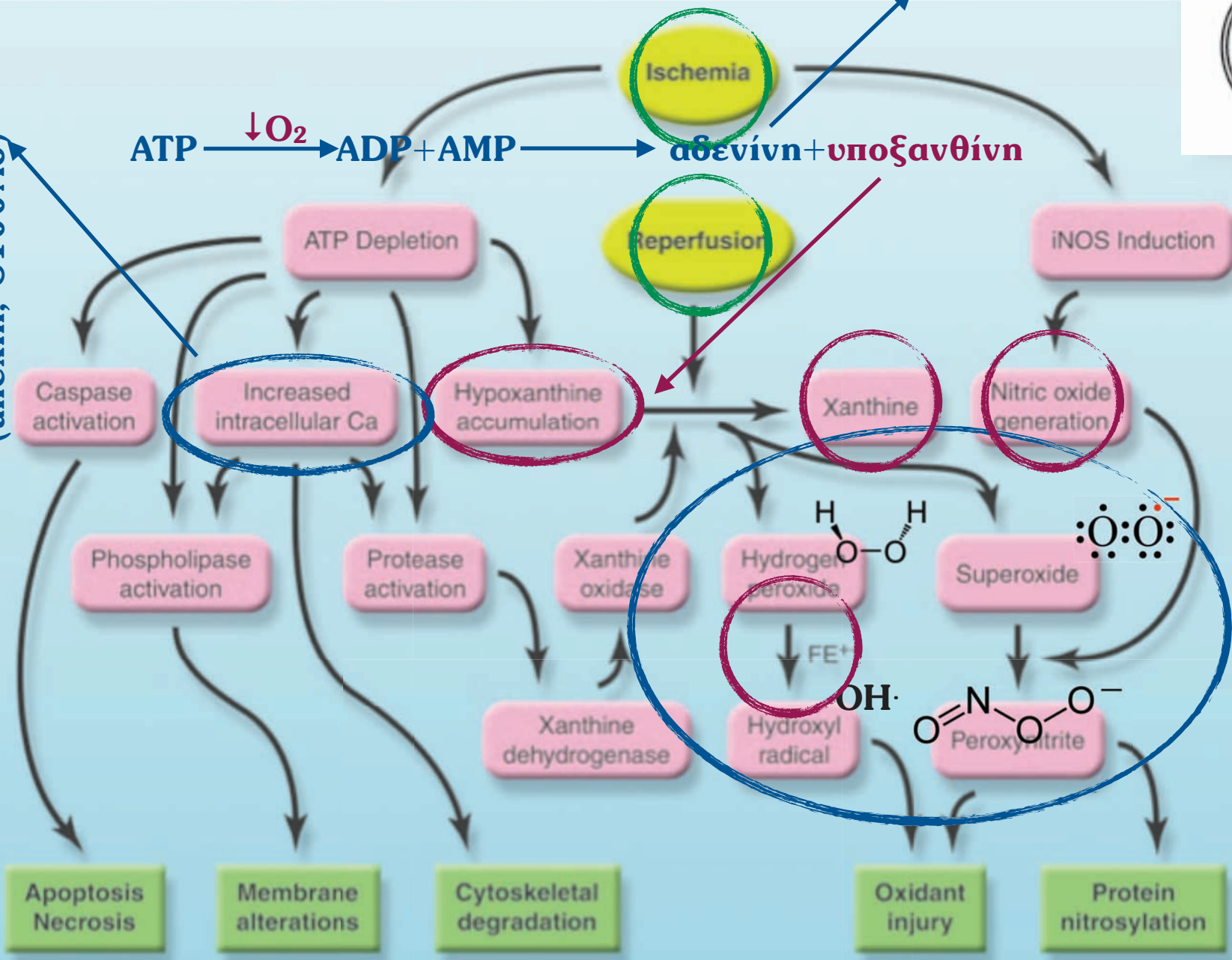
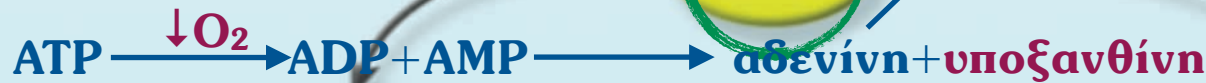






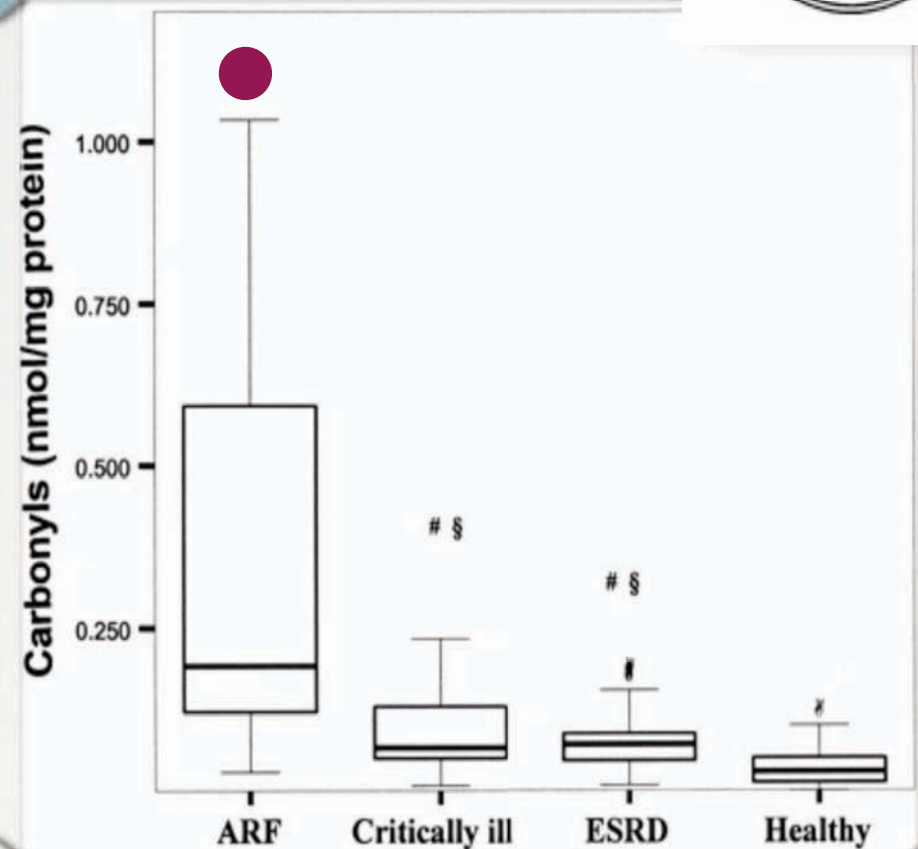
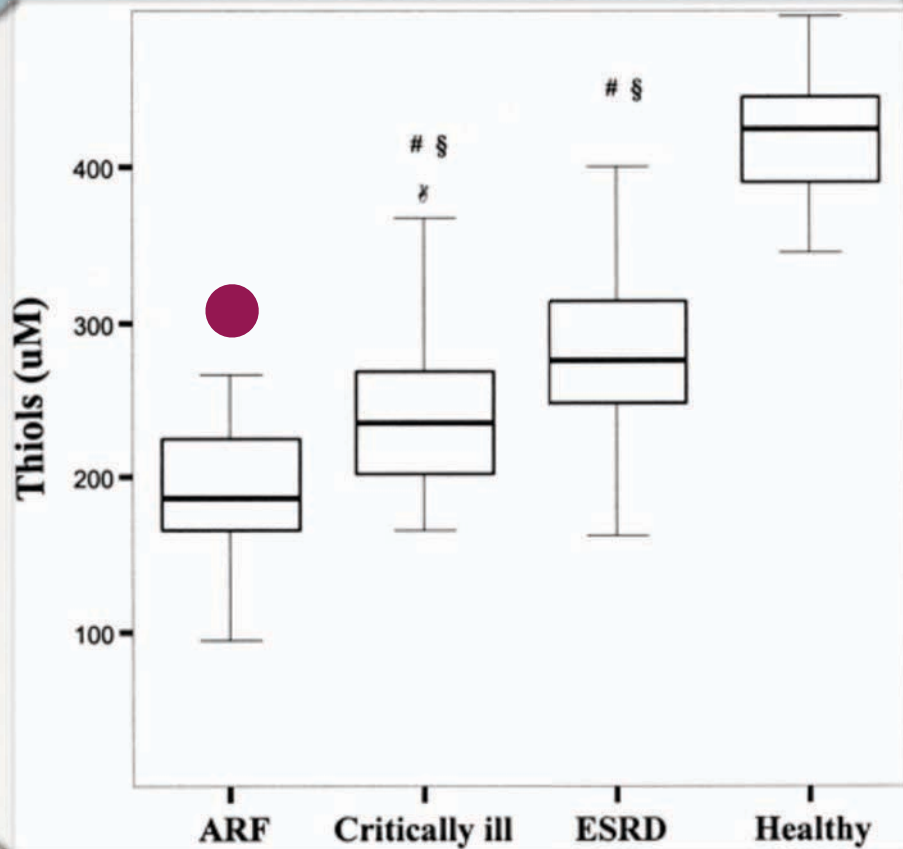
**Τι συμβαίνει σε ενεργειακό επίπεδο του κυττάρου;**

έξω από το κύτταρο



† αποτέλεσμα στην εξέλιξη της ΟΣΒ (anexin, S100A6)

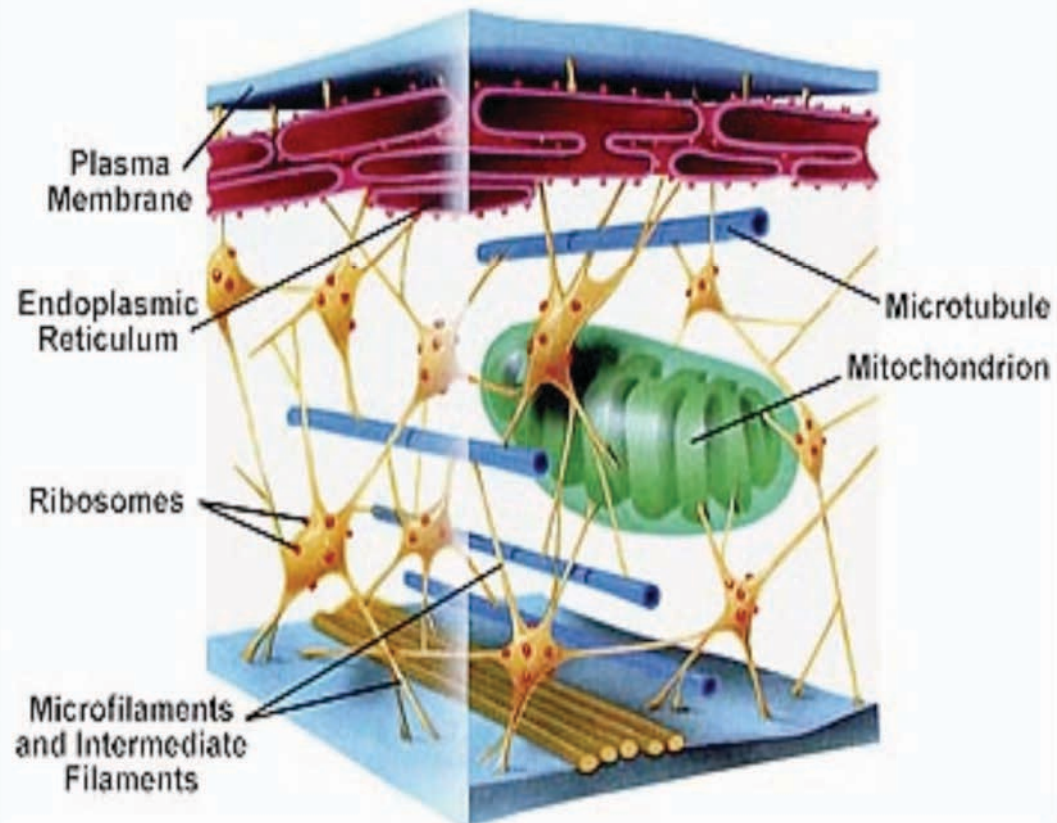
Τι συμβαίνει σε ενεργειακό επίπεδο του κυττάρου;



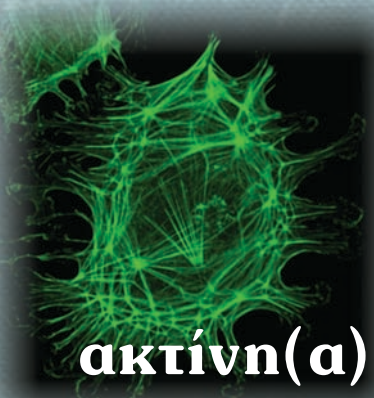
**Oxidative Stress Is Increased in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure**

J Himmelfarb, JASN 2004

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

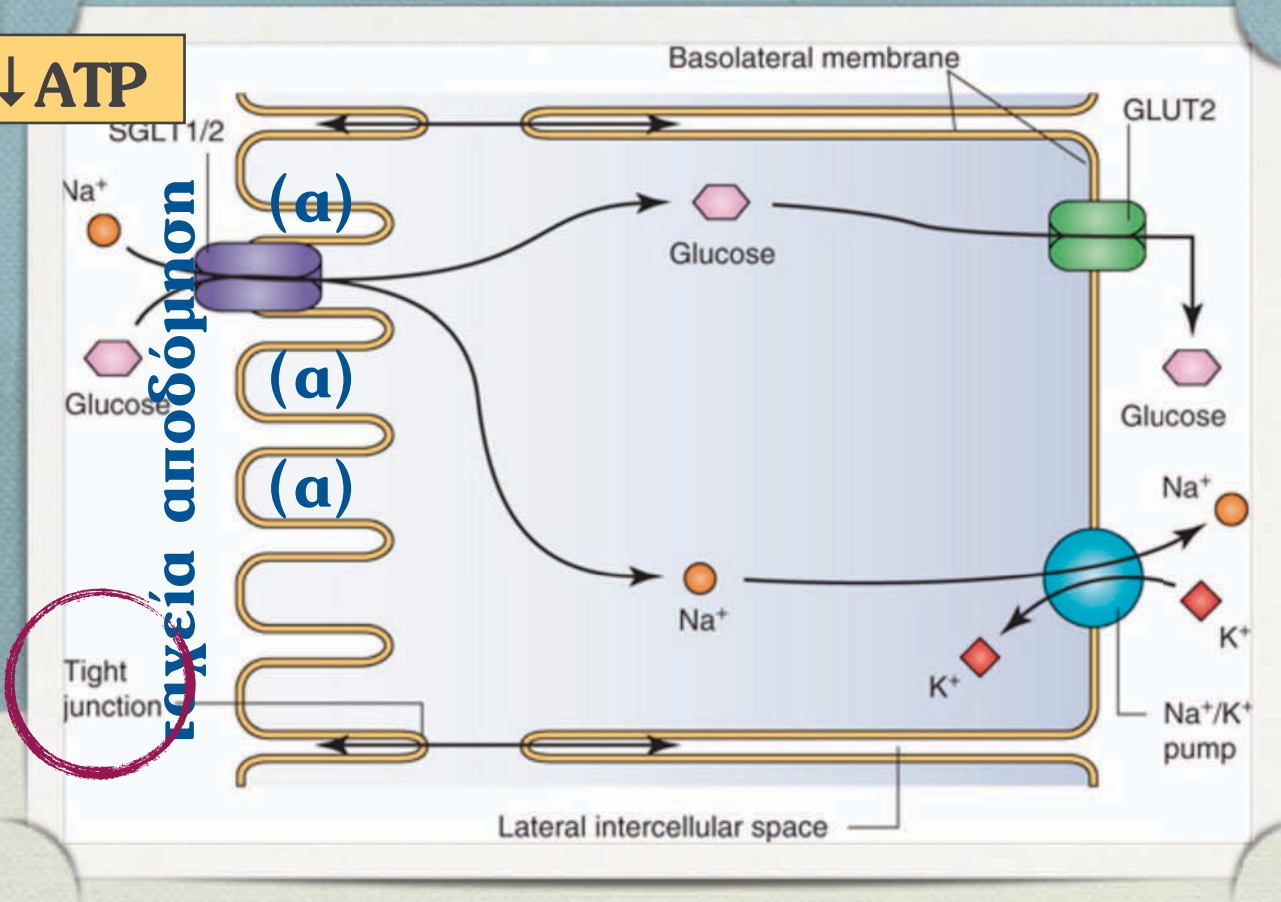


## Μεταβολές στην κυτταρική δομή

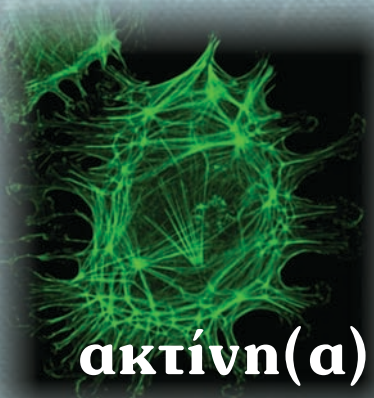


ακτίνη(α)

↓ATP

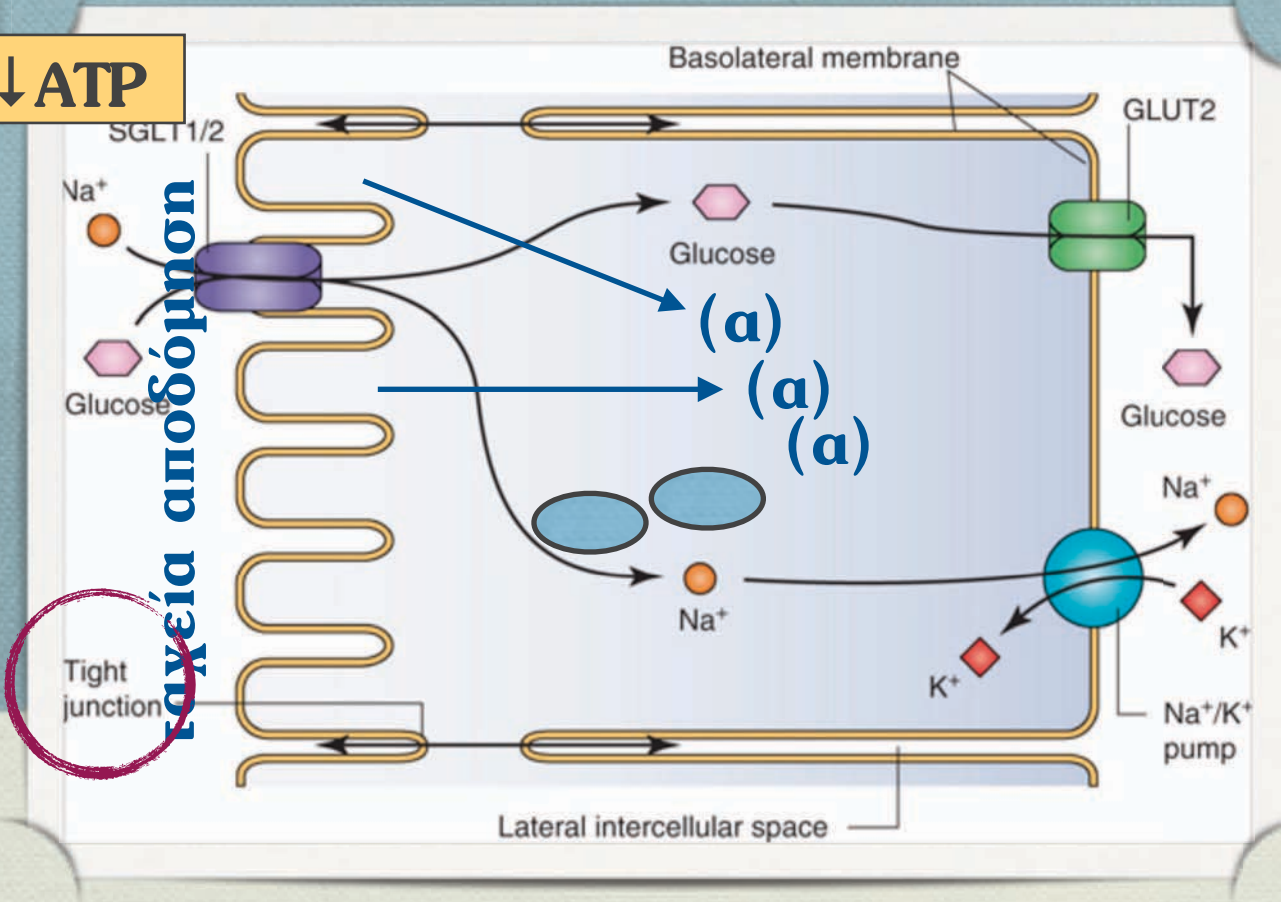


# Επιθηλιακή βλάβη(αυλική επιφάνεια) Ο ρόλος της ακτίνης



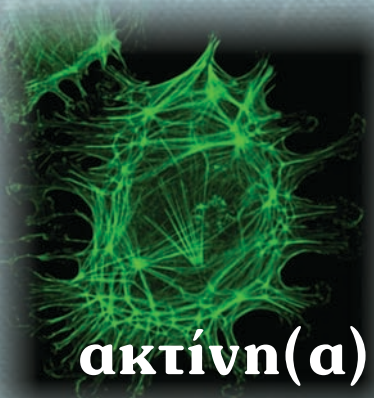
ακτίνη(α)

↓ATP



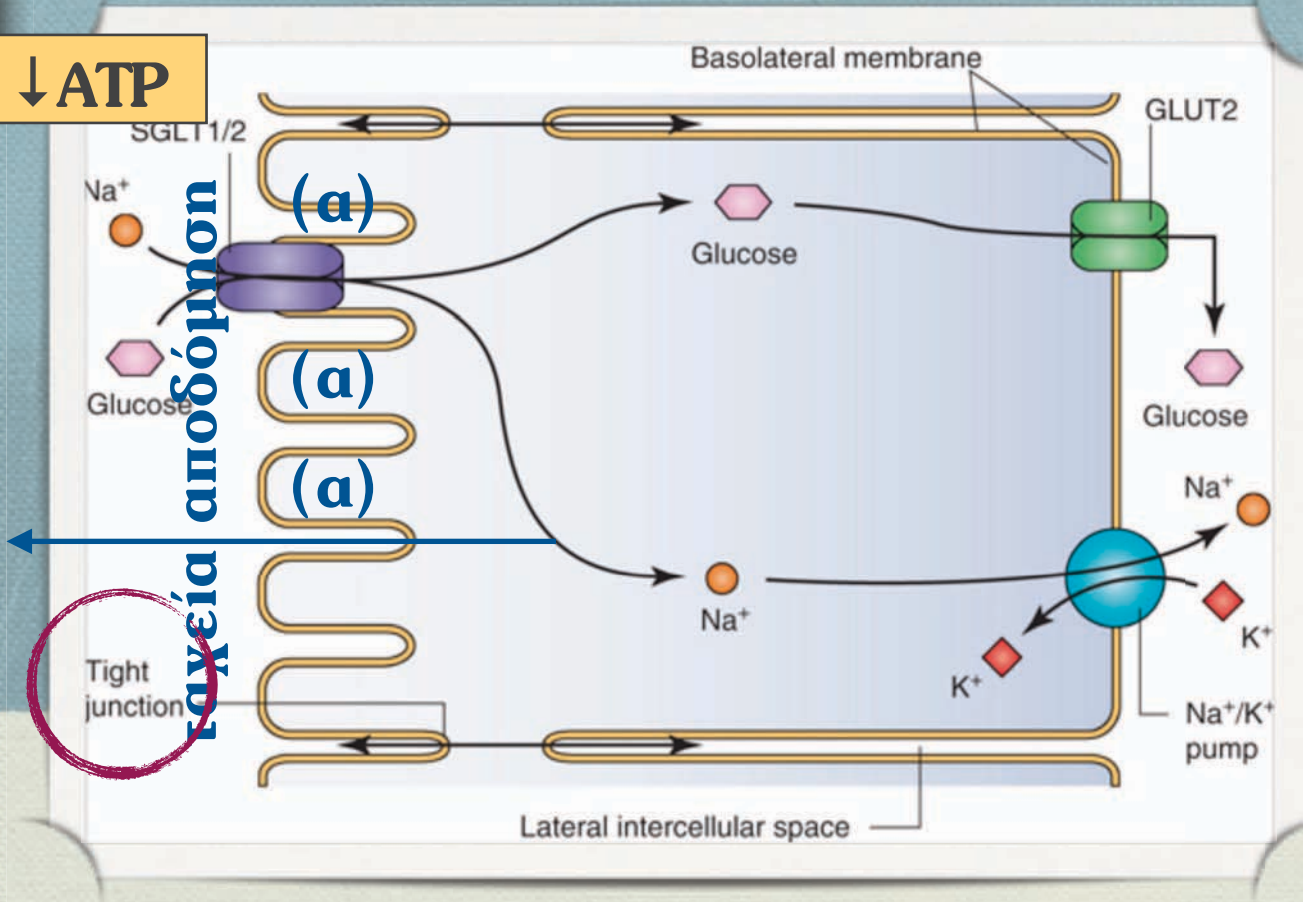
# Επιθηλιακή βλάβη(αυλική επιφάνεια)

## Ο ρόλος της ακτίνης



ακτίνη(α)

↓ATP



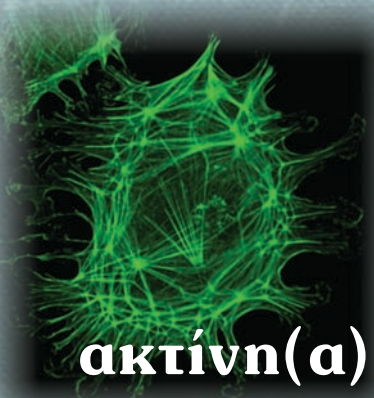
~~ακτίνη + ADF (cofilin)~~

ταχεία αποδόμηση

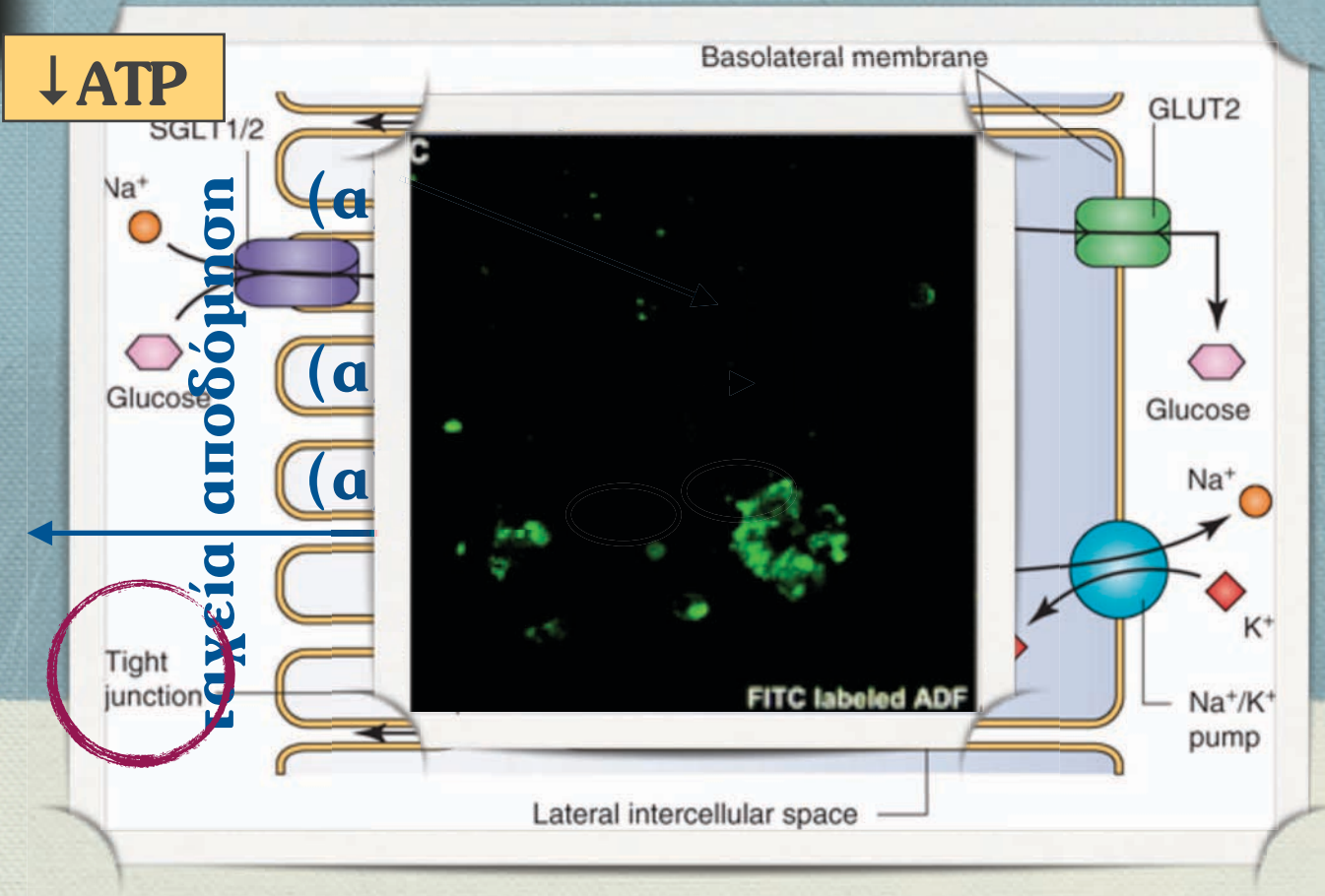
(α)  
(α)  
(α)

# Επιθηλιακή βλάβη (αυλική επιφάνεια)

## Ο ρόλος της ακτίνης



ακτίνη(α)



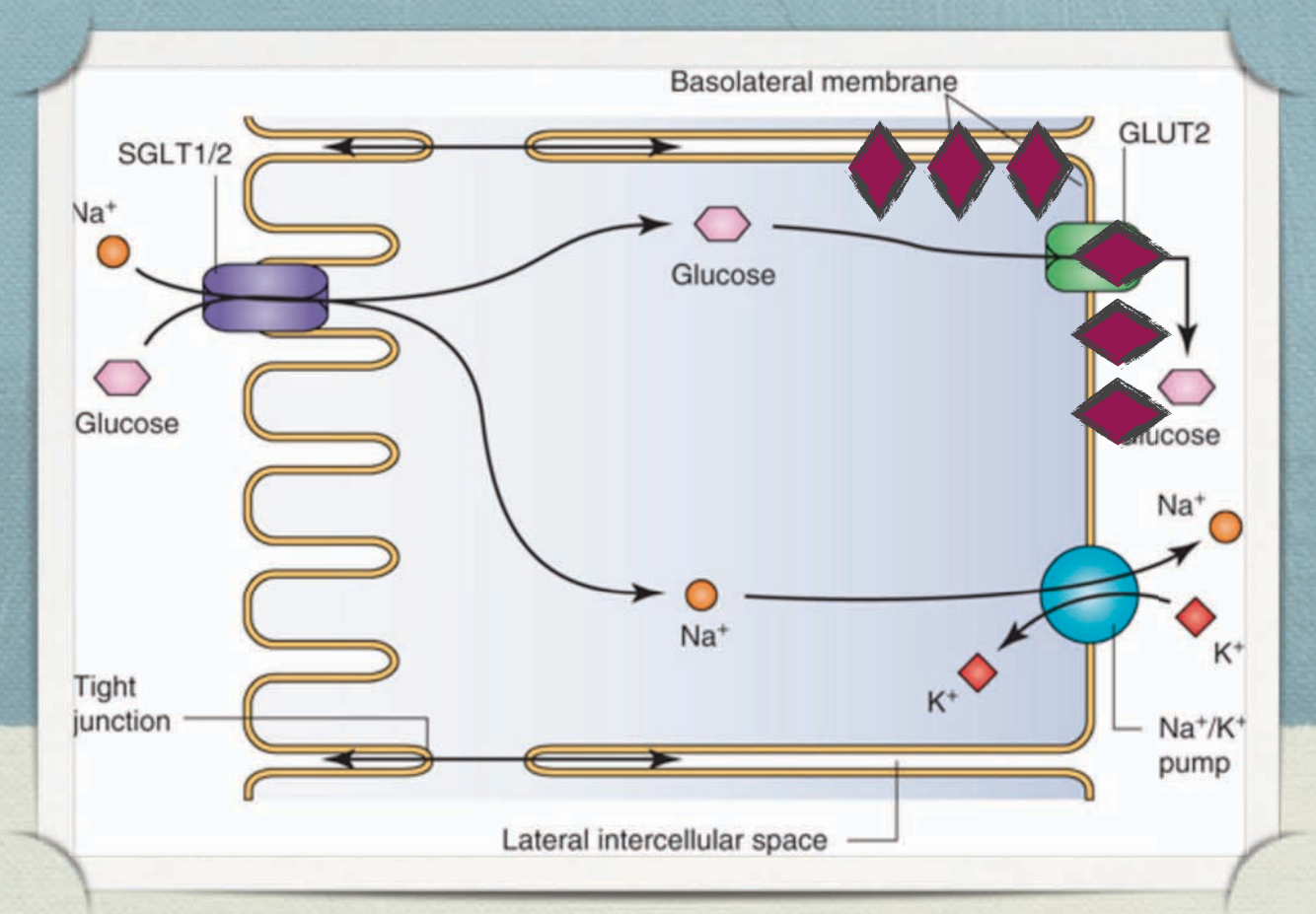
~~ακτίνη + ADF (cofilin)~~

# Επιθηλιακή βλάβη (αυλική επιφάνεια) Ο ρόλος της ακτίνης



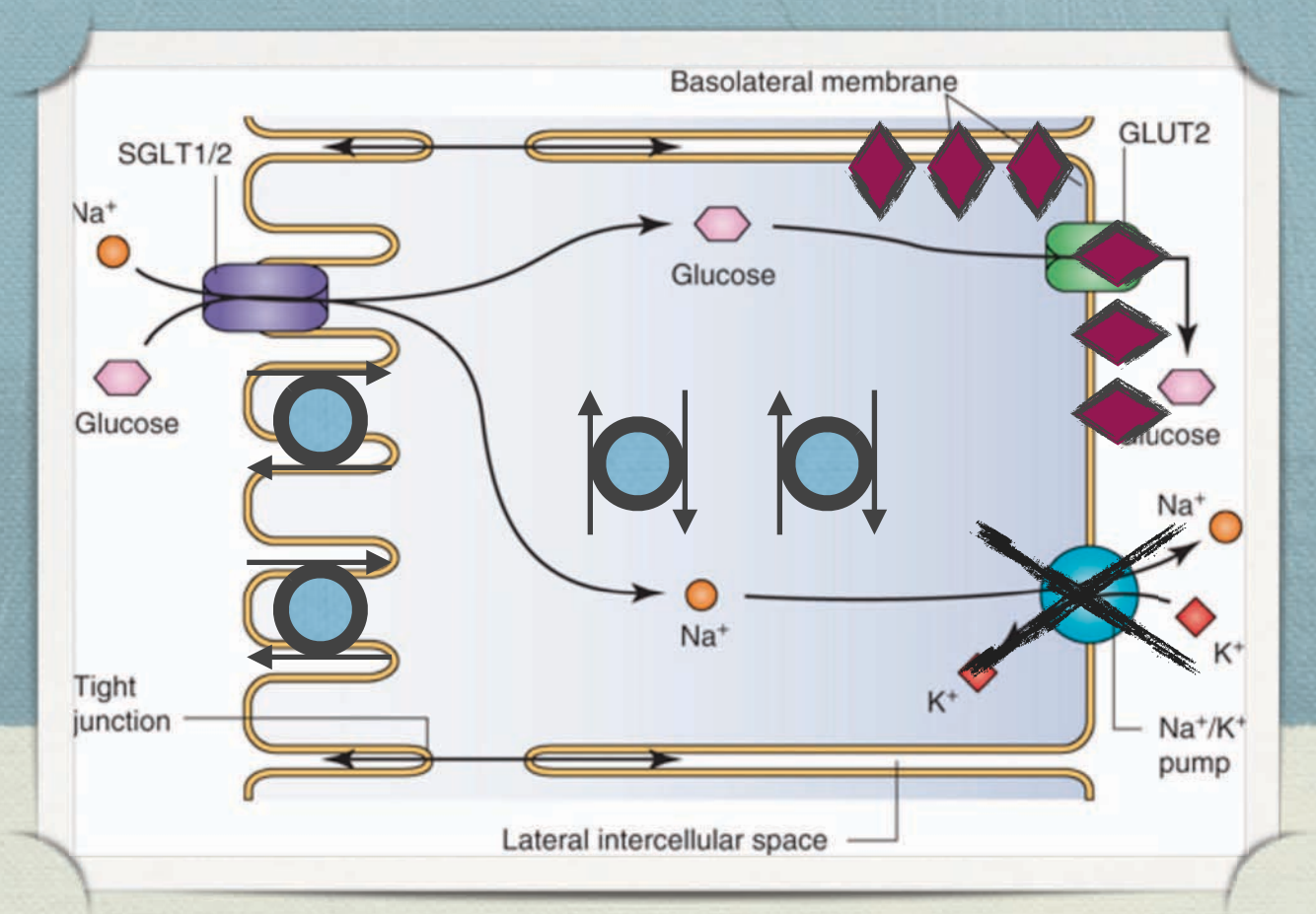
 **Ιντεγκρίνη**

 **Na/K ATPάση**



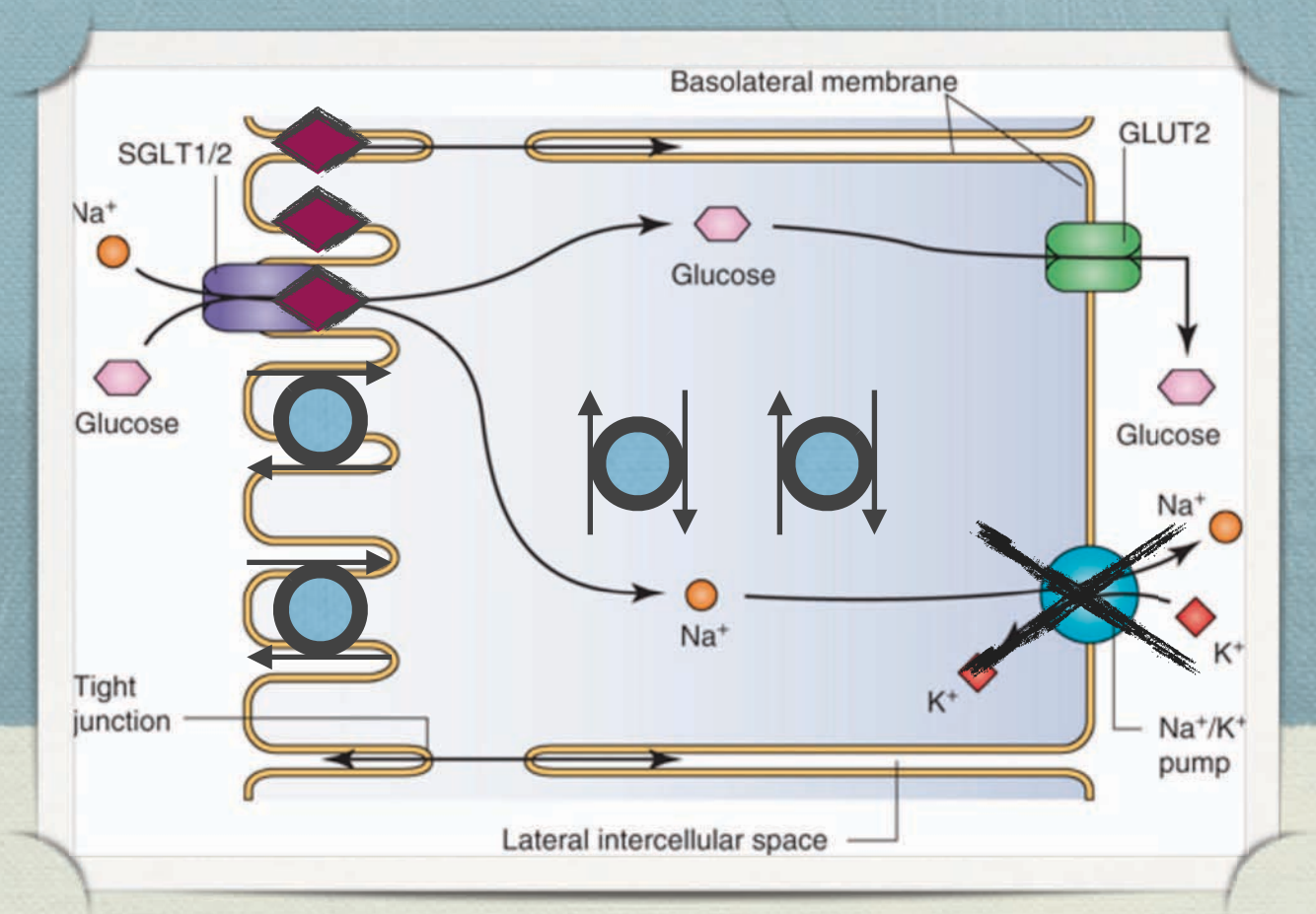
# Επιθηλιακή βλάβη (βασικοπλάγια επιφάνεια)

 **Ιντεγκρίνη**  
 **Na/K ATPάση**

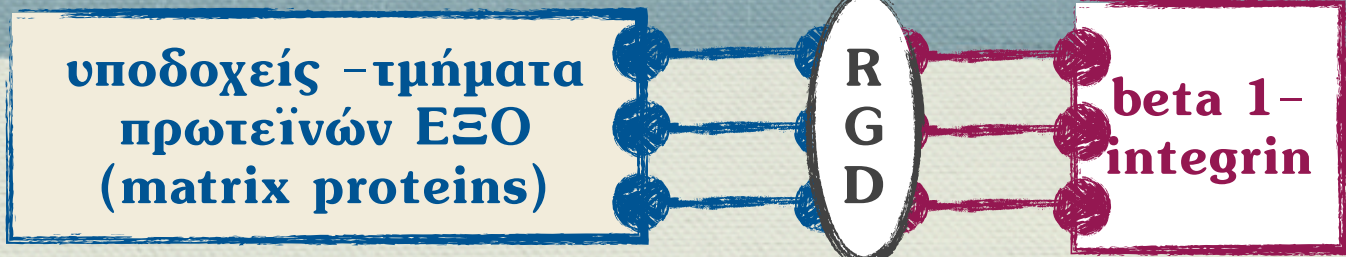
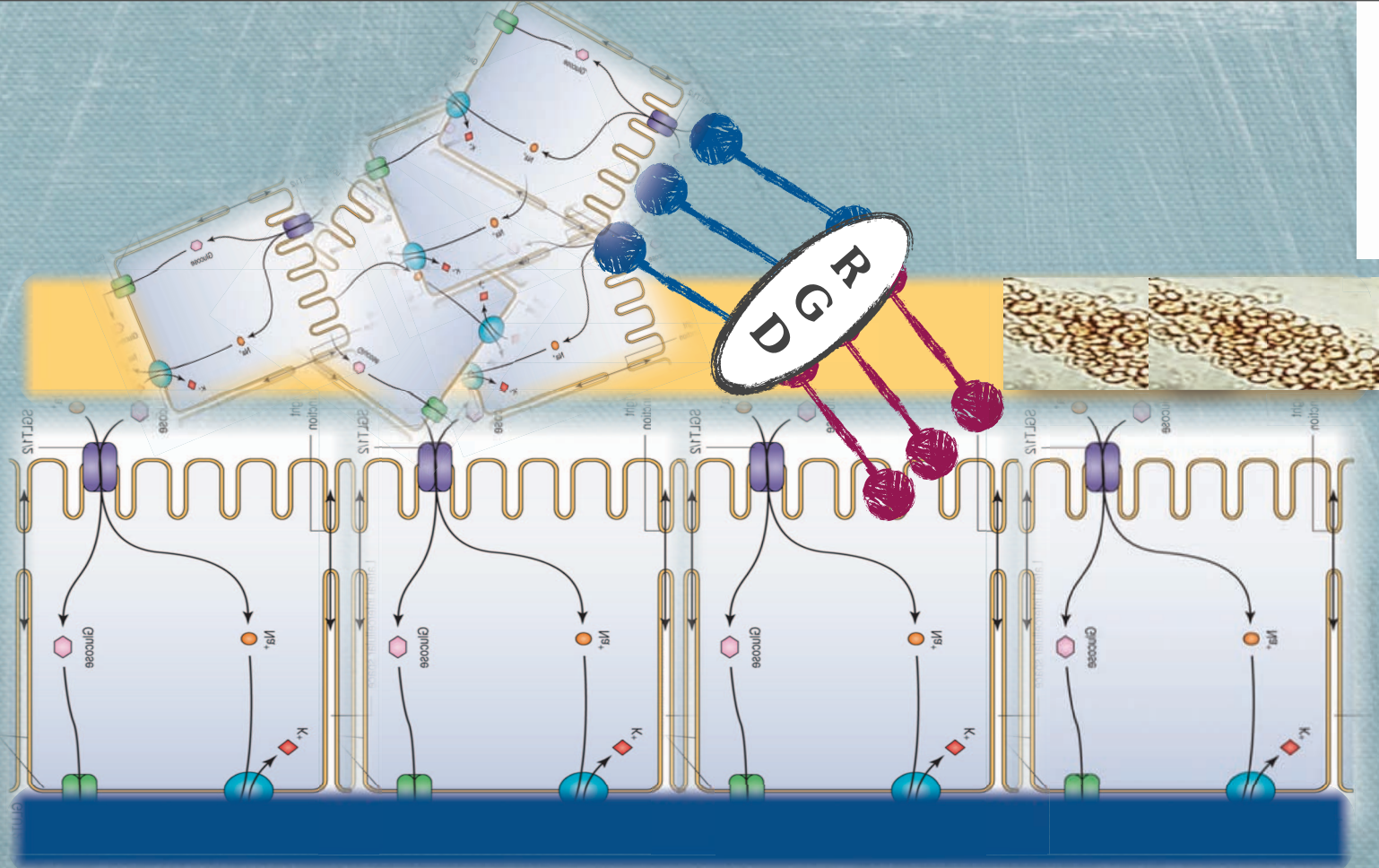


# Επιθηλιακή βλάβη (βασικοπλάγια επιφάνεια)

 **Ιντεγκρίνη**  
 **Na/K ATPάση**



# Επιθηλιακή βλάβη (βασικοπλάγια επιφάνεια)



RGD motif (arginine-glycine-aspartic acid)

# Πώς σχηματίζονται οι κύλινδροι;

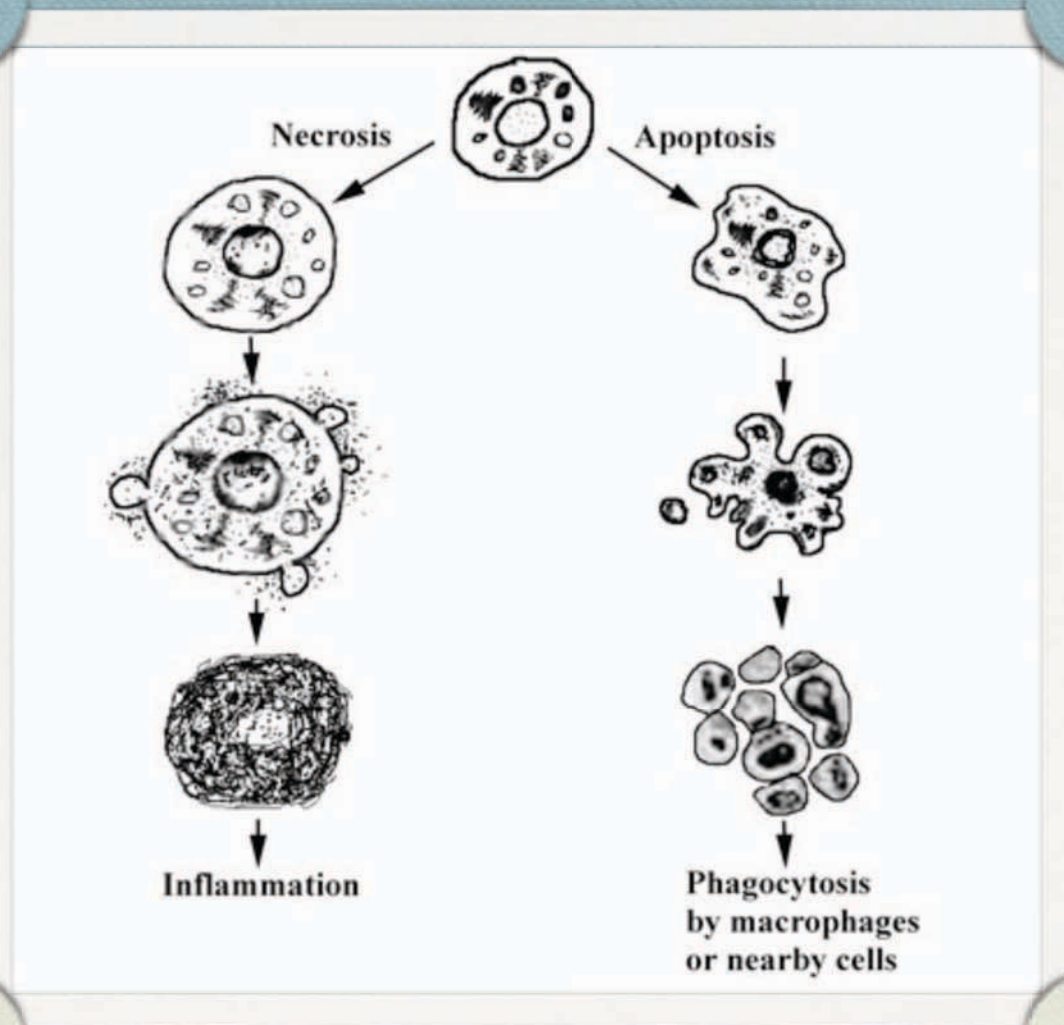


Μελέτες με χειρισμούς “εναντίον” αυτών των σχηματισμών όπως η χορήγηση συνθετικών RGD αναλόγων, ανταγωνιστών των ιντεγκρινών από του στόματος ή μονοκλωνικών Ab έναντι της ενεργής μορφής τους στοχεύουν στη βελτίωση της ΟΣΒ



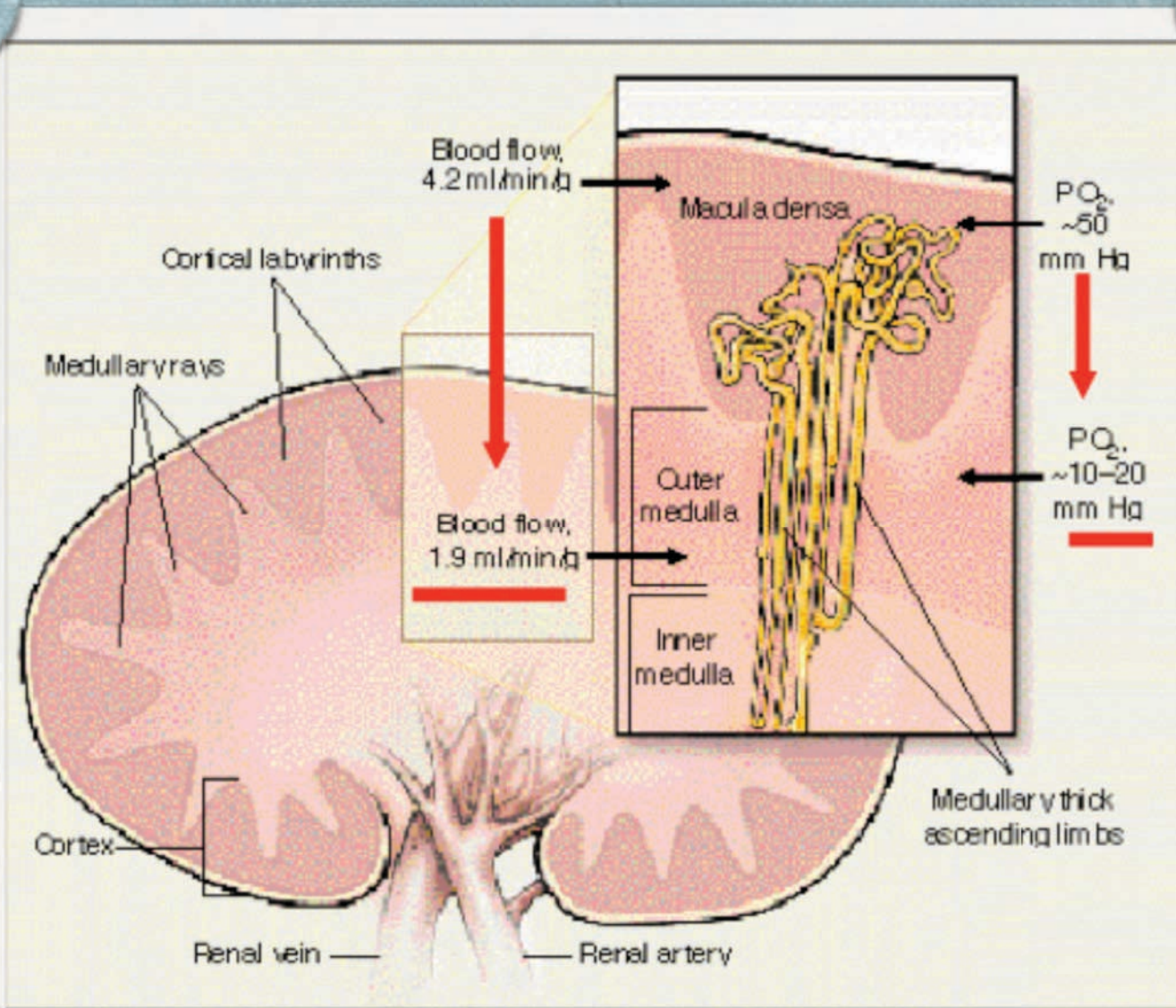
RGD motif (arginine-glycine-aspartic acid)

**Πώς σχηματίζονται οι κύλινδροι;**

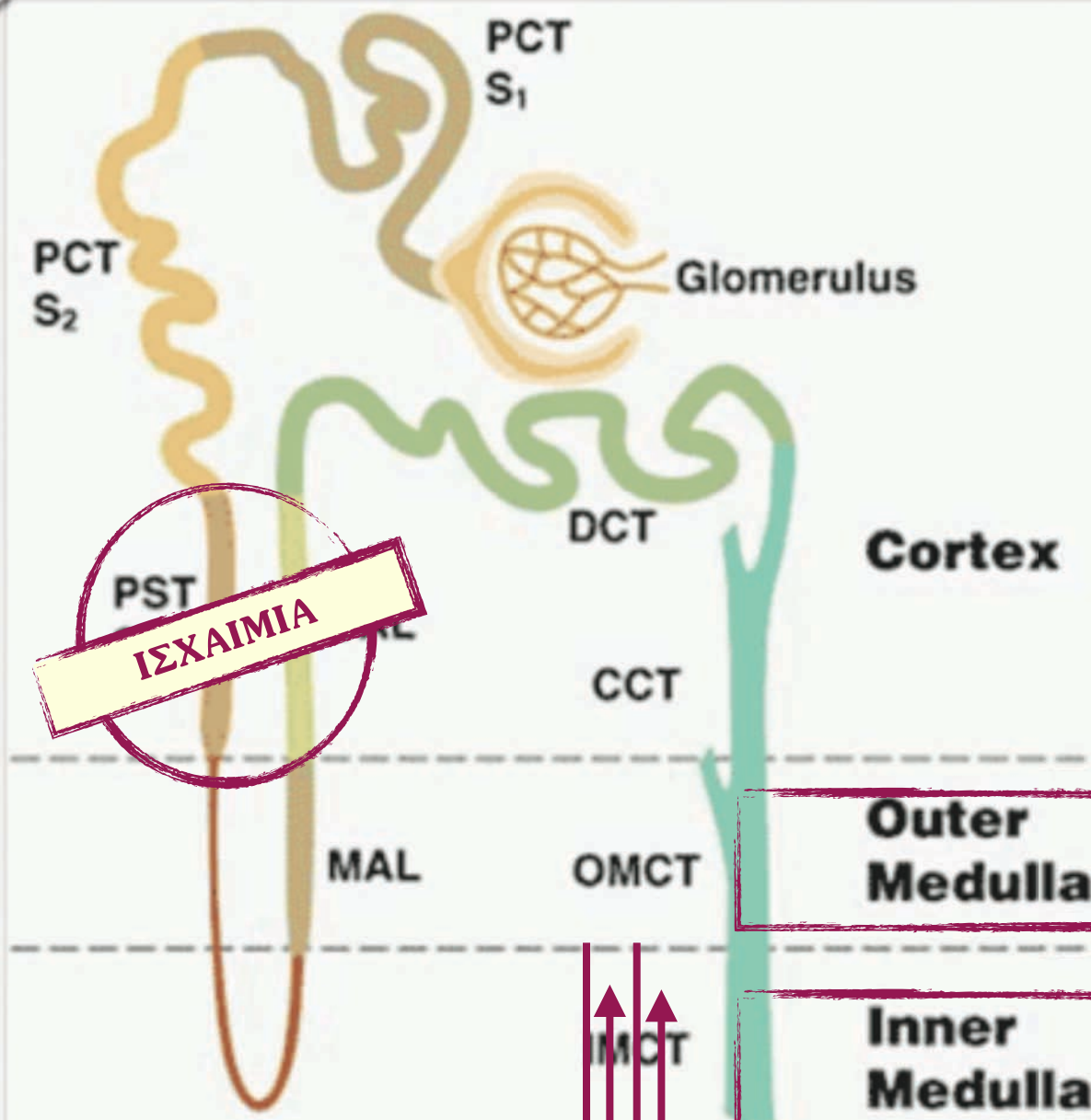


**Τι θα γίνει με το πάσχον κύτταρο;**

# Πώς αιματώνεται ο φυσιολογικός νεφρός;



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



**ΙΣΧΑΙΜΙΑ**

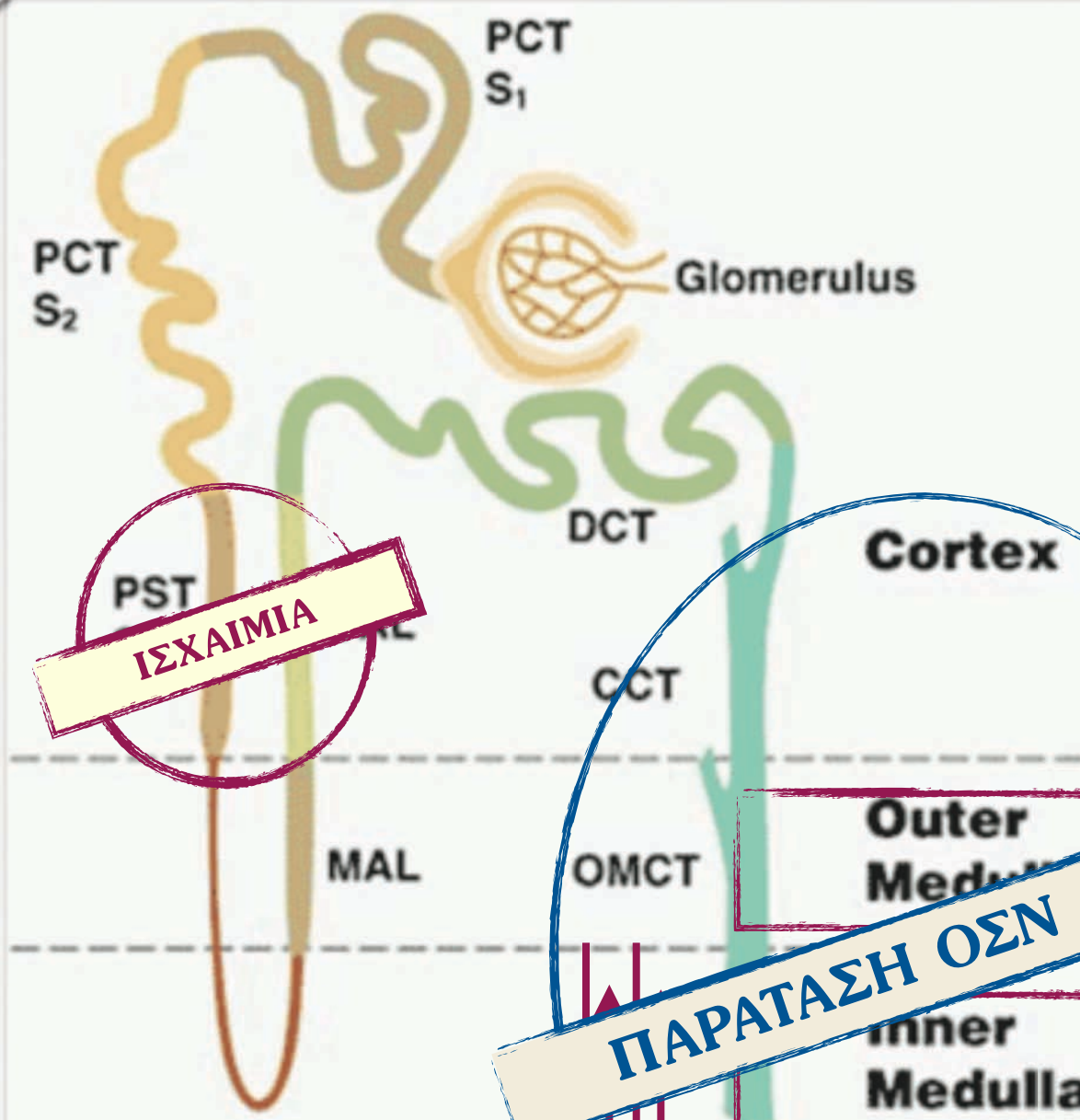
**Outer Medulla**

**Inner Medulla**

Κατάσταση οριακής ισχαιμίας:  
↓ PO<sub>2</sub> 10-20 mmHg

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





**ΙΣΧΑΙΜΙΑ**

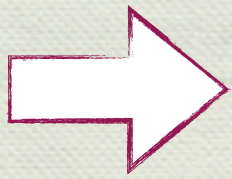
**ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΟΣΝ -ΟΝΑ**

Κατάσταση οριακής ισχαιμίας:  
↓ PO<sub>2</sub> 10-20 mmHg

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

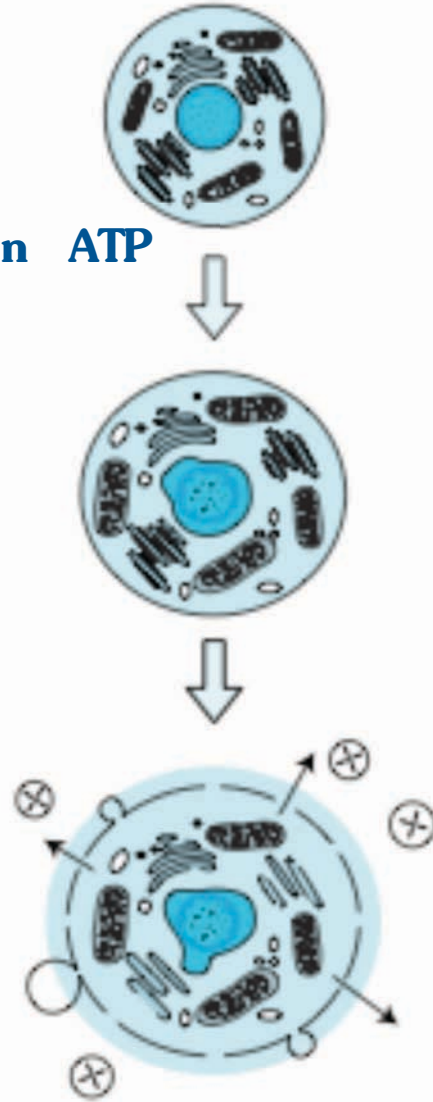
# Διαδικασία νέκρωσης

Πλήρης έλλειψη ATP

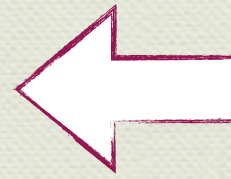


Φλεγμονή

Πλέον βαριά βλάβη

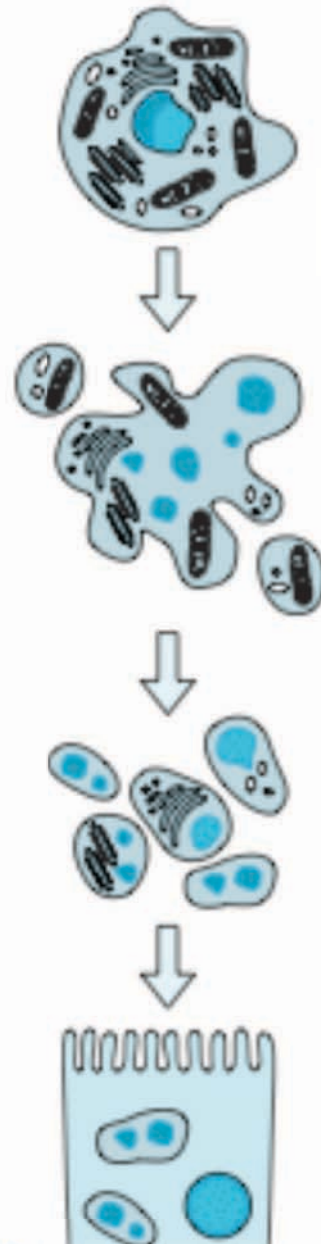


Μη φλεγμονή



ATP εξαρτώμενη διαδικασία

Λιγότερο βαριά βλάβη



# Διαδικασία απόπτωσης

Διαδικασία νέκρωσης

Διαδικασία απόπτωσης

Πλήρης έλλειψη ATP

Μη φλεγμονή

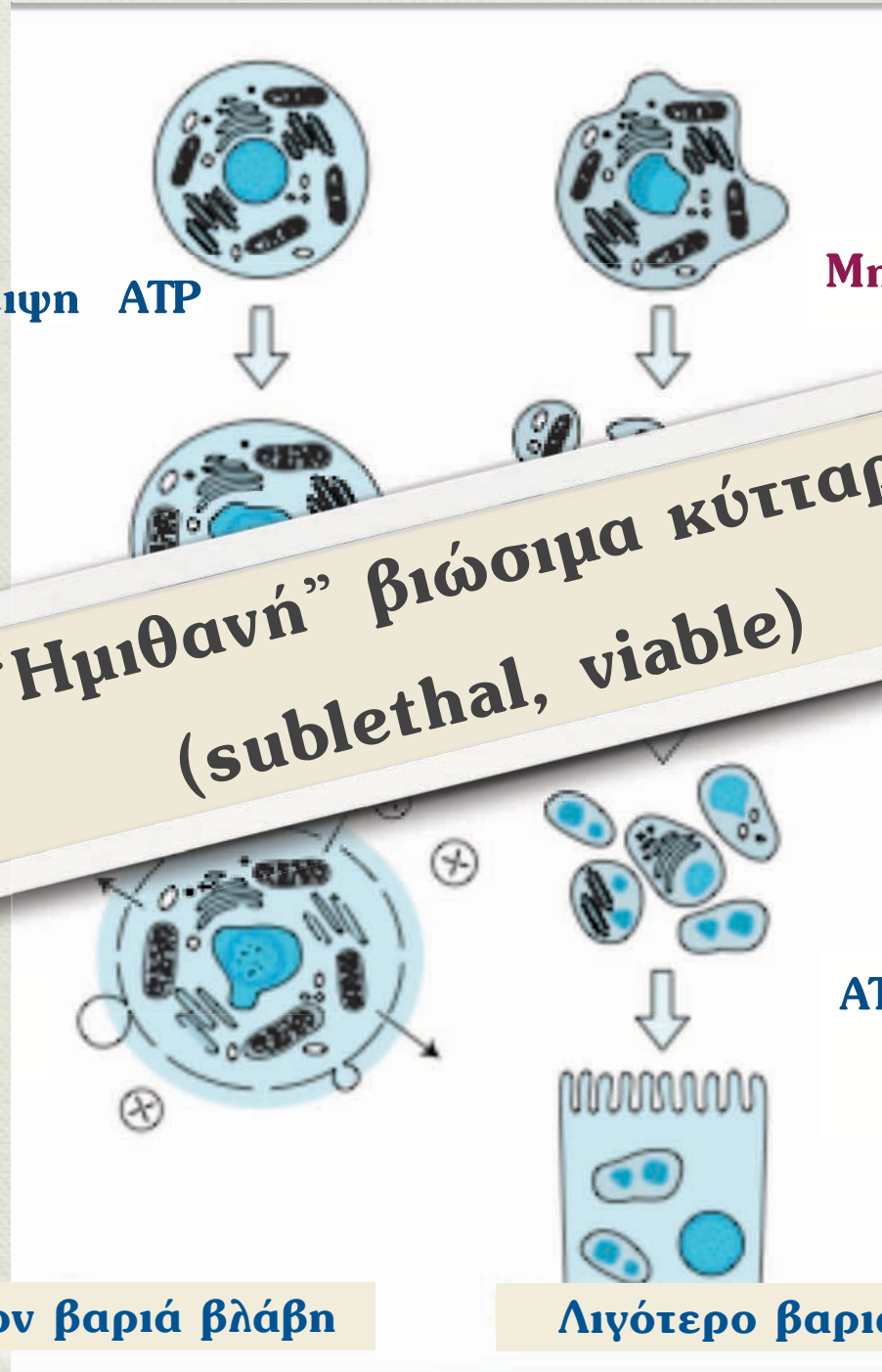
“Ημιθανή” βιώσιμα κύτταρα  
(sublethal, viable)

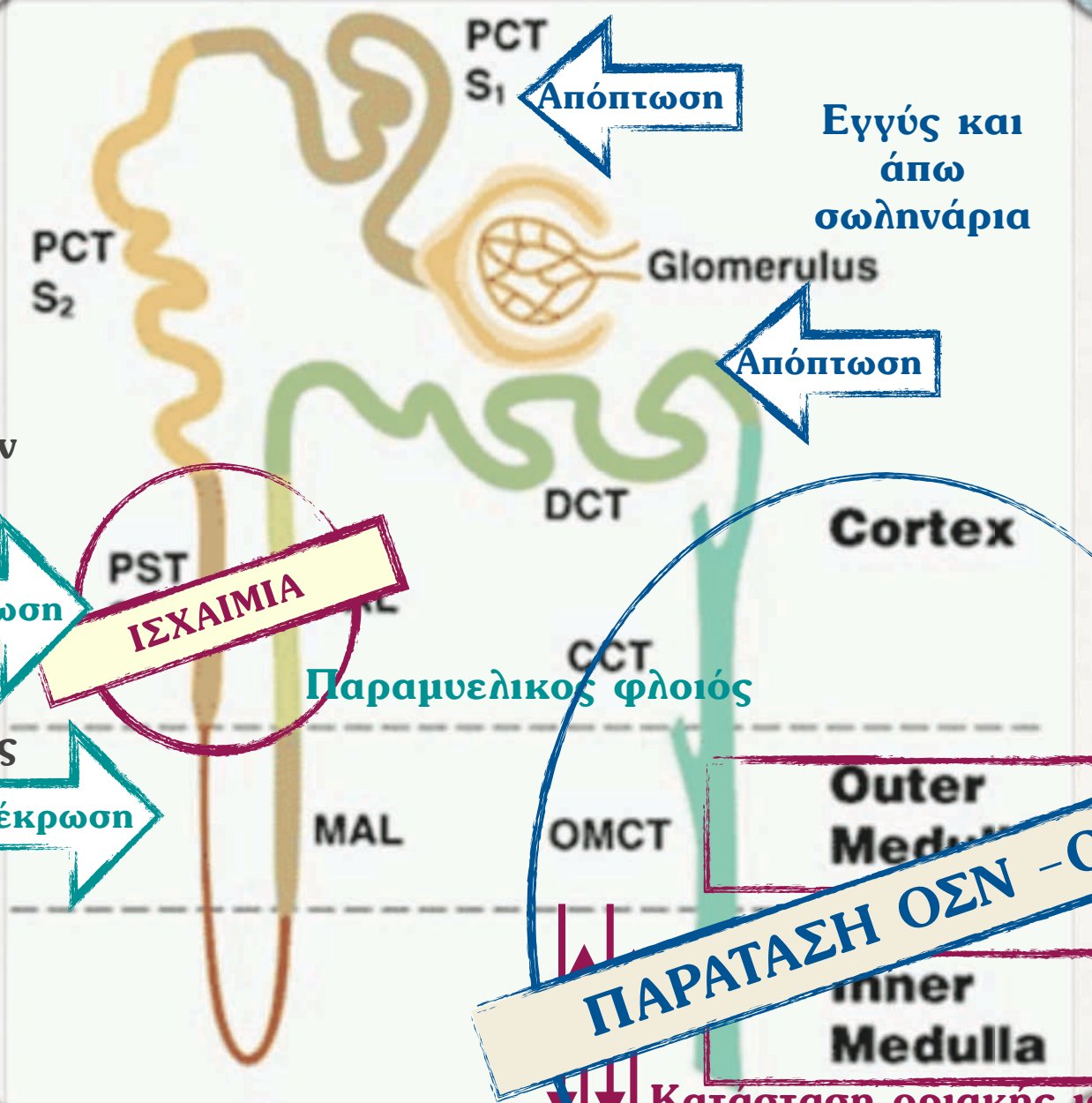
Φλεγμονή

ATP εξαρτώμενη  
διαδικασία

Πλέον βαριά βλάβη

Λιγότερο βαριά βλάβη





Εγγύς και άπω σωληνάκια

Απόπτωση

Απόπτωση

Νέκρωση

ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Νέκρωση

ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΟΣΝ -ΟΝΑ

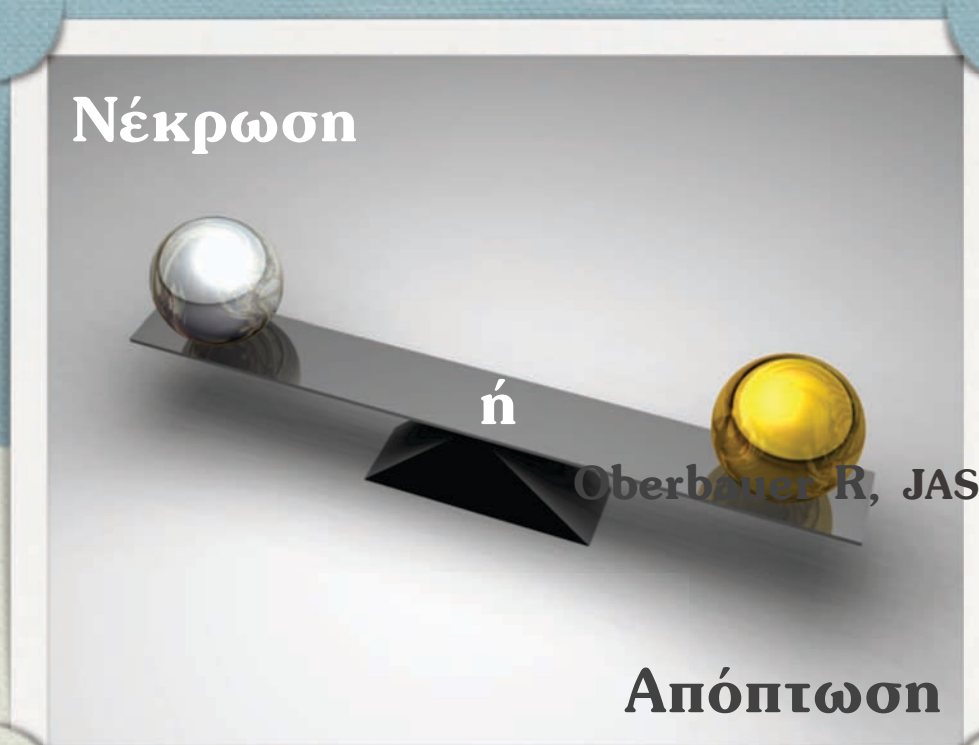
Κατάσταση οριακής ισχαιμίας:  
PO<sub>2</sub> 10-20 mmHg

Ποιές περιοχές “βάλλονται” από την ισχαιμική ΟΣΝ

S3 τμήμα του εγγύς σωληναρίου και ανιόν παχύ σκέλος της αγκύλης του Henle

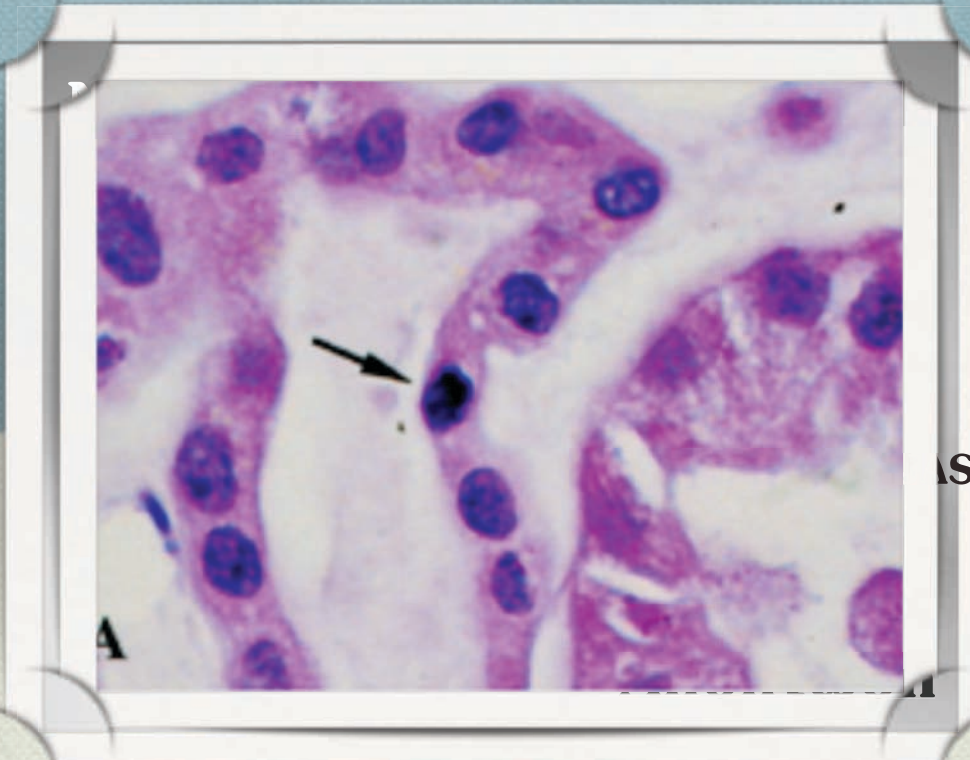
Εξωτερικός μυελός

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



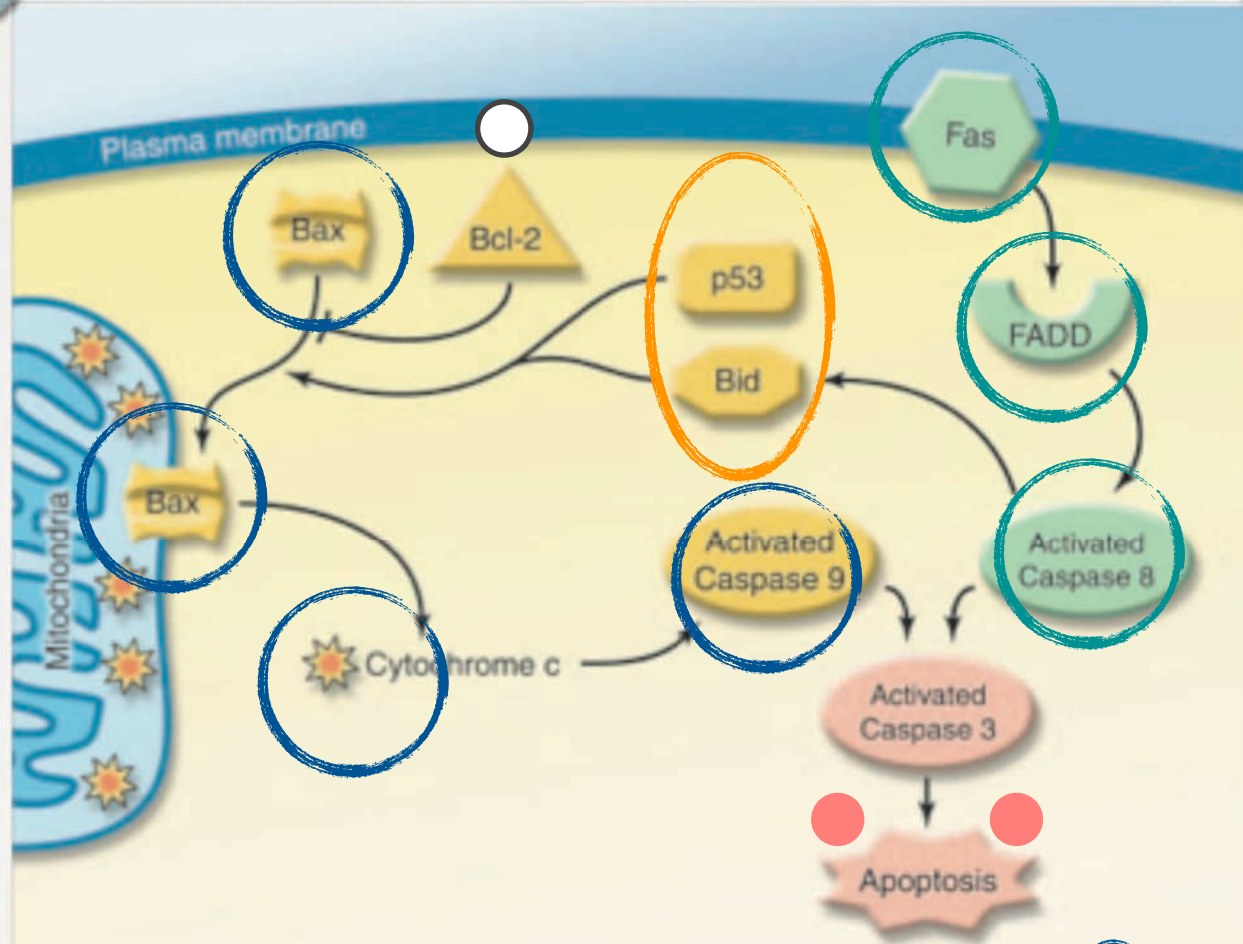
## Νέκρωση ή απόπτωση

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



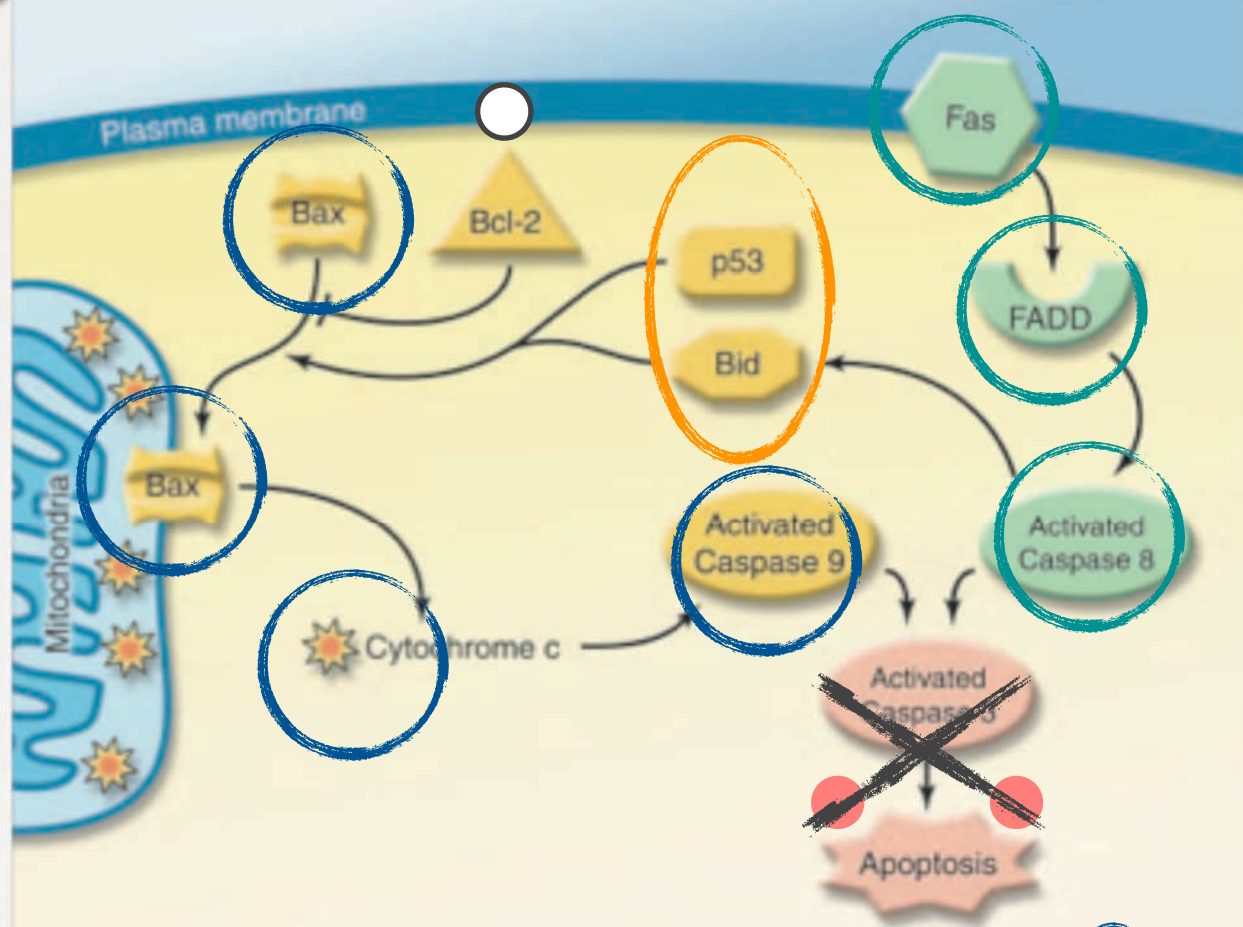
ASN 1999

## Νέκρωση ή απόπτωση



- ενδογενής οδός
- εξωγενής οδός
- ρυθμιστική οδός

# Βασικές αποπτωτικές οδοί στην ισχαιμική ONB

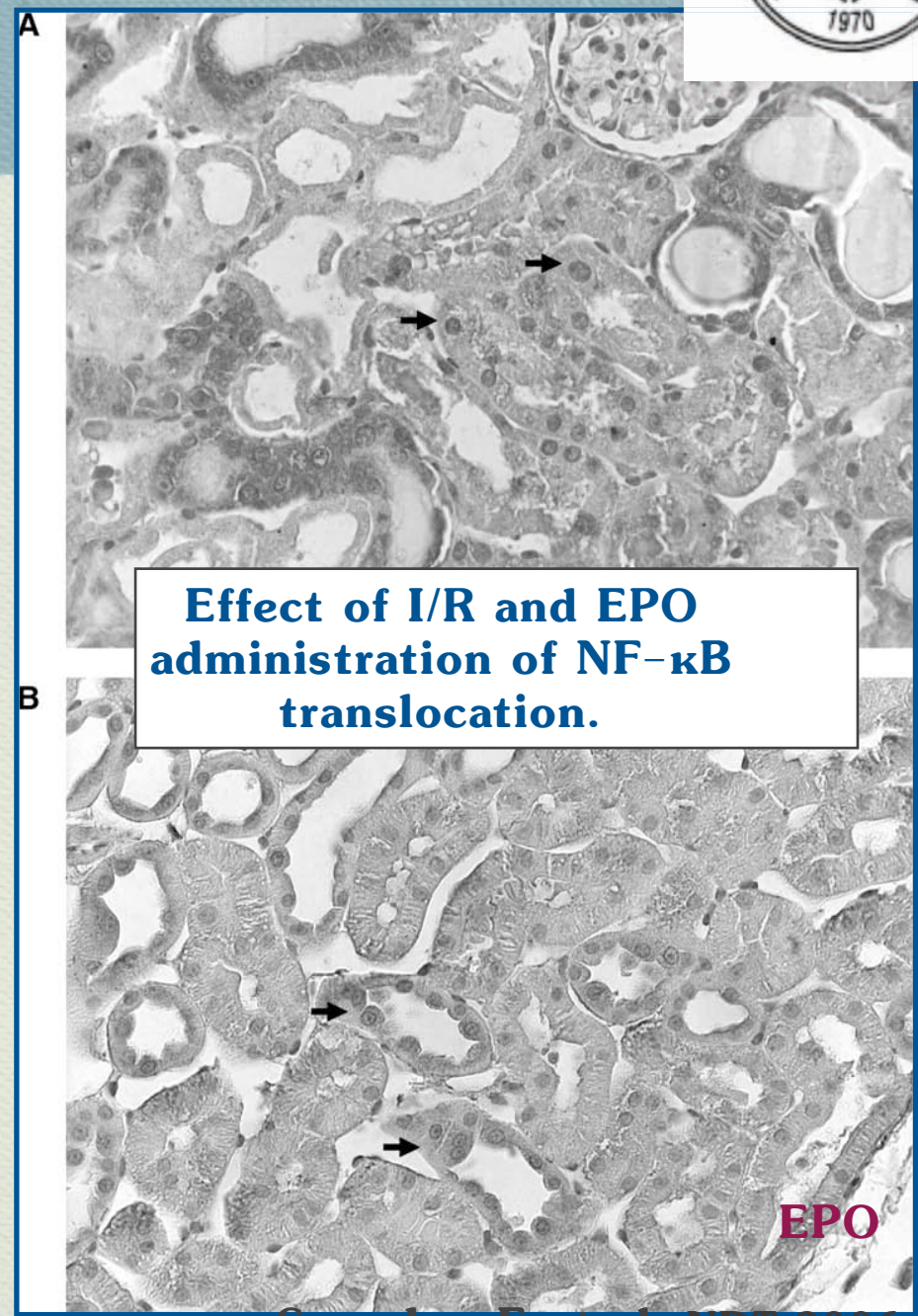
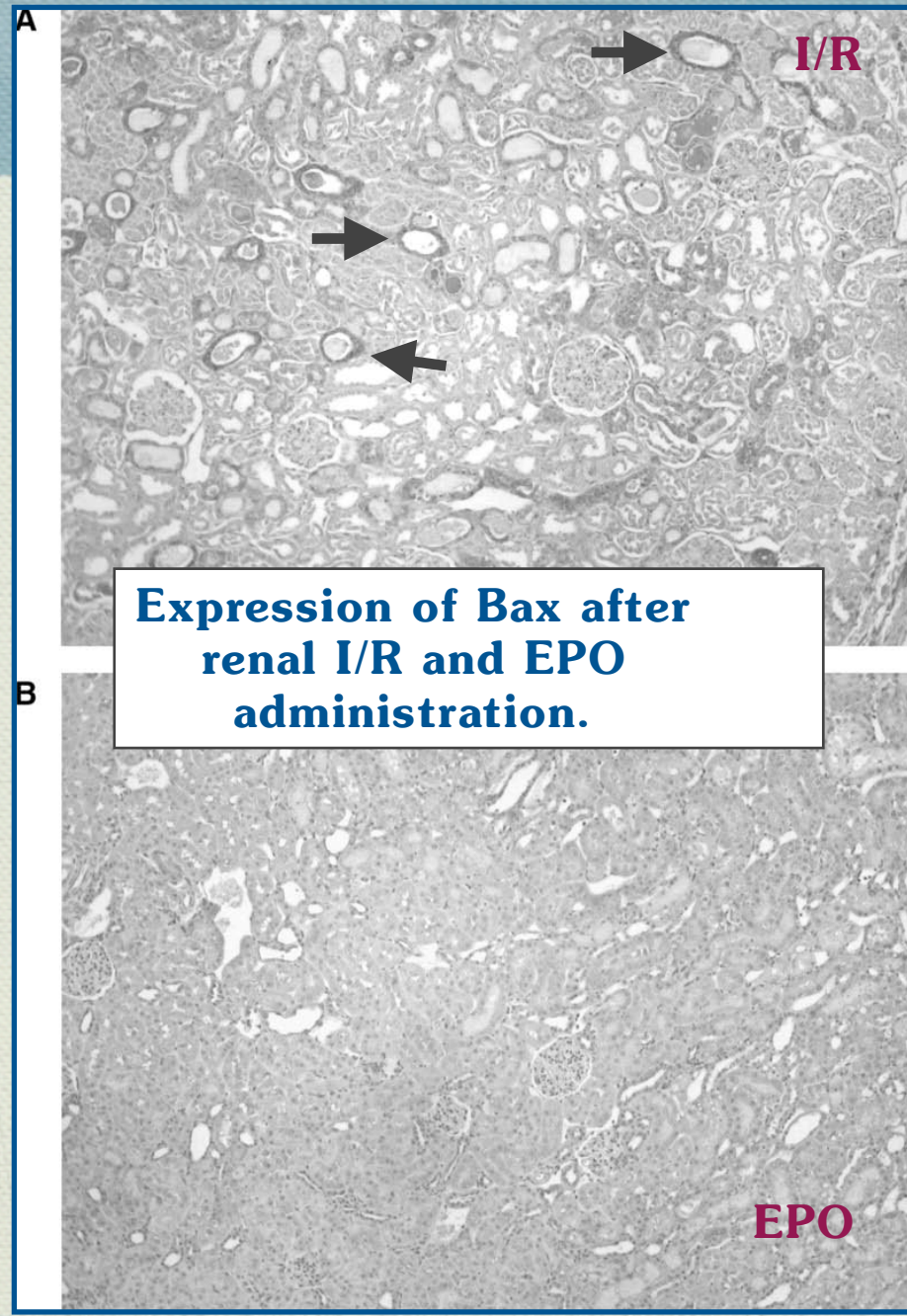


- ενδογενής οδός
- εξωγενής οδός
- ρυθμιστική οδός

# Βασικές αποπτωτικές οδοί στην ισχαιμική ONB



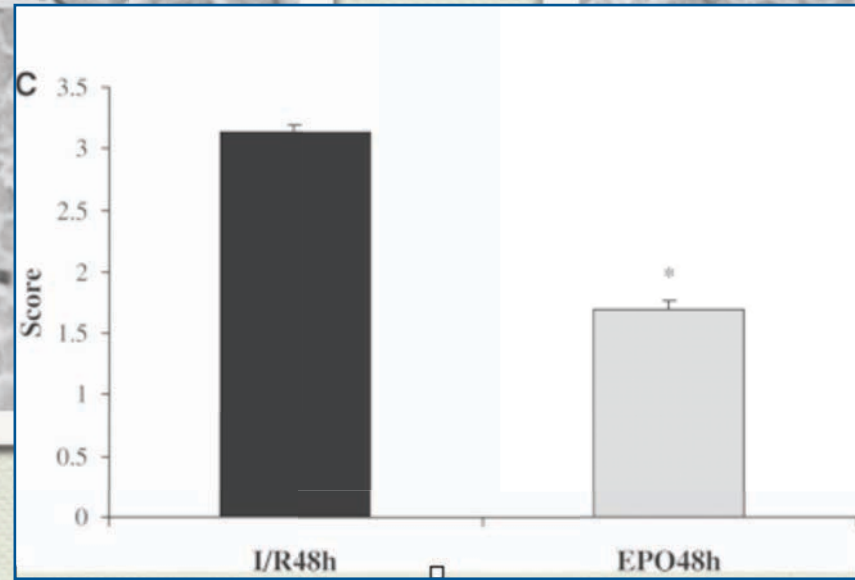
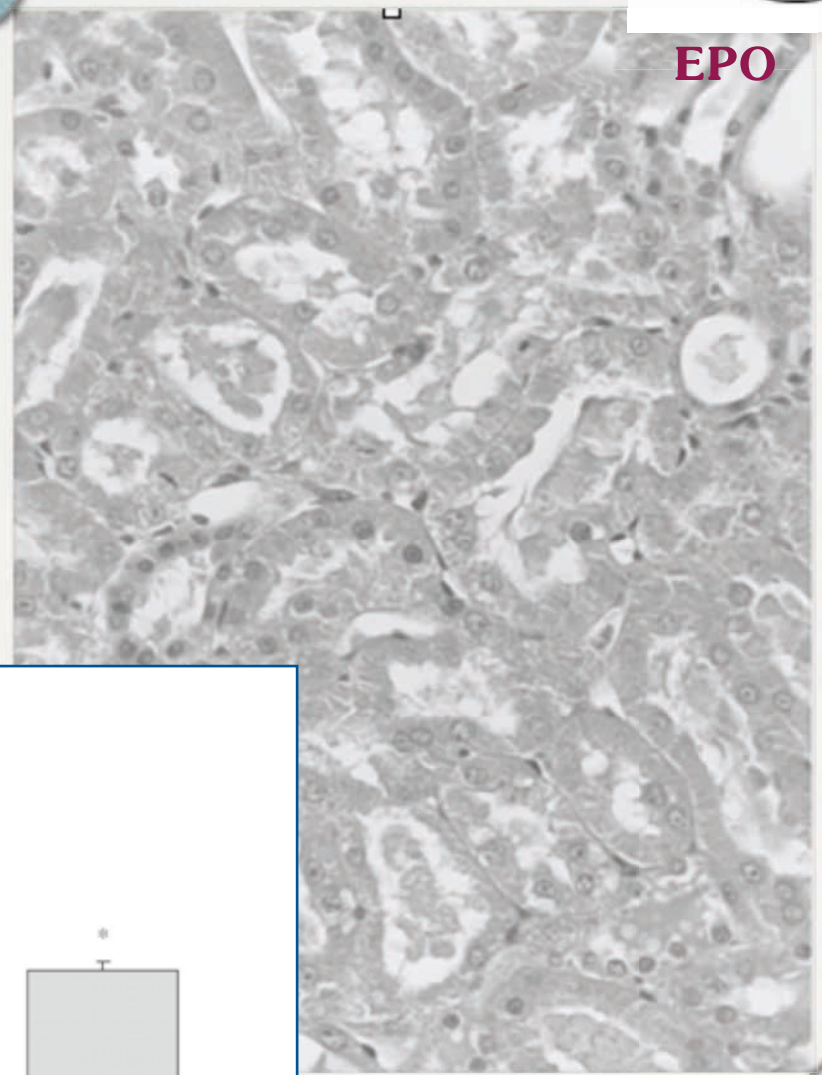
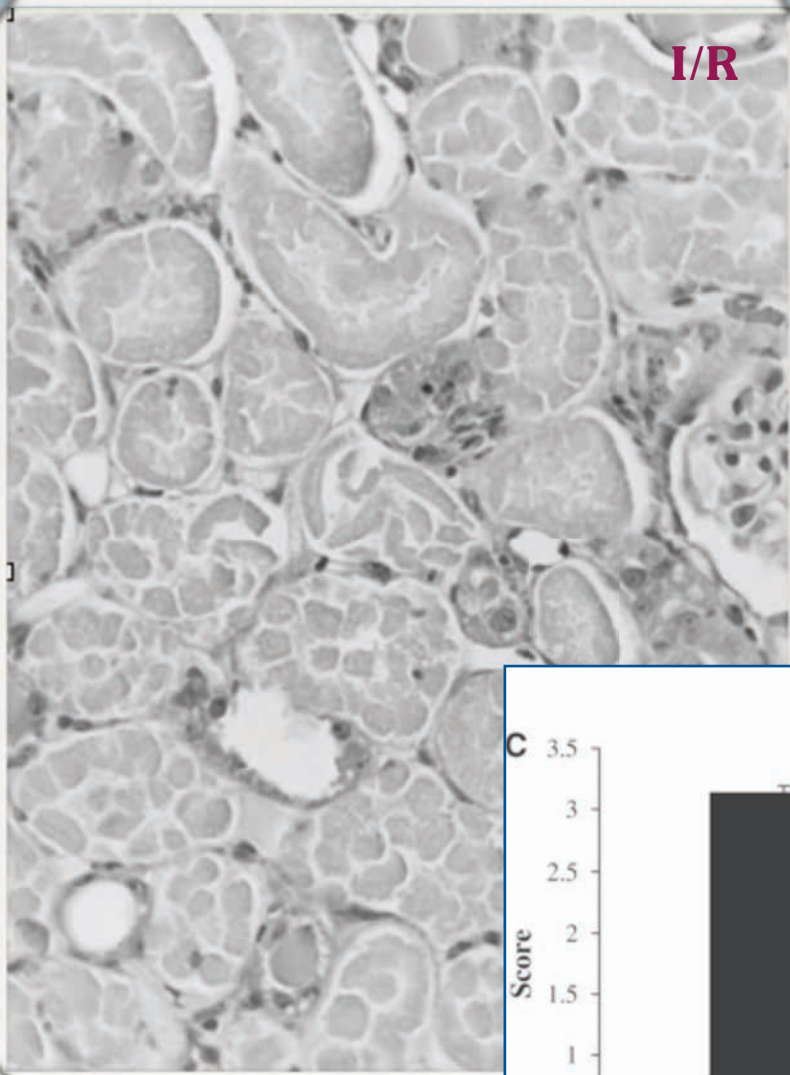
# Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model



Spandou E et al, NDT 2006



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



Spandou E et al, NDT 2006

# Ο ρόλος των πρωτεϊνών θερμικού shock (heat shock proteins) στην προστασία από την Οξεία Νεφρική Βλάβη



## Clinical Investigation

*Kidney International* (1995) **47**, 1752-1759; doi:10.1038/ki.1995.242

Induction of heat-shock proteins **does not prevent** renal tubular injury following ischemia

Michael Joannidis<sup>1</sup>, Lloyd G Cantley, Kate Spokes, Ruth Medina, James Pullman, Seymour Rosen and Franklin H Epstein

## 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

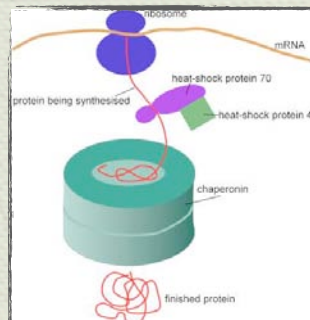
*Am J Physiol Cell Physiol* 285:C1483-C1493, 2003. First published 20 August 2003; doi:10.1152/ajpcell.00049.2003

## 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

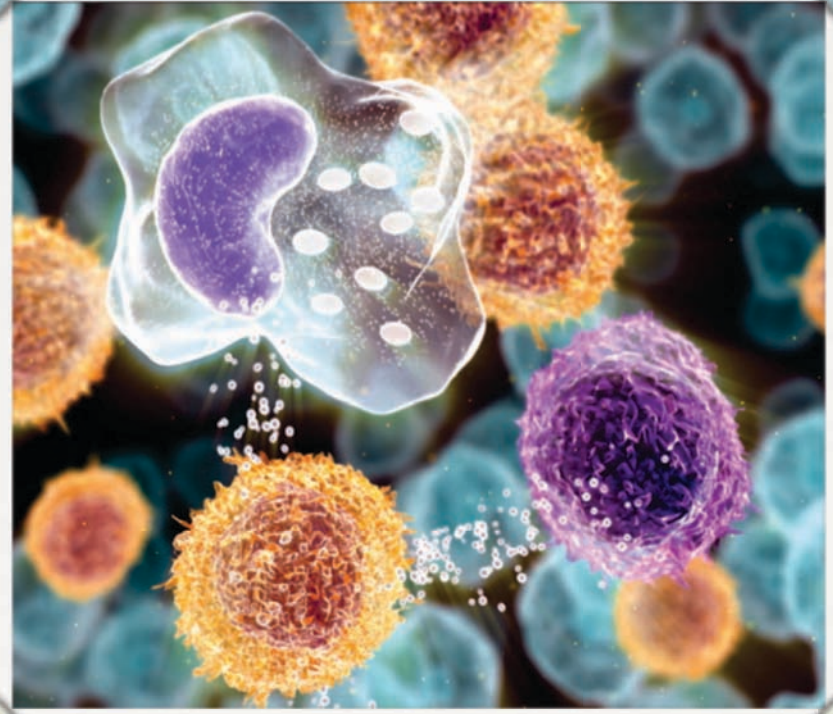
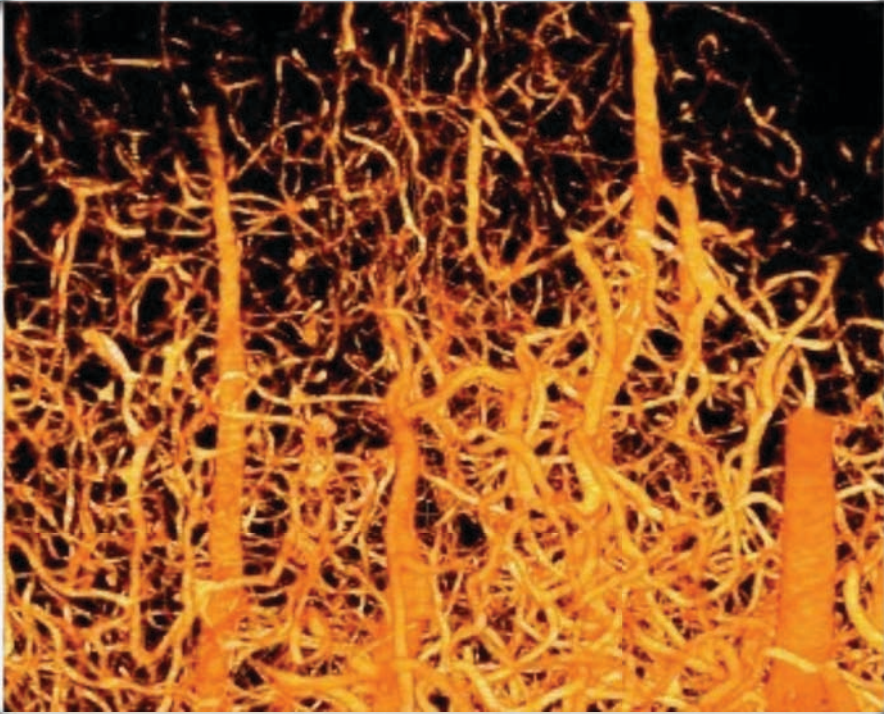


## Original Article

*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 Bonegio, Andrea Havasi, Clayton R Hunt, Michael Y Sherman, John H Schwartz and Steven C Borkan



## Μικροκυκλοφορία και ενδονεφρική φλεγμονή

# Τι ρόλο παίζουν οι αγγειοδραστικές ουσίες;

Ισχαιμική νεφρική βλάβη  
(το προκαλεί η ίδια η ισχαιμία)

Αγγειοσυσπαστικές ουσίες

- Αγγειοτενσίνη II
- Ενδοθηλίνη**
- Θρομβοξάνη
- Αδενοσίνη
- Λευκοτριένες
- Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

Αγγειοδιασταλτικές ουσίες

- Προσταγλανδίνη I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)
- Νιτρικό οξείδιο (EDRF)**

Ενδονεφρική αγγειοσύσπαση λόγω διαταραχής της αγγειοδραστικής ισορροπίας

**Παρατεταμένη μυελική υποξία = σωληναρική υποξία**

Lieberthal W, Kidney Int, 1997

# Περισωληναριακό τριχοειδές



- Οίδημα ενδοθηλιακών κυττάρων
- Ρήξη ενδοθηλιακής συνέχειας
- Αύξηση αγγειακής διαπερατότητας
- Έξοδος ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων

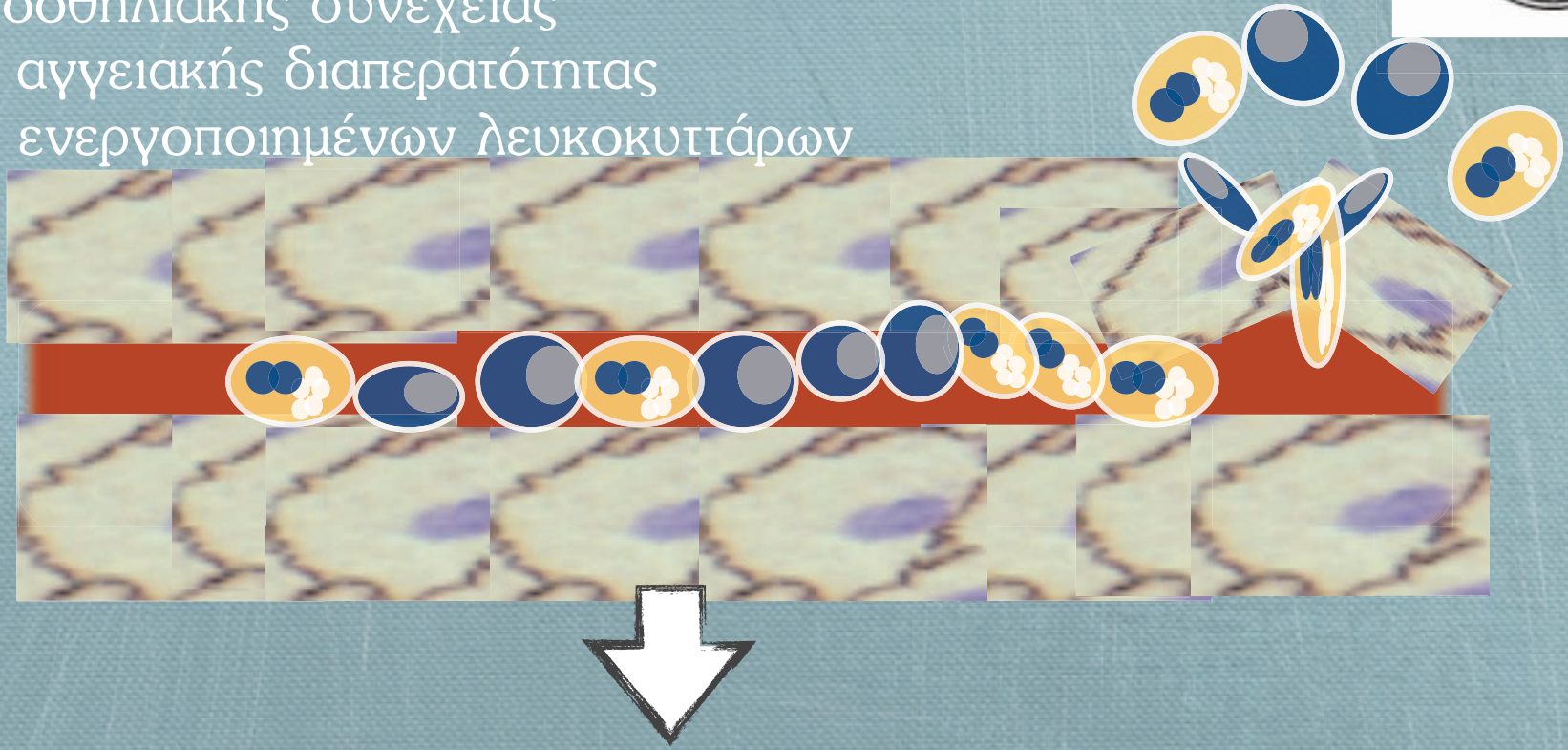


**Ενδοθηλιακή βλάβη**

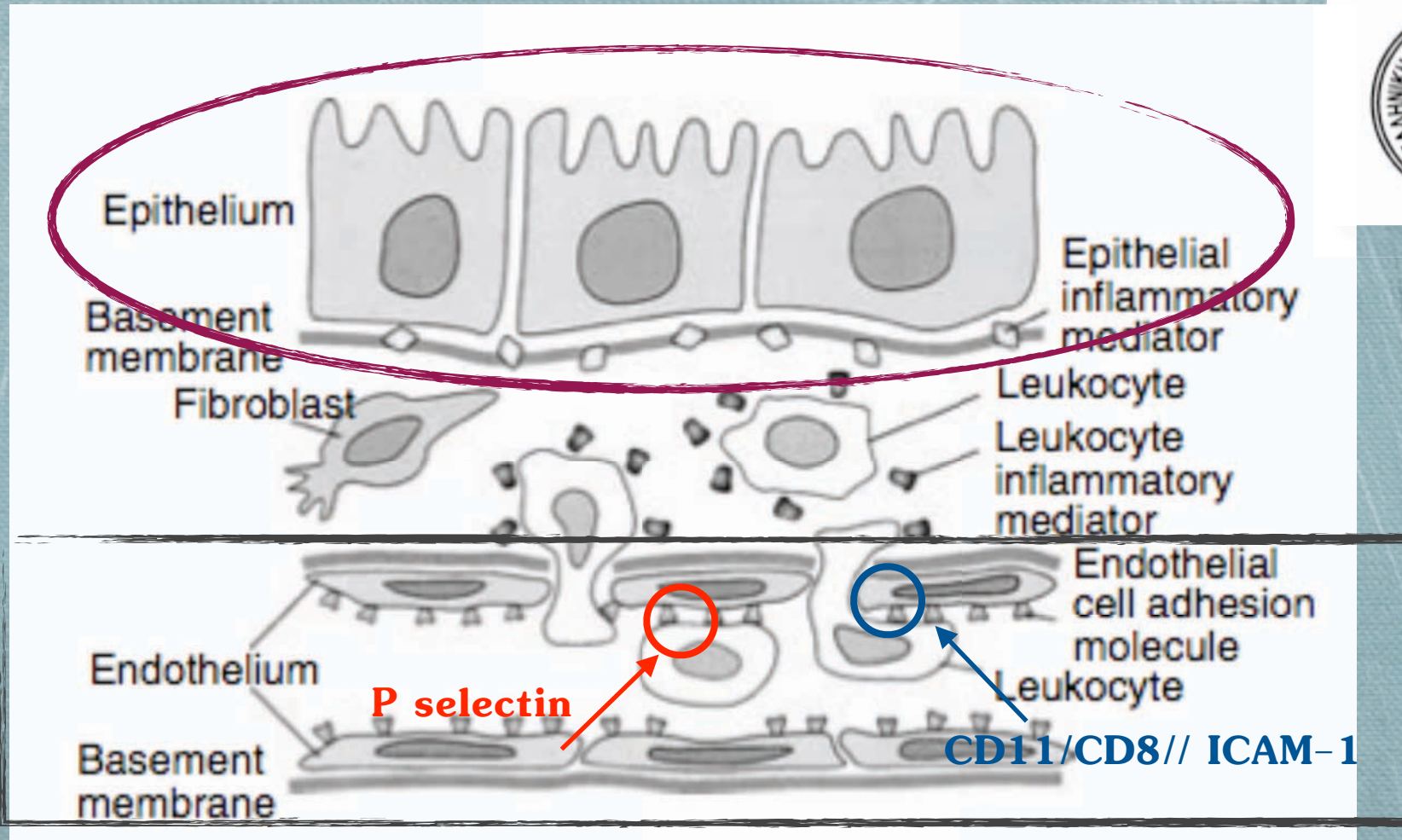
# Περισωληναριακό τριχοειδές



- Οίδημα ενδοθηλιακών κυττάρων
- Ρήξη ενδοθηλιακής συνέχειας
- Αύξηση αγγειακής διαπερατότητας
- Έξοδος ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων

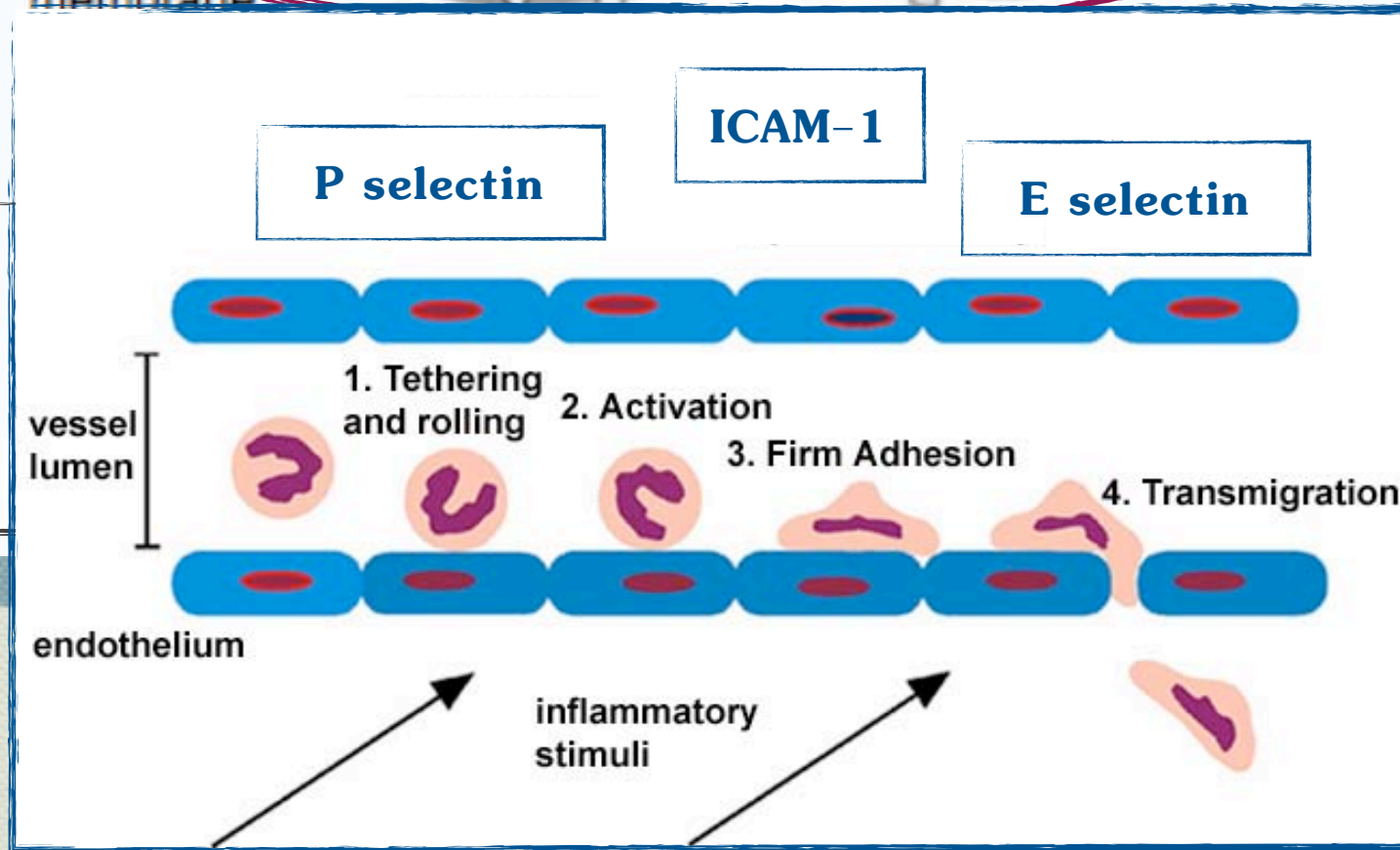
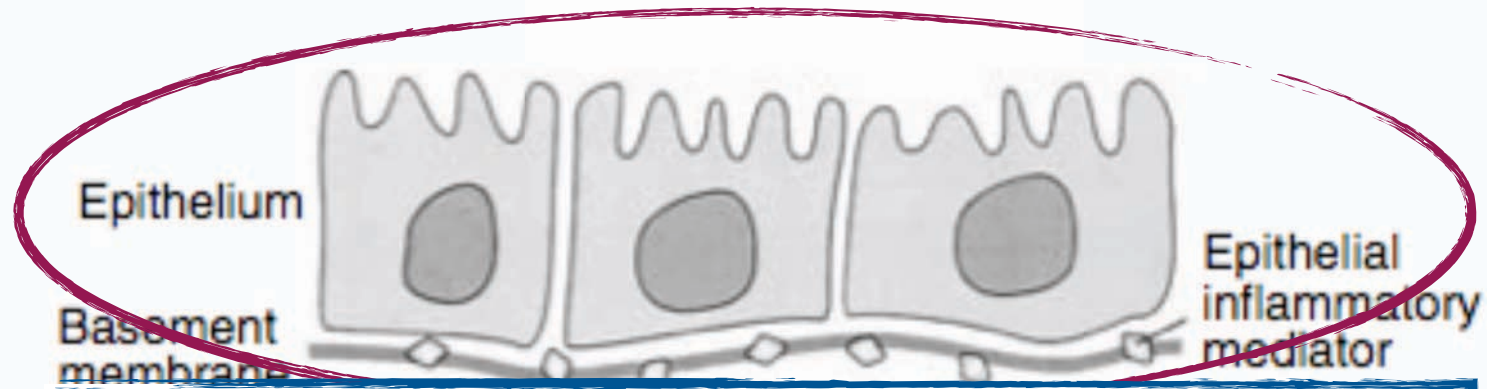


**Μειωμένη νεφρική άρδευση**  
**Ισχαιμία επιθηλιακών κυττάρων**  
**Επιδείνωση προϋπάρχουσας μυελικής υποξίας**  
**Συμμετοχή στο φαινόμενο backleak του διηθήματος**  
**Ενδοθηλιακή βλάβη**

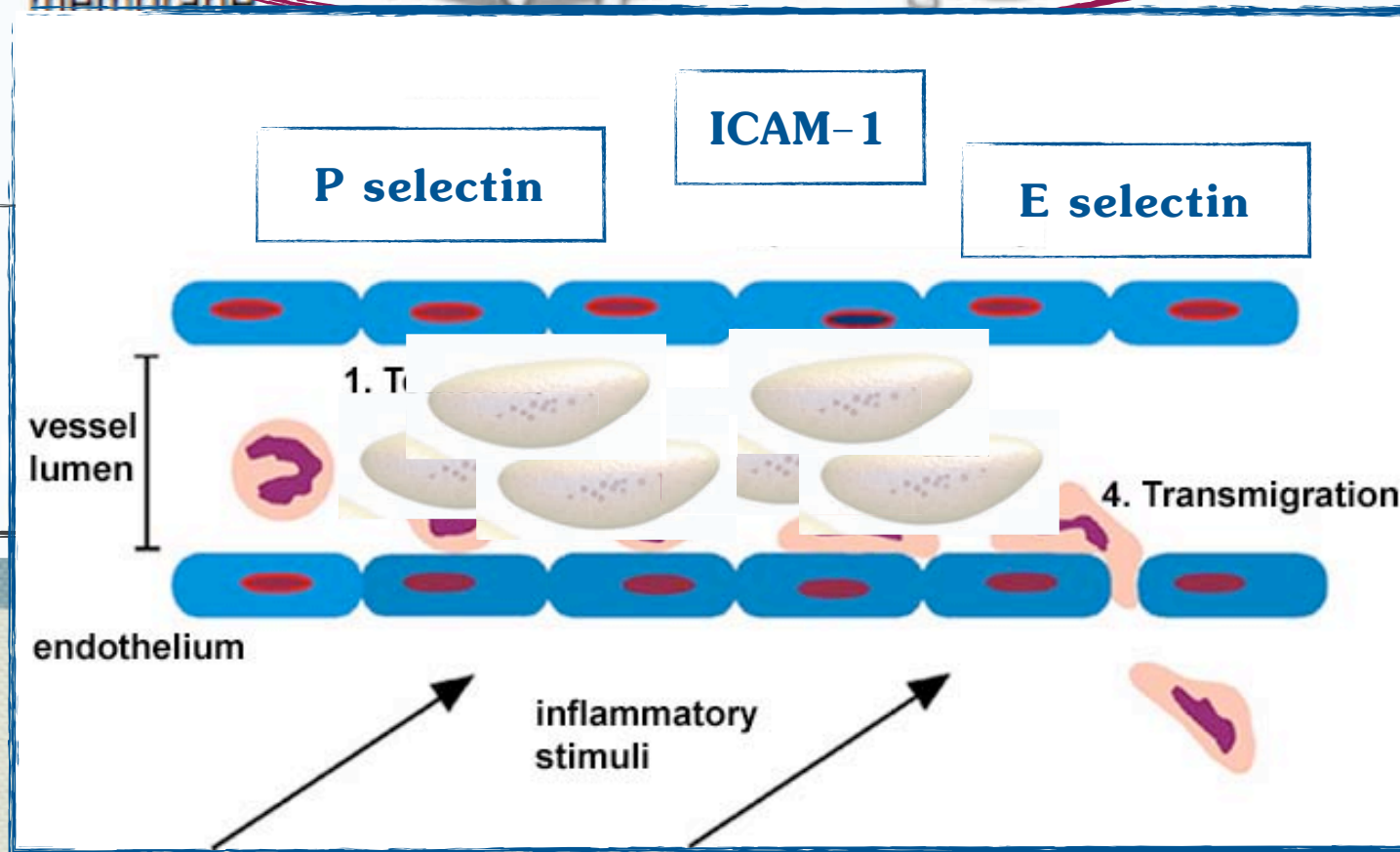
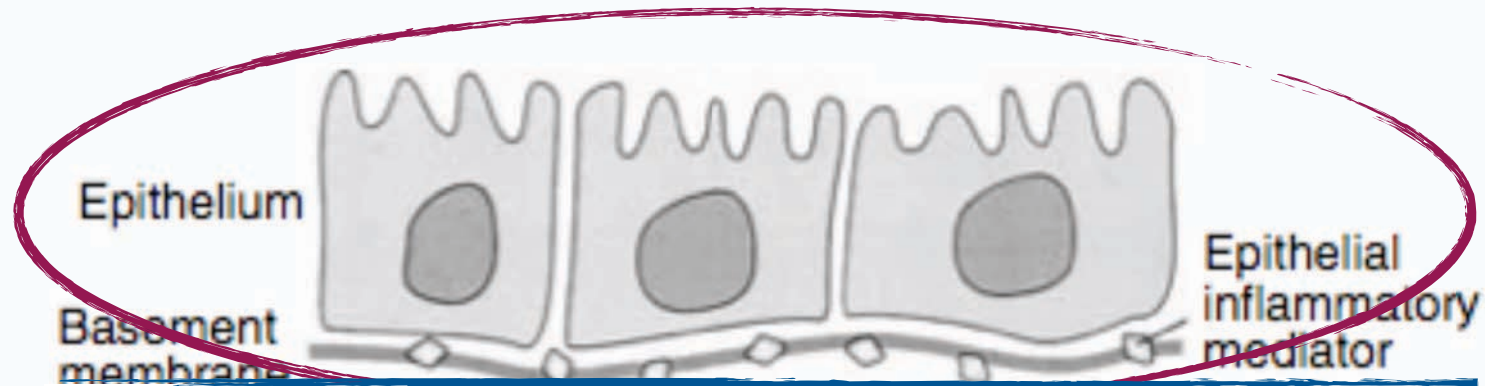


## Ενδοθηλιακή βλάβη



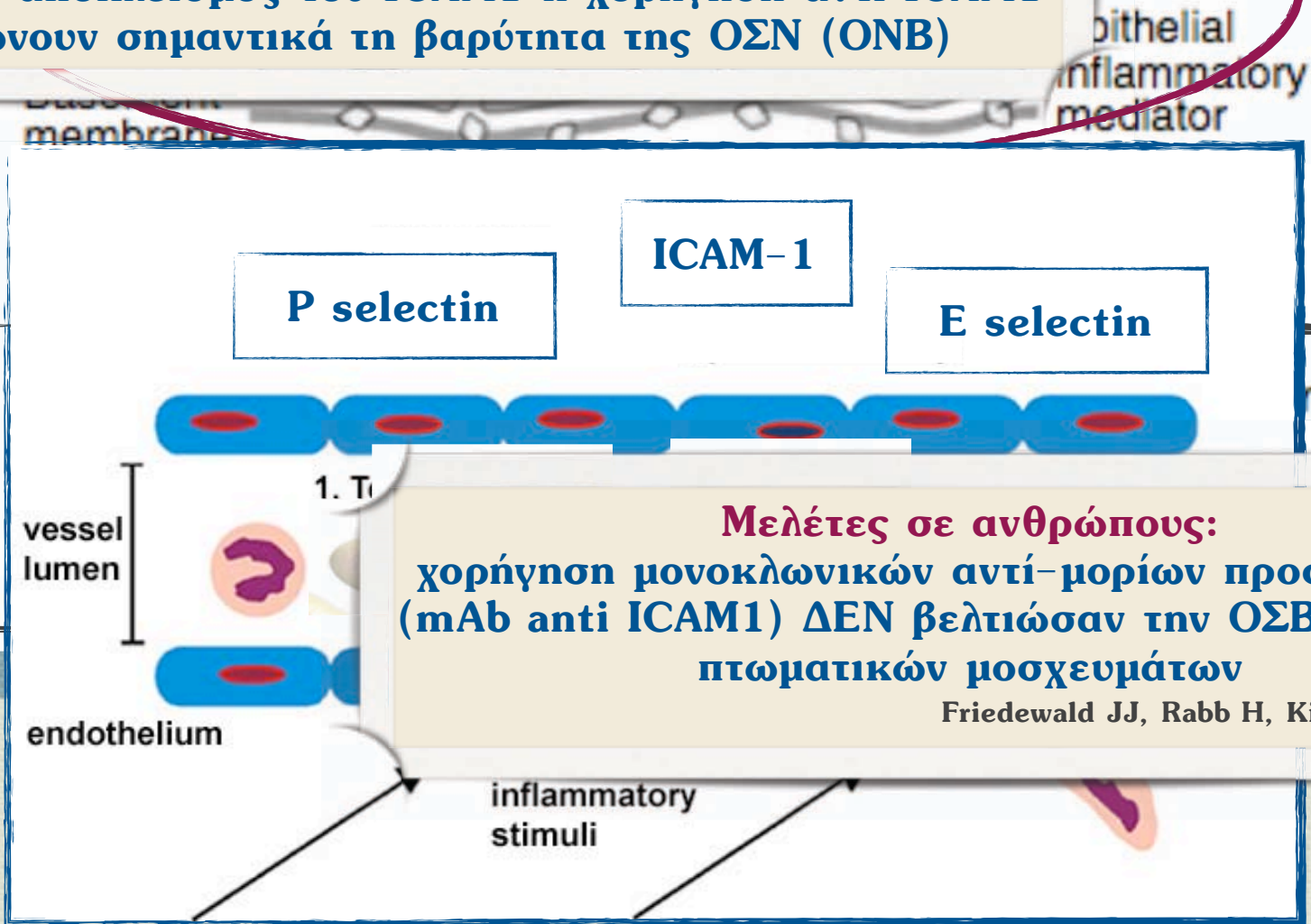


## Ενδοθηλιακή βλάβη



## Ενδοθηλιακή βλάβη

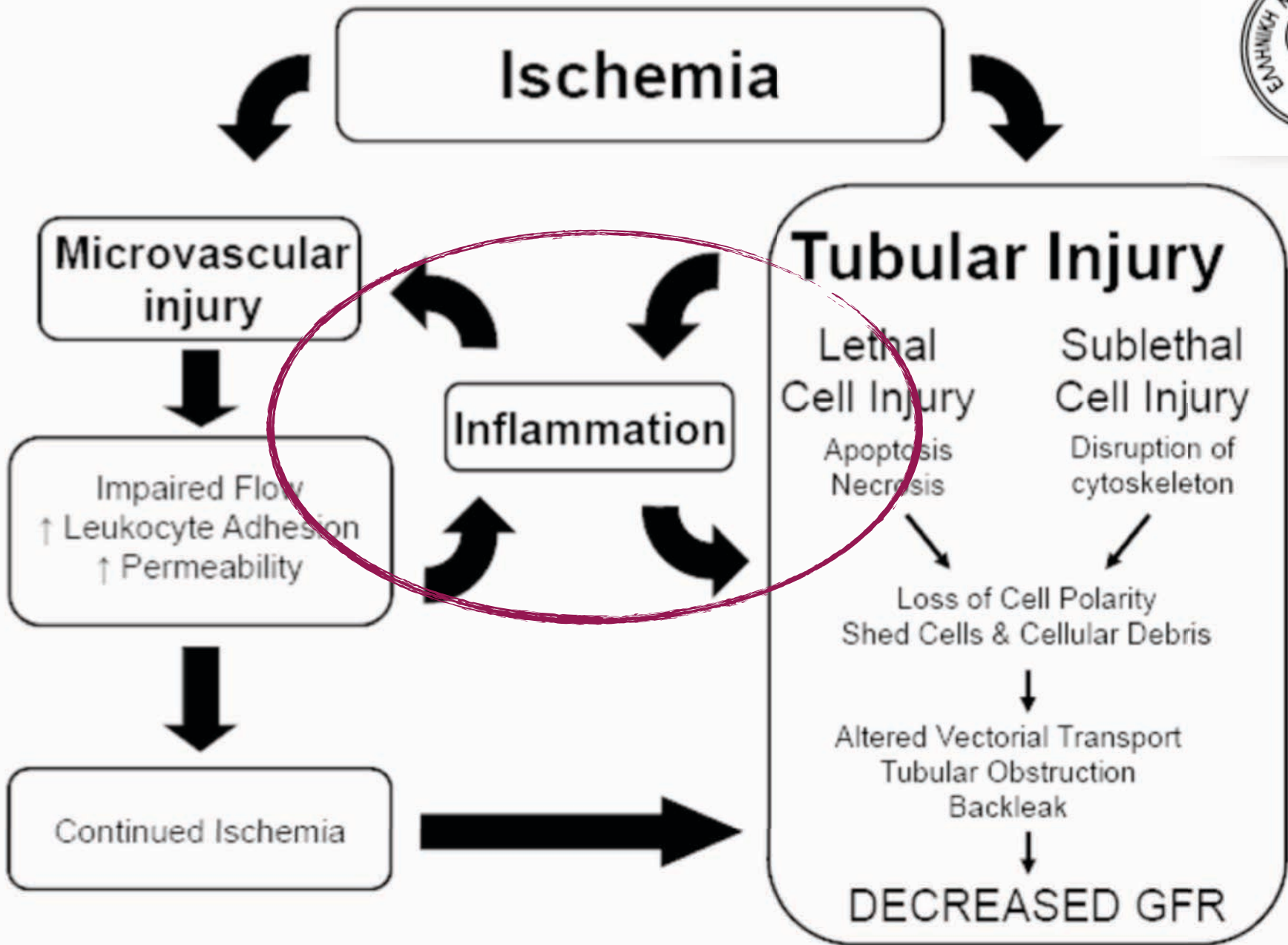
**Πειραματικά μοντέλα ΟΣΝ:**  
γονιδιακός αποκλεισμός του ICAM1 ή χορήγηση αντί ICAM1  
βελτιώνουν σημαντικά τη βαρύτητα της ΟΣΝ (ONB)



**Μελέτες σε ανθρώπους:**  
χορήγηση μονοκλωνικών αντί-μορίων προσκόλλησης  
(mAb anti ICAM1) ΔΕΝ βελτιώσαν την ΟΣΒ σε λήπτες  
πρωματικών μοσχευμάτων

Friedewald JJ, Rabb H, Kidney Int 2004

## Ενδοθηλιακή βλάβη



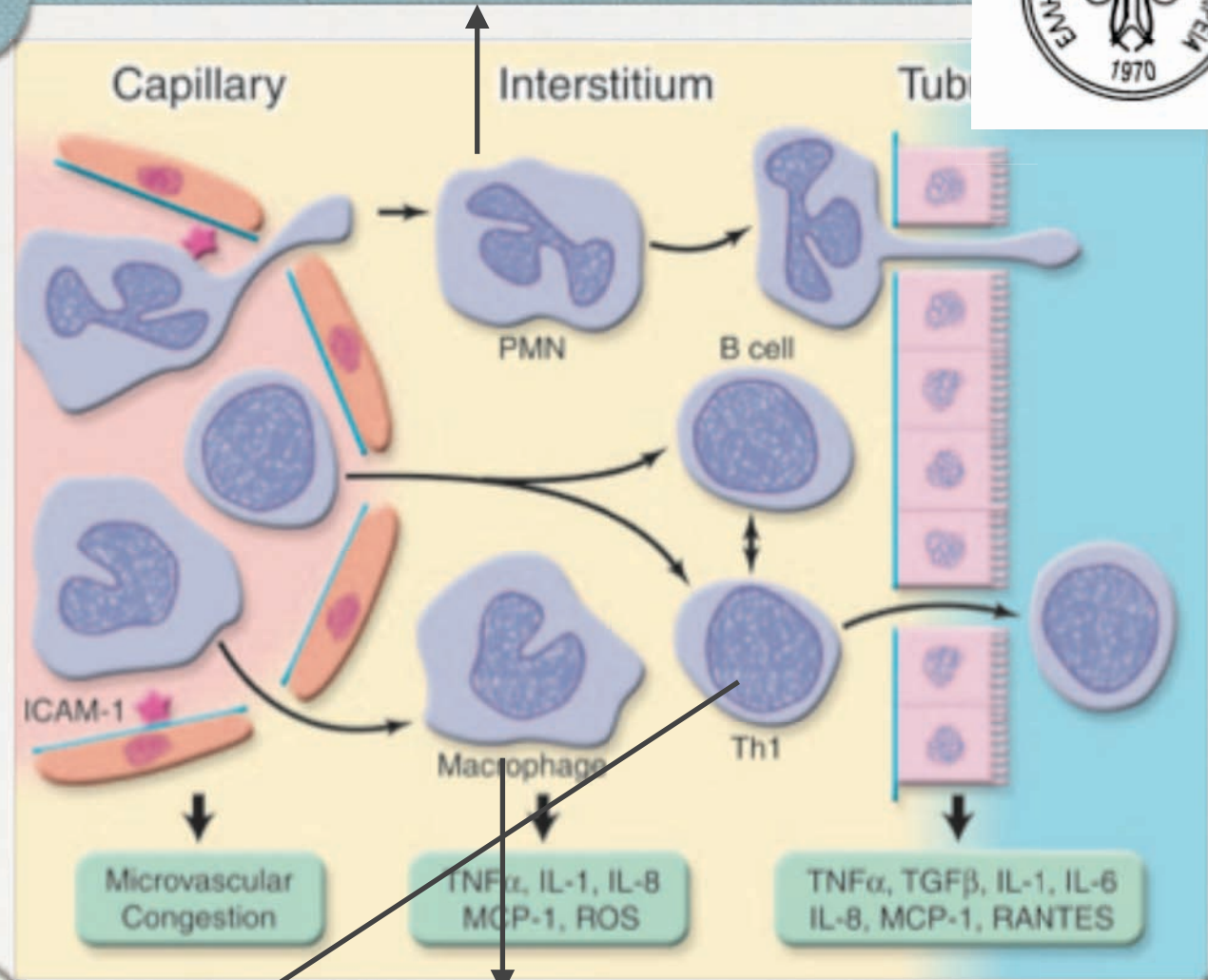
## Φυσική ανοσία

- > συμπλήρωμα
- > Toll like receptors (TLR2)
- > μακροφάγα
- > πολυμορφοπύρρηνα
- > δενδριτικά κύτταρα
- > κύτταρα φυσικοί φονείς

## Επίκτητη ανοσία

- > T κύτταρα
- > B κύτταρα;

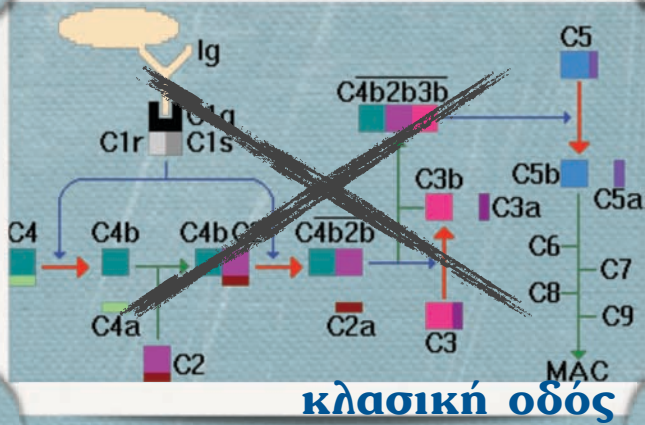
PMNs: τα πρώτα διηθούντα κύτταρα χωρίς όμως ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο



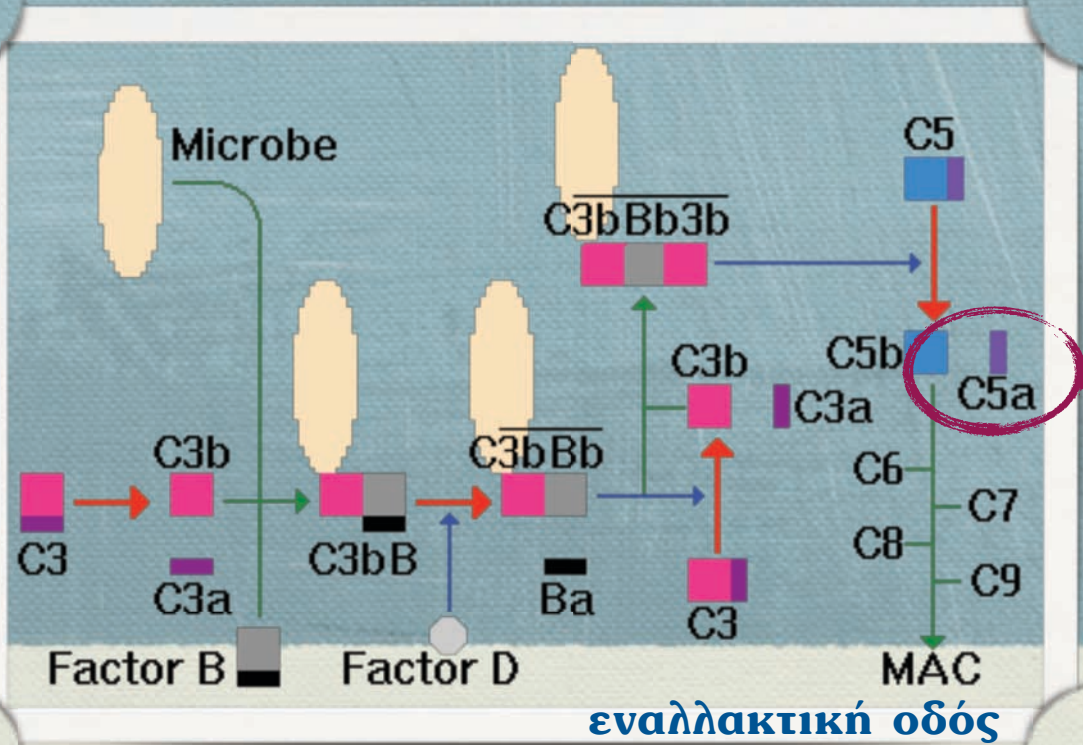
Th1 προάγουν την ONB  
Th2 προστατεύουν από την ONB

MPs: ακολουθούν τα PMNs  
χημειοτακτικά μέσω του MCP1

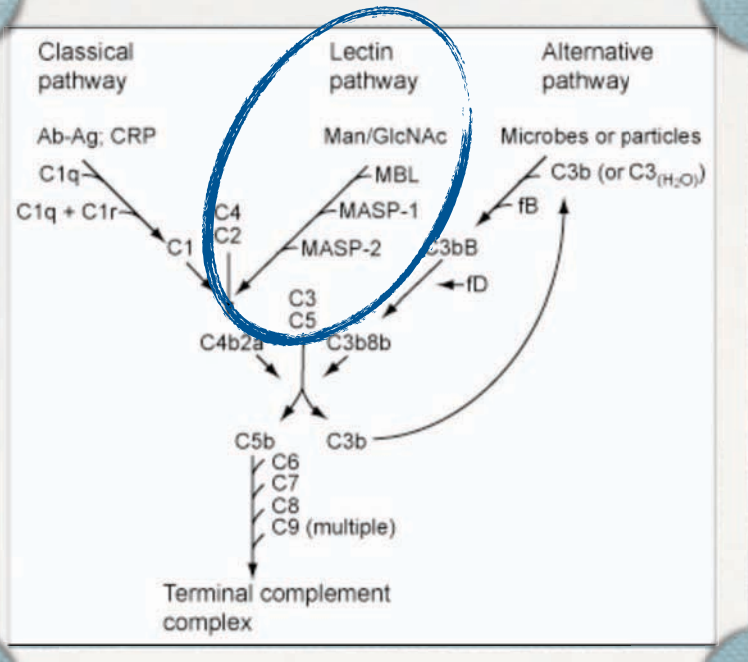
## Κύτταρα φλεγμονής



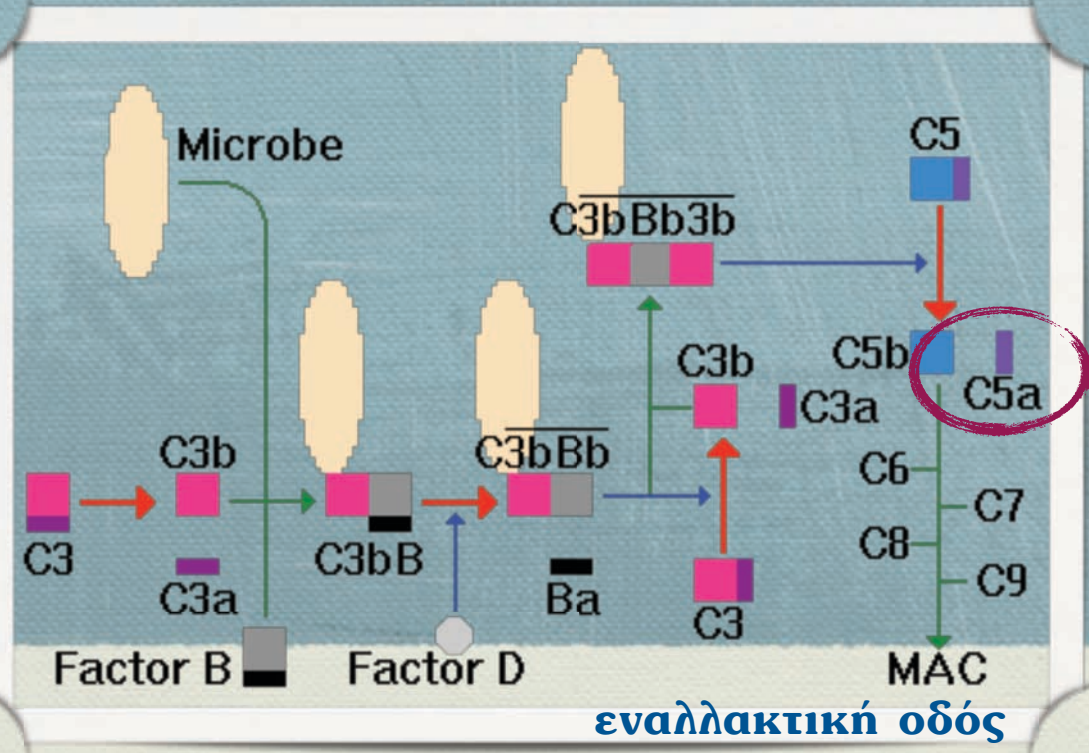
**C5a:** ισχυρό χημειοτακτικό που προσελκύει ανοσιακά κύτταρα και εκφράζεται στα σωληναρικά κύτταρα σε καταστάσεις IR και στη σήψη



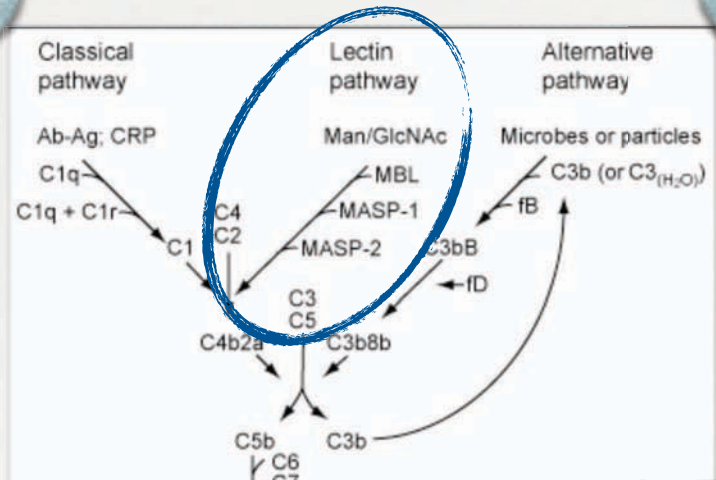
## Ο ρόλος του συμπληρώματος



**C5a:** ισχυρό χημειοτακτικό που προσελκύει ανοσιακά κύτταρα και εκφράζεται στα σωληναρικά κύτταρα σε καταστάσεις IR και στη σήψη



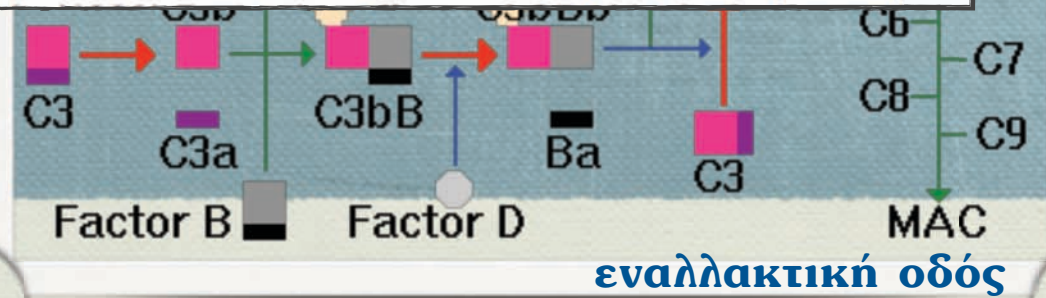
## Ο ρόλος του συμπληρώματος



small molecule C5a receptor antagonist inhibits the reverse-passive Arthus reaction and endotoxic shock in rats *J. Immunol.* **164**,6560-6565[Abstract/Free Full Text]

- Arumugam, T. V., Shiels, I. A., Strachan, A. J., Abbenante, G., Fairlie, D. P., Taylor, S. M. (2003) A small molecule C5a receptor antagonist protects kidneys from ischemia/reperfusion injury in rats *Kidney Int.* **63**,134-142[Medline]
- Czermak, B. J., Sarma, V., Pierson, C. L., Warner, R. L., Huber-Lang, M., Bless, N. M.,

**C5a:**  
 που  
 κύτταρα και εκφράζεται στα  
 σωληναρικά κύτταρα σε  
 καταστάσεις IR και στη σήψη



C5a

εναλλακτική οδός

## Ο ρόλος του συμπληρώματος



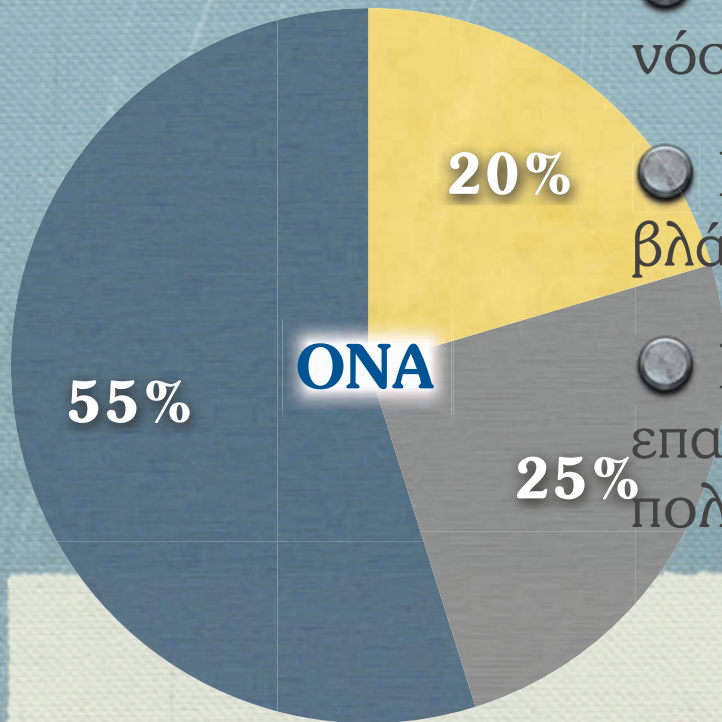
# SEPSIS

● 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



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.
- Ενδονεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές (φλοιός vs μυελός)

Bellomo R et al , Contrib Nephrol 2007



SEPSIS

## Σήψη και νεφρική μικροκυκλοφορία



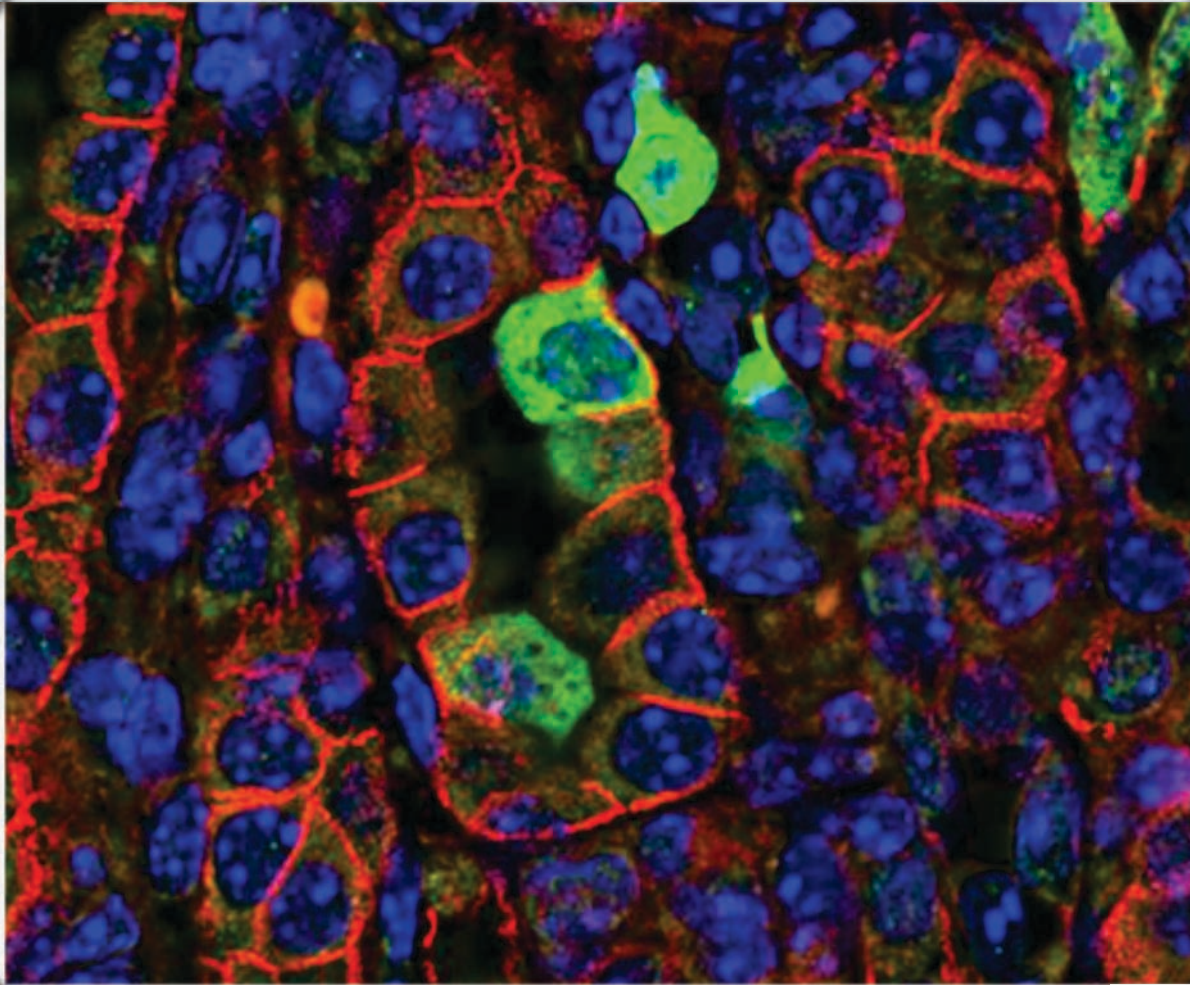
Πρωταρχικός ο ρόλος της νεφρικής ροής αίματος (renal blood flow, RBF), τι συμβαίνει στη σήψη με την υπερδυναμική κυκλοφορία;

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

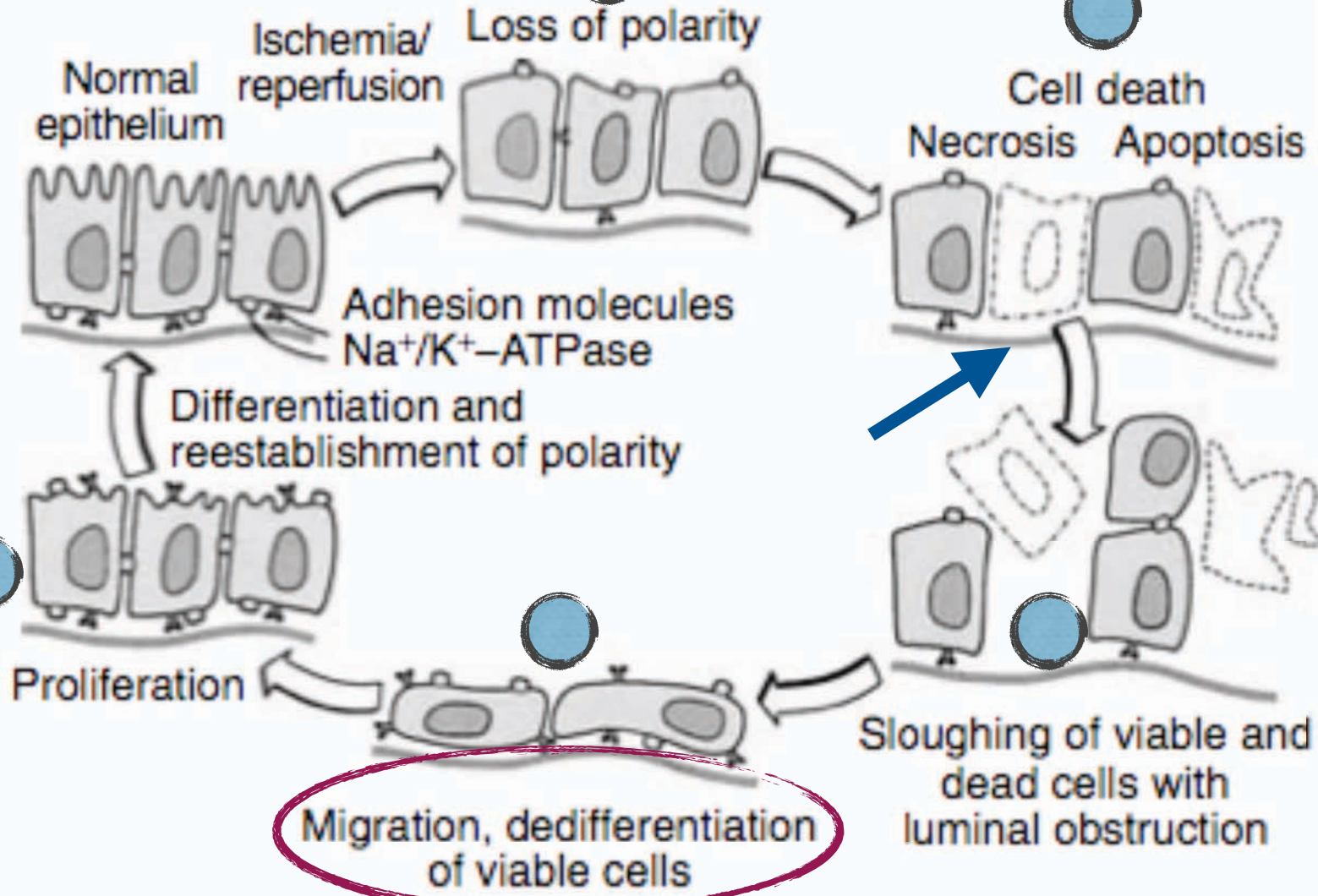
**Post mortem βιοψίες σε ασθενείς ΜΕΘ:  
> 90% νεφροί με φυσιολογικά ευρήματα!**

- Η σήψη στον άνθρωπο 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.
- Ενδονεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές (φλοιός vs μυελός)

Bellomo R et al , Contrib Nephrol 2007



## Σωληναριακή ανακατασκευή (repair)



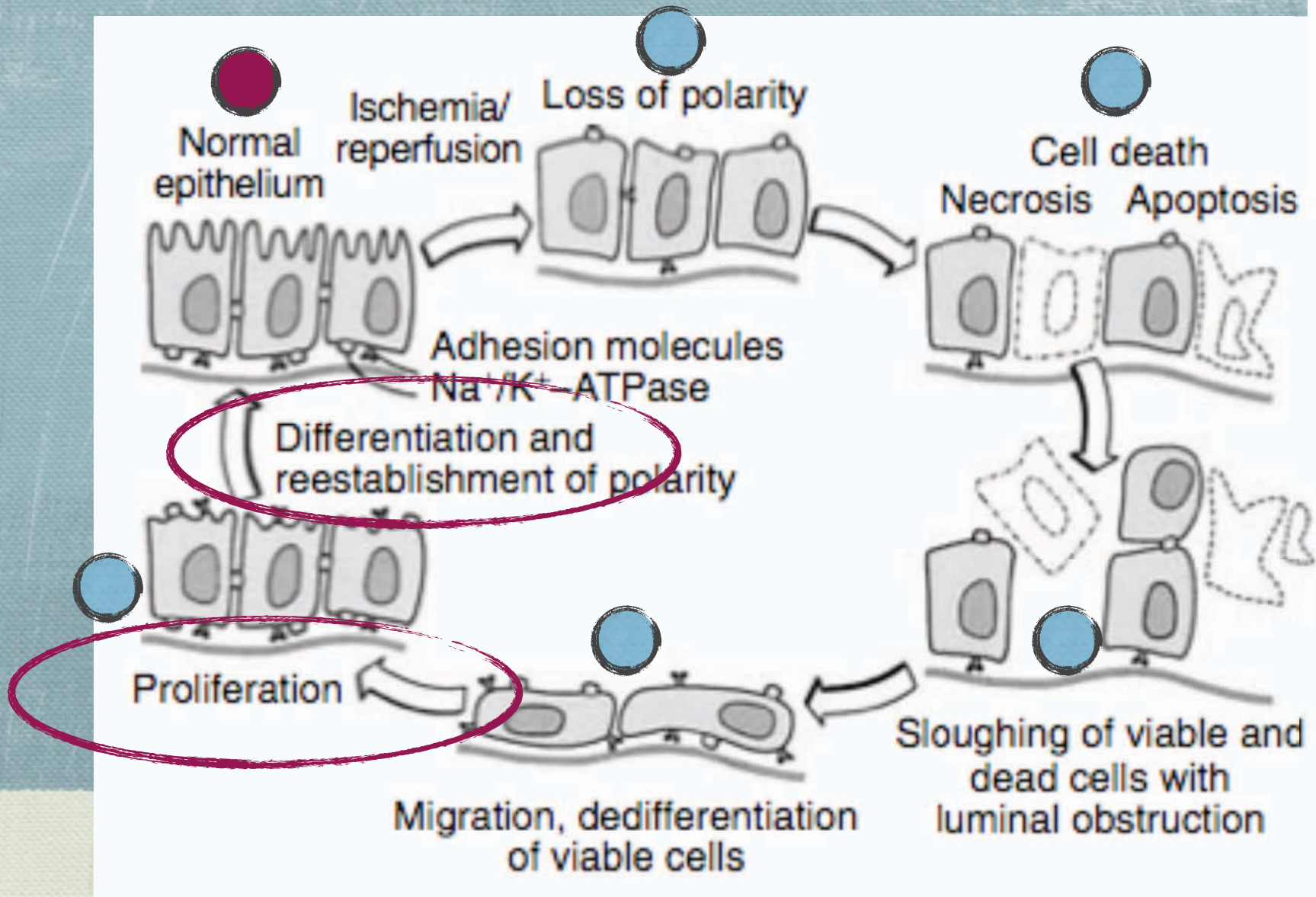
## Σωληναριακή ανακατασκευή (repair)

Bonverte J, JASN 2003

- Πολυδύναμα κύτταρα του μυελού (stem cells) σε μικρό ποσοστό
- 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)
- Γονιδιακή έκφραση αυξητικών παραγόντων (IGF1, HGF, FGF)

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

Bonverte J, JASN 2003



## Σωληναριακή ανακατασκευή (repair)

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 σωληνιακής απόφραξης με την επανεμφάνιση ικανοποιητικής ροής ούρων
- Αναγέννηση των “απωλεσθέντων” επιθηλιακών κυττάρων



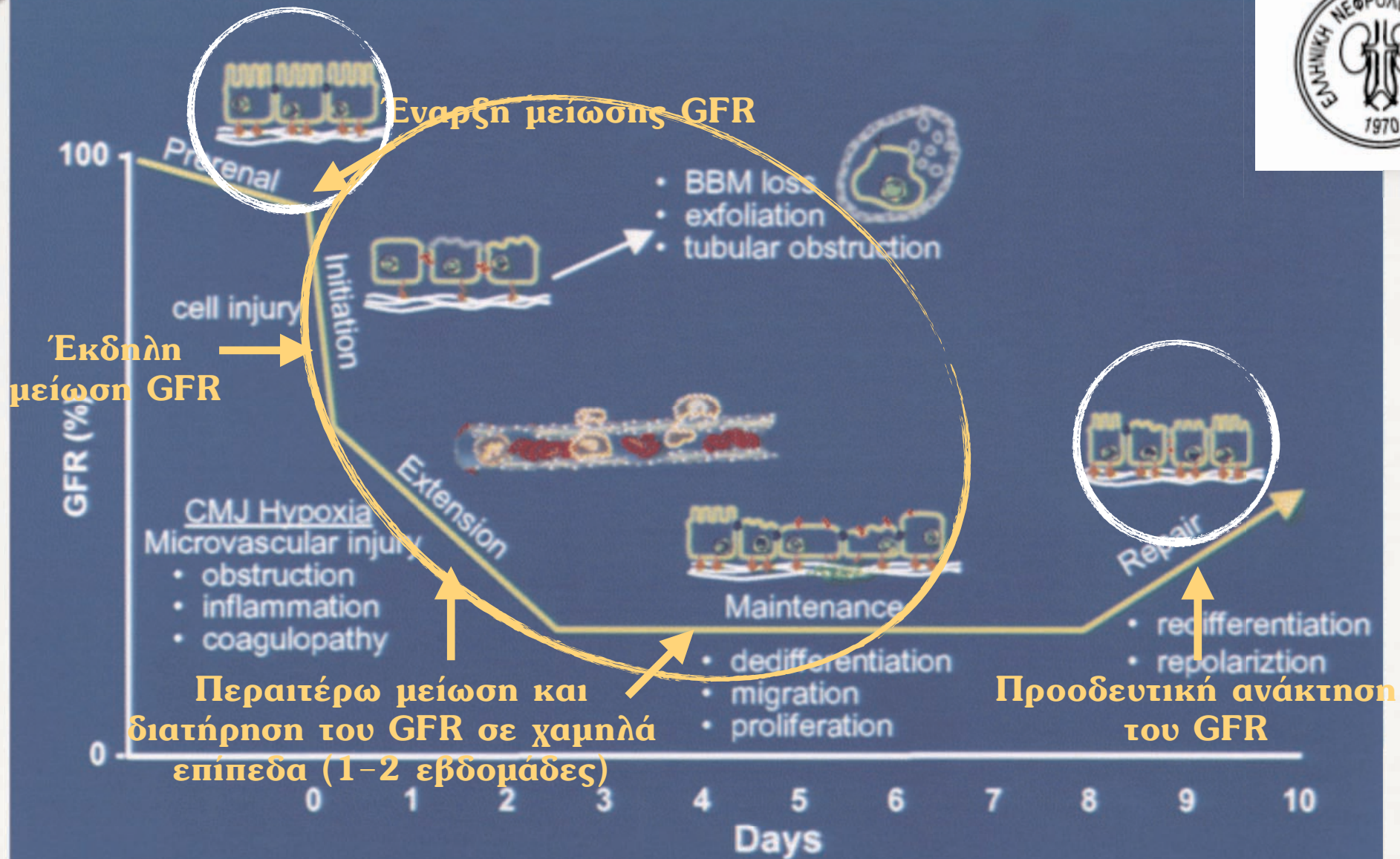
- > χορήγηση αυξητικών παραγόντων??
- > έγχυση πολυδύναμων μεσεγχυματικών κύτταρων??



## Σωληνιακή ανακατασκευή (repair)

Bonverte J, JASN 2003

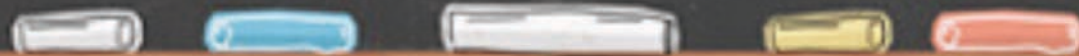




## Φάσεις ΟΣΒ (συνολικά)

 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

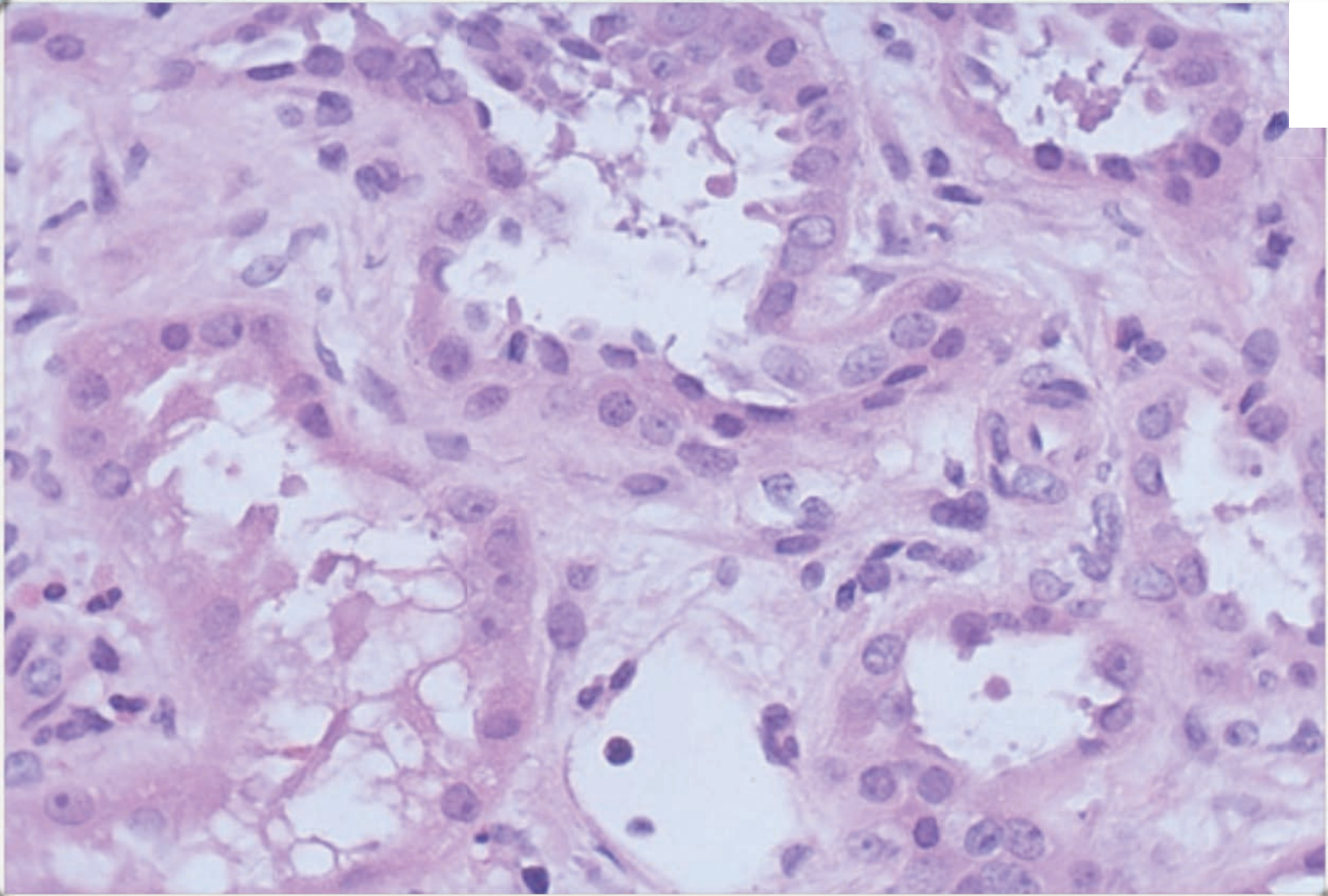
**απώλεια της  
νεφρικής  
λειτουργίας**

**Παράδοξο**

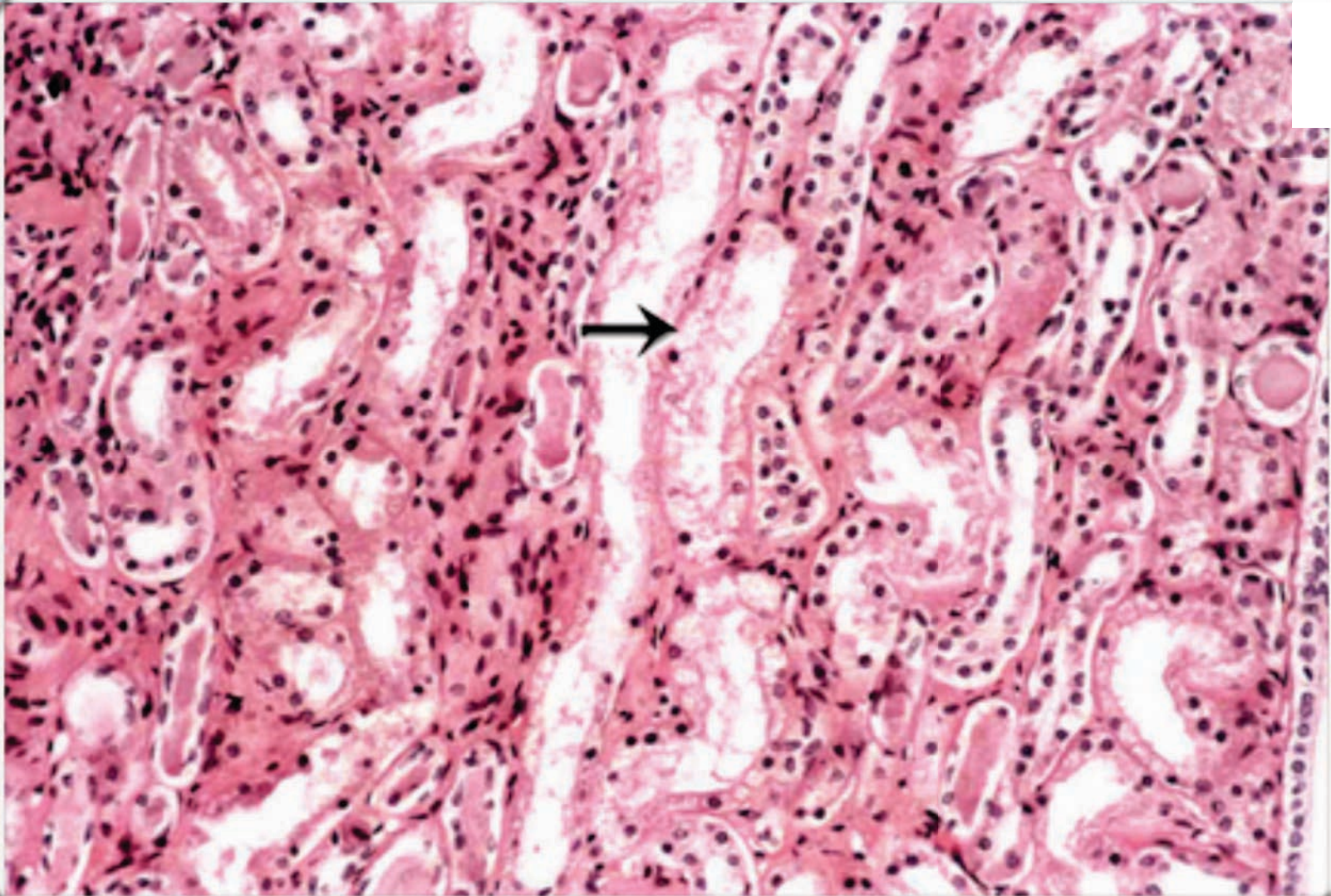
**βαρύτητα των  
ιστολογικών  
αλοιώσεων**



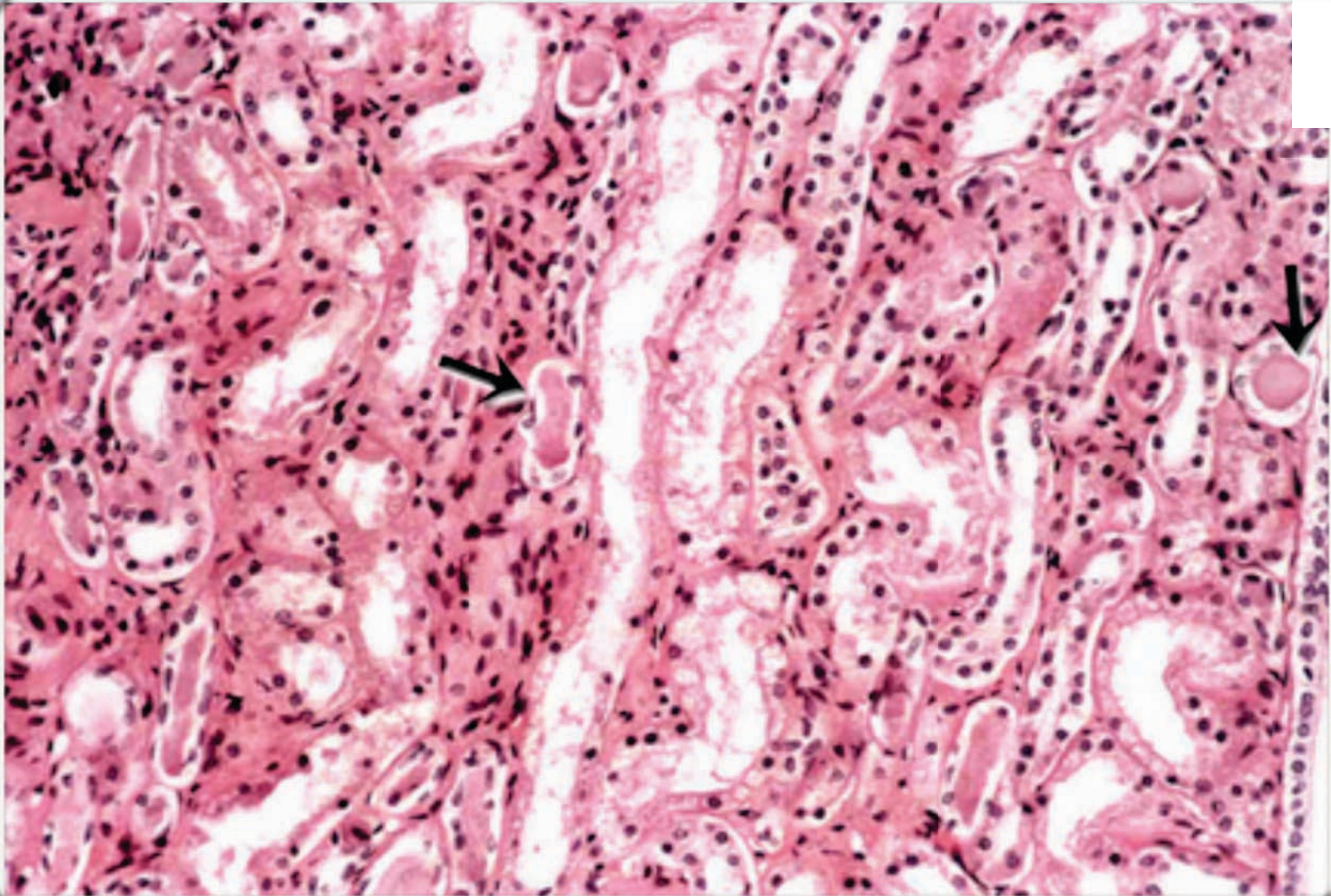
Brun C and Munk O, Lancet, 1957



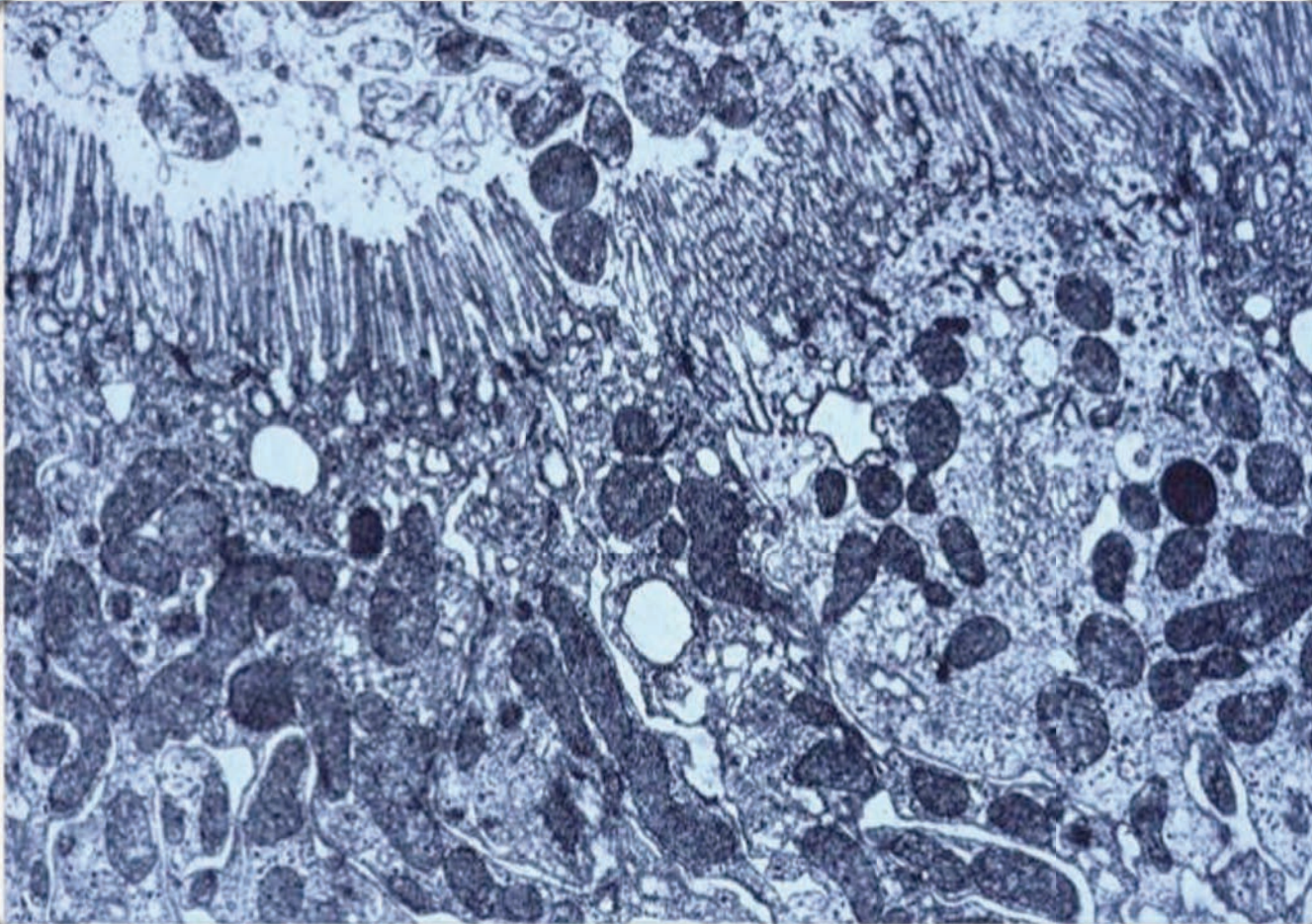
**“Κουρελιασμένο” επιθήλιο λόγω ισχαιμικής  
ΟΣΝ σε ασθενή με καρδιογενές shock**



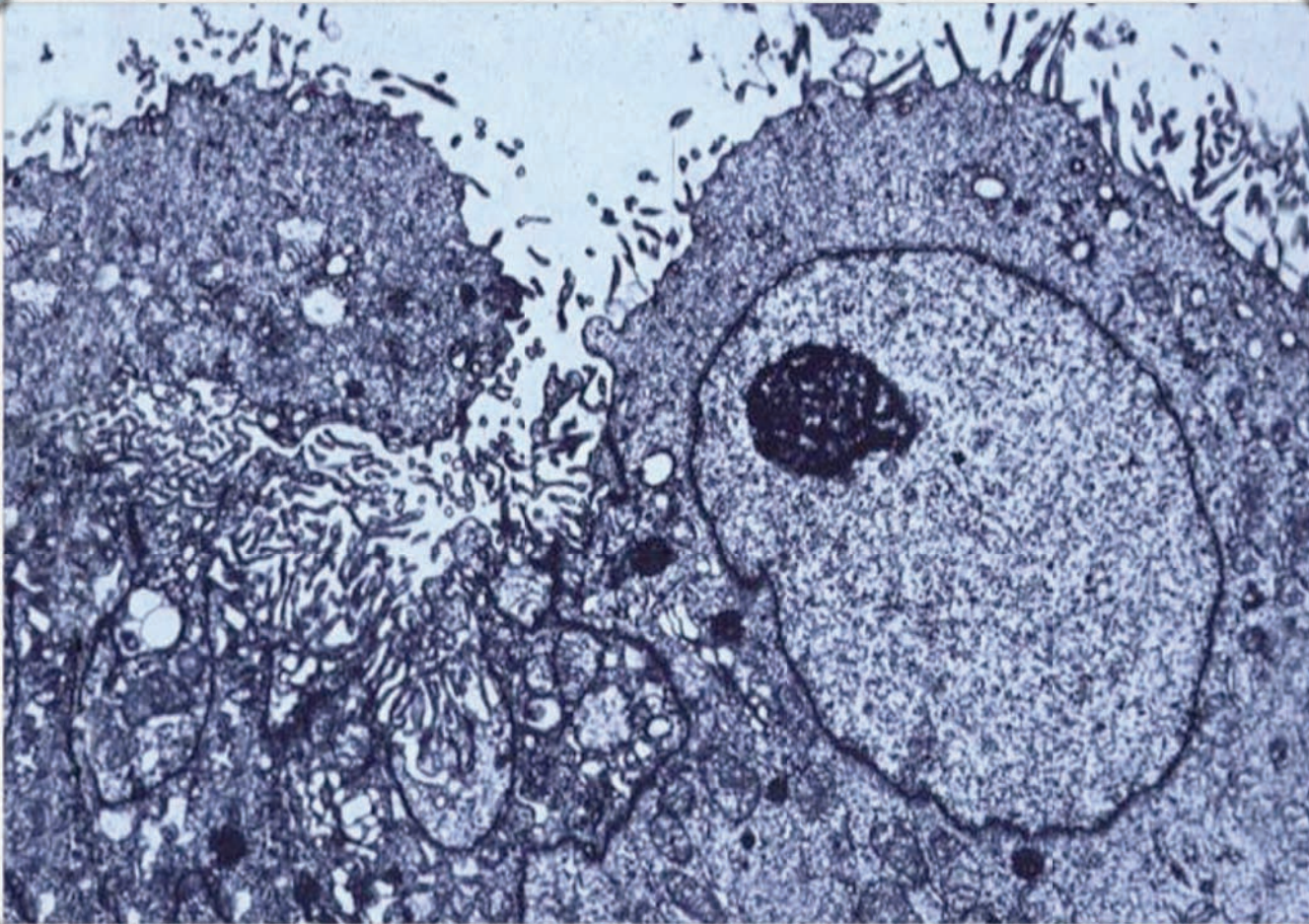
**Πεπτωκότητα κύτταρα εντός του  
σωληναριακού αυλού (sloughing of cells)**



## Σχηματισμός ενδοσωληναριακών κυλίνδρων

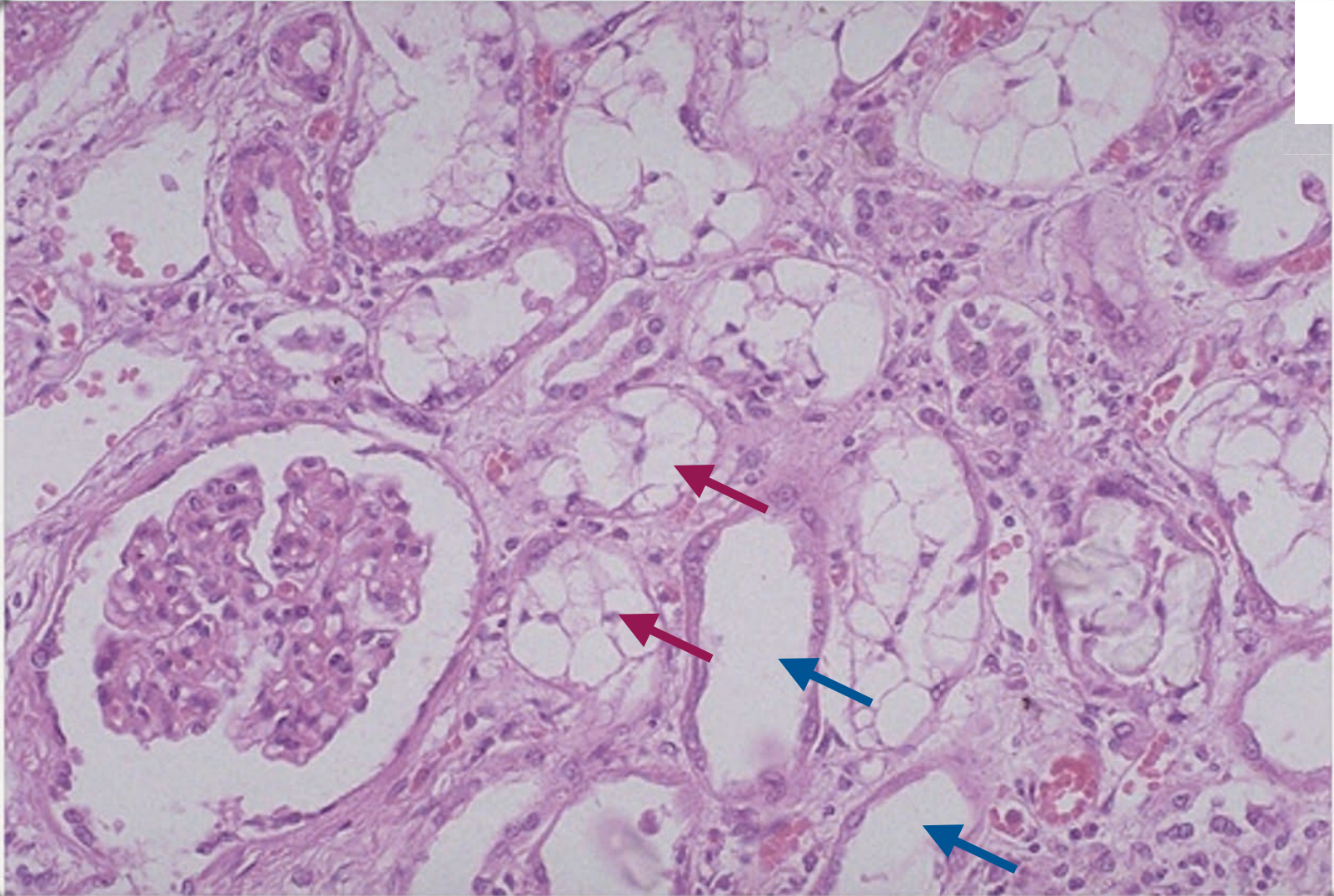


**Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: φυσιολογικό κύτταρο του εγγύς σωληναριακό κύτταρο**



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





**Τοξική ΟΣΝ λόγω αιθυλενικής γλυκόλης:  
διάταση και **κενοτοπίωση** σωληναριακού αυλού**



## Οι νεφροί μετά από ένα επεισόδιο ΟΣΒ:

- > 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

## Οξεία σωληναριακή βλάβη ή όχι;

Πόσο πλήρης είναι τελικά η αναπλάση της ΟΣΒ  
και πόσο οξεία θα πρέπει να θεωρείται;

ONB...



...μια άλλη λερναία ύδρα



Prasad Devarajan, JASN 2006

ONB...



...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

Prasad Devarajan, JASN 2006



Ευχαριστώ πολύ

