

*„Prawdziwa wiedza  
to znajomość przyczyn”*

*Francis Bacon*



# *To nowego w patogenezie zespołu Aspota?*

*Lidia Hysa-Klekot*

*Lublin 2013*

# *Błony podstawne*

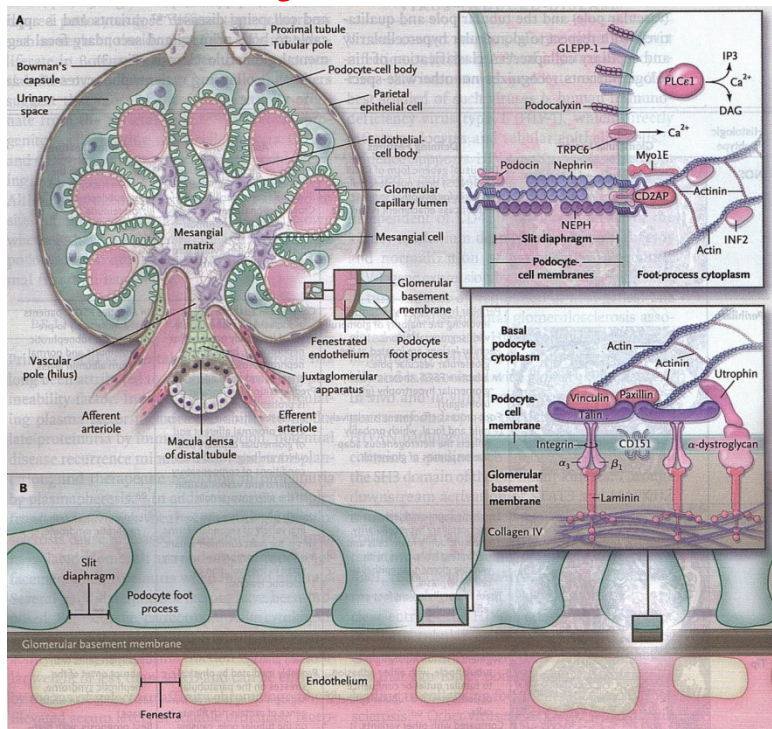


- *Błony podstawne są wyspecjalizowanymi zewnątrzkomórkowymi strukturami podtrzymującymi architekturę tkanek i wpływającymi na zachowanie się komórek.*
- *Są obecne w całym ciele.*
- *Formują kompartmenty wewnątrz tkanek oddzielając komórki endotelialne i nabłonkowe od leżącej pod nimi mesenchymy.*

# Błony podstawne w nerkach



- Cewkowe błony podstawne
- Błony podstawne torebki Bowmana
- Błony podstawne naczyń krwionośnych
- **Błona podstawna kłębuszka nerkowego (G.B.M)**



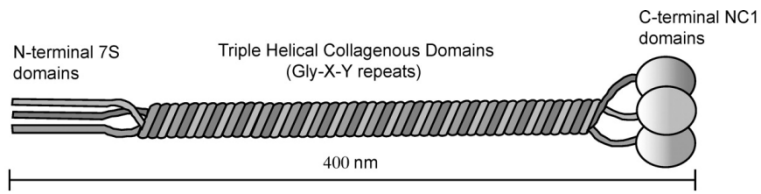
*G.B.M jest integralną częścią  
błony filtracyjnej.*

*Oddziela komórki śródbłonka  
od podocytów.*

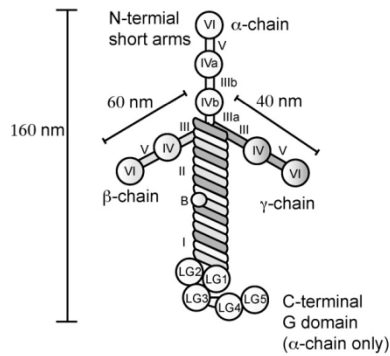
*Zapewnia szczelność błony  
filtracyjnej dla albumin.*

*Wg: Vivette D. and all. Focal Segmental Glomerulosclerosis.  
N Engl J Med. December 22, 2011*

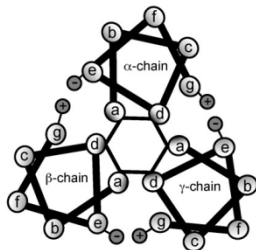
# Składniki błony podstawnej



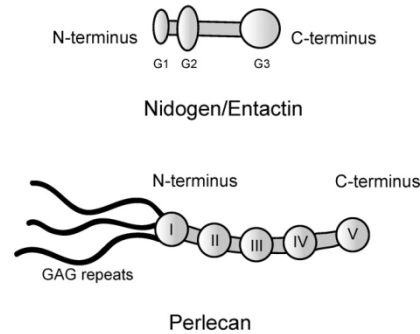
Type IV Collagen Protomer (3  $\alpha$ -chains)



Laminin ( $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ -chain)



Stabilization of the laminin coiled-coil domain

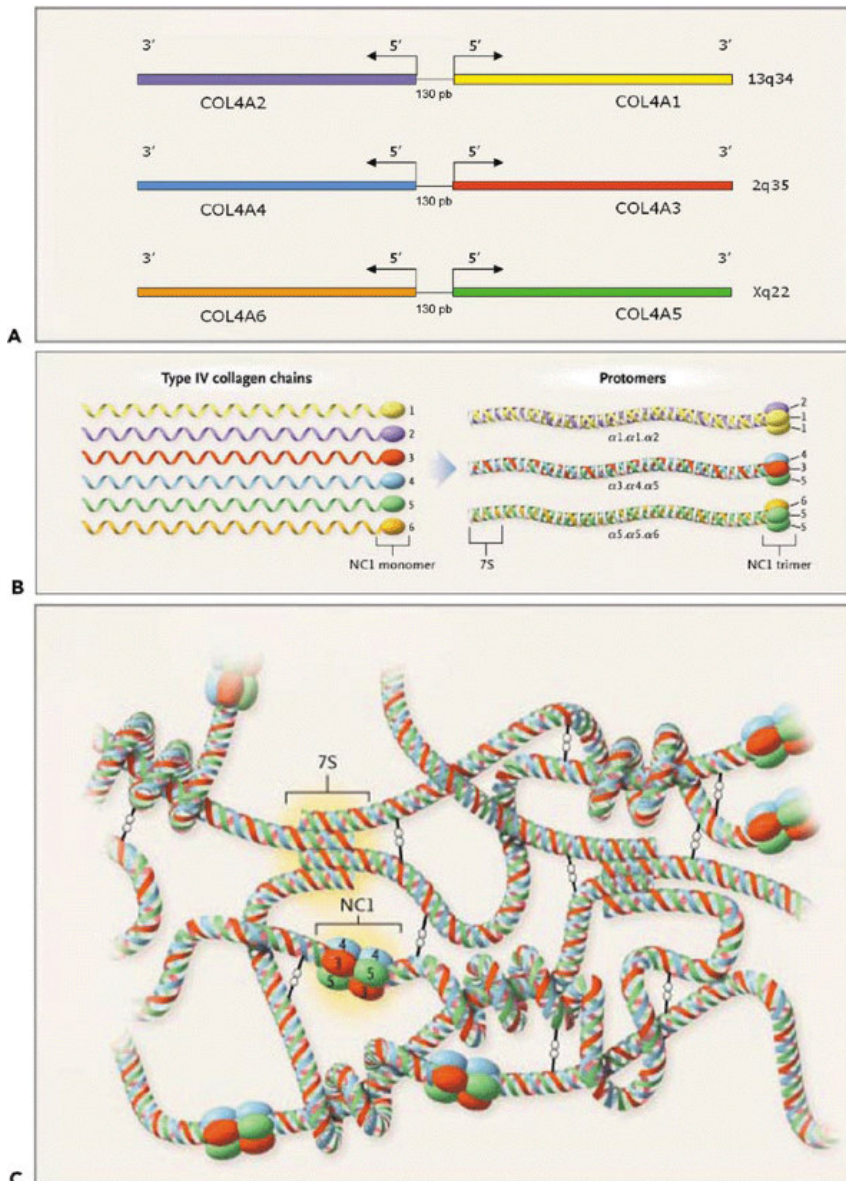


- *Kolagen*

- *Laminina*

- *Perlekan*

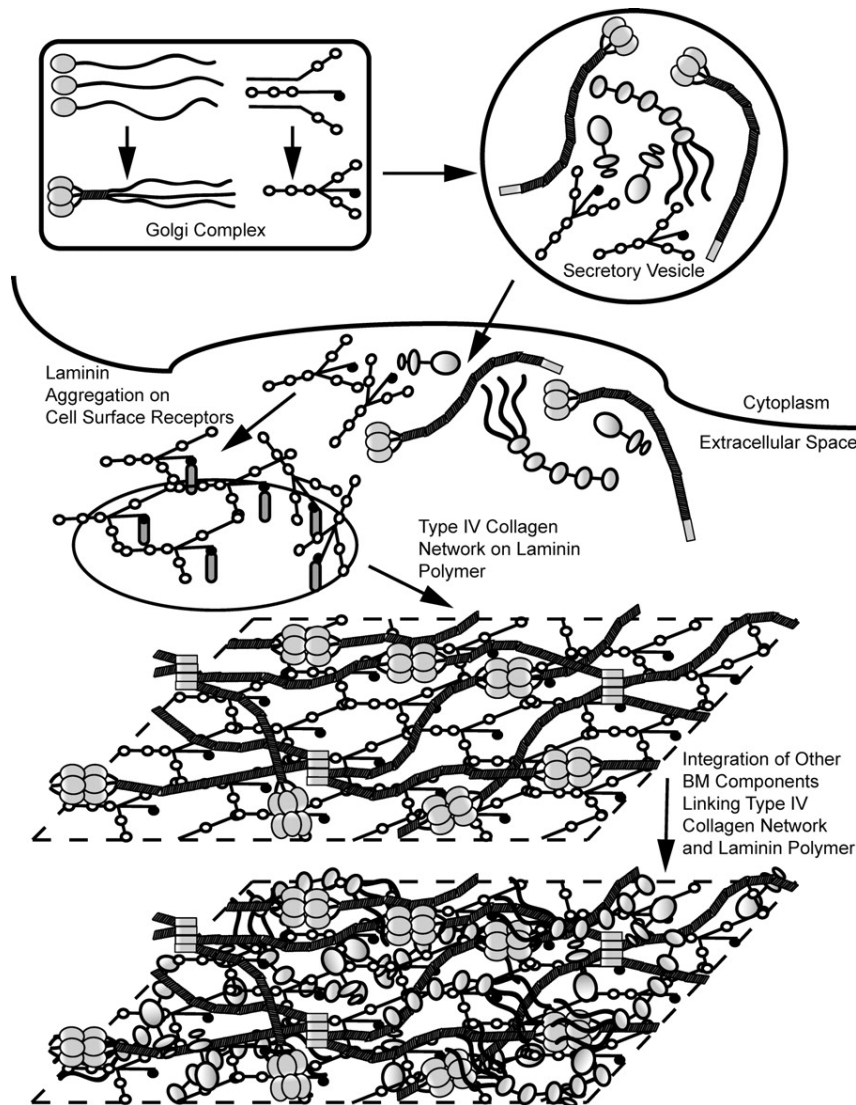
- *Nidogen (Enaktyna)*



- Łańcuchy kolagenu składają się z długiej domeny kolagenowej, niekolagenowej domeny sferycznej i *N*-końcowej domeny *T**S*.

- Protomery kolagenu tworzą sieć łącząc się *T*-końcowymi domenami sferycznymi i *N*-końcowymi domenami *T**S*.

# Budowa błony podstawnej



*Kolagen zawierający prawidłowe łańcuchy  $\alpha_3$ ,  $\alpha_4$  i  $\alpha_5$  gwarantuje wytrzymałość błony podstawnej, oraz jej oporność na działanie ciśnienia hydrostatycznego i innych sił fizycznych*



*Wadliwa struktura kolagenu jest wynikiem mutacji genów kodujących syntezę jego łańcuchów:*

- $\text{COL}_4 \text{A}_5 - \alpha_5$  (85%)
- $\text{COL}_4 \text{A}_3 - \alpha_3, \alpha_4$  (10-15%)
- $\text{COL}_4 \text{A}_4 - (\text{AD})$  (5%)

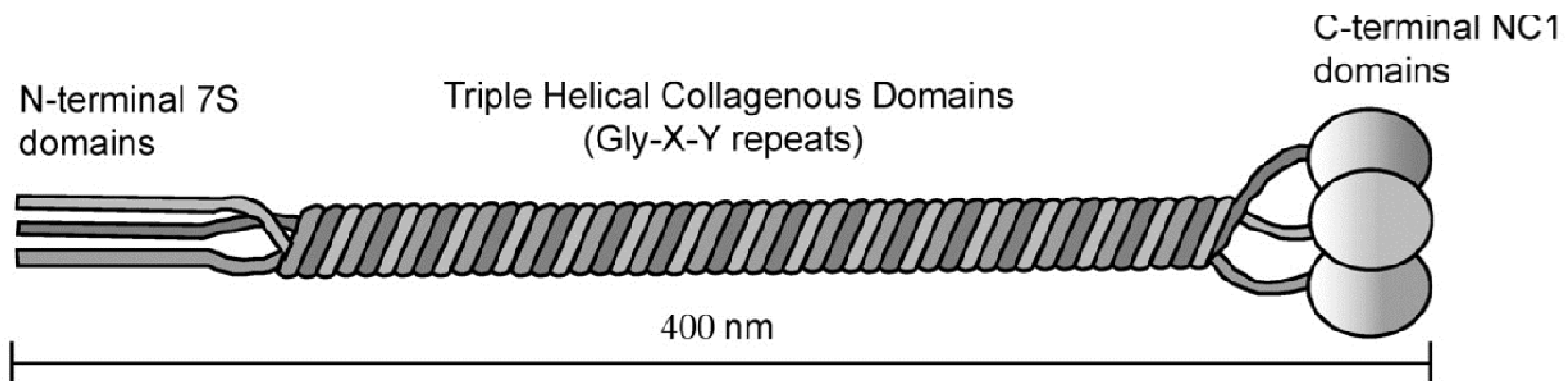
*Mutacje te skutkują formowaniem się nieprawidłowej sieci kolagenu typowej dla wzorca płodowego zawierającego łańcuchy  $\alpha_1, \alpha_1, \alpha_2$ . Jest on mniej wytrzymały na działanie ciśnienia hydrostatycznego i bardziej podatny na proteolizę.*

# Definicja



*Zespół Alporta jest wrodzoną, progresywną membranopatią będącą następstwem nieprawidłowej struktury głównego składnika błon podstawnych –*

**KOLAGENU IV**



Type IV Collagen Protomer (3  $\alpha$ -chains)

# Zespół Alporta charakteryzuje:



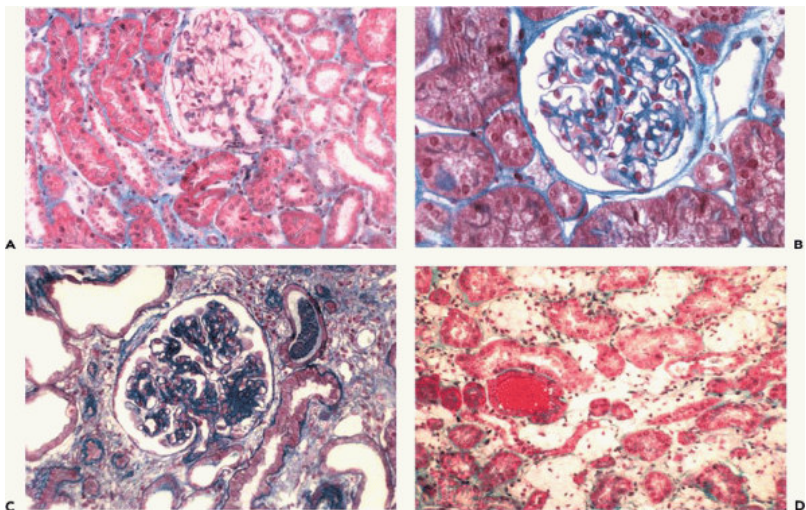
- *Brak genetycznego defektu strukturalnego błony podstawnej*
- *Postępująca destrukcja bariery filtracyjnej*
- *Wstępna manifestacja kliniczna – krwinkomocz, krwionocz*
- *Progresja w kierunku białkomoczu*  
*(punkt kulminacyjny drogi w kierunku ESRD)*
- *Postępujące zniszczenie architektury nerek*
- *Rozwój schyłkowej niewydolności nerek we wczesnej młodości*



*Rodzaj mutacji pozostaje w związku z manifestacją fenotypową, a więc tempem progresji choroby w kierunku ESRD, a także wystąpieniem objawów pozanerkowych (sensomotoryczne upośledzenie słuchu, stożek rogówki, leiomyomatoza).*

*Badania genetyczne pozwalają ustalić długoterminową prognozę i potencjalny wiek wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek.*

*Obecny od urodzenia, genetycznie uwarunkowany  
defekt struktury kolagenu*



*Jakie zmiany  
zachodzą w tym czasie  
w barierze filtracyjnej  
i Śródmiaższu nerek?*

*Wg. Kidney pathology.com.ar*

*Rozwój ESRD  
(druga, trzecia dekada Życia)*



*„Prawdziwa wiedza to znajomość  
przyczyn”*

*Francis Bacon*



# Potencjalna kolejność zjawisk patofizjologicznych w zespole Asporta

Wadliwa struktura kolagenu,  
mała liczba mostków dwusiarczkowych - „słaba sieć”

Nadprodukcja atypowych izoform lamininy ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_5$ )

- wzrost przepuszczalności G.B.M

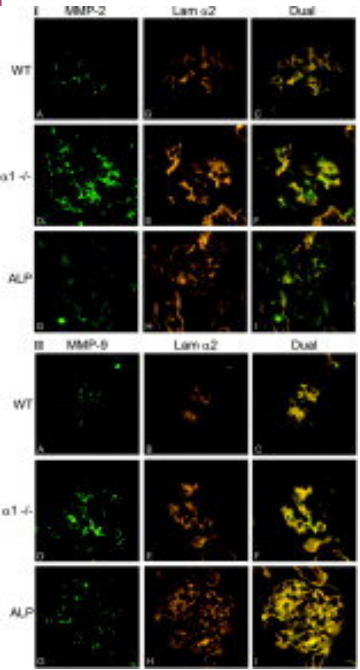
Proteoliza sieci kolagenowej poprzez metaloproteiny macierzy międzykomórkowej MMP<sub>12</sub> - elastaza uwalniana z makrofagów łączy się z receptorem  $\text{CTRX}_2$  na podocytach

Wzrost aktywności metaloproteinaz macierzy

- najważniejszy czynnik w patogenezie ZŁ

Nacieki monocytarne - uwalnianie cytokin prozapalnych

Aktywacja  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{TGF}\beta$ , MMPs - aktywacja fibroblastów i miofibroblastów dla „naprawy” narządów



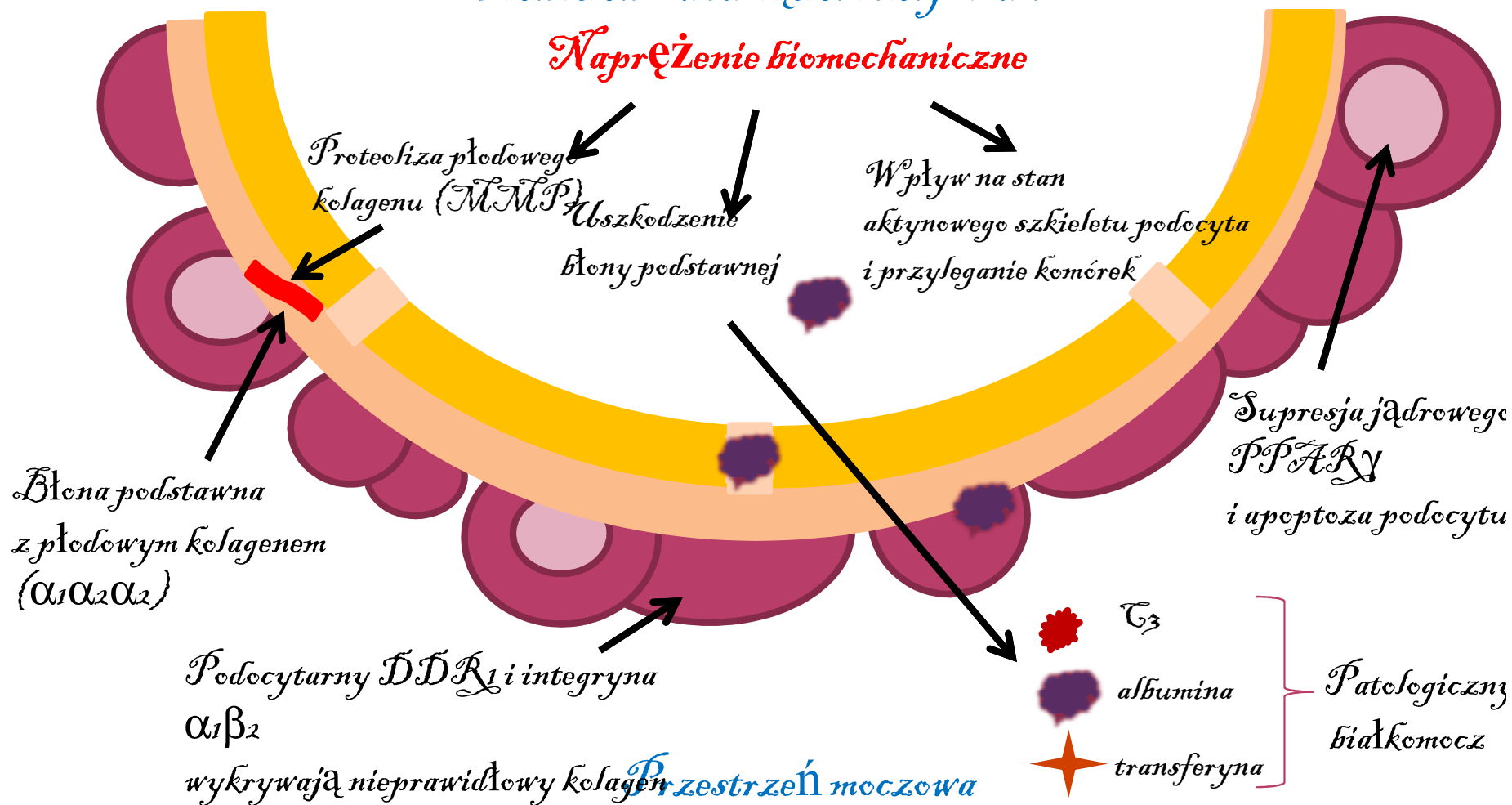
Woj. Cosgrove D. Integrin  $\alpha_1\beta_1$  Regulates Matrix Metalloproteinases via  $\text{P}38$  Mitogen-Activated Protein Kinase

# Tzynniki patofizjologiczne wplywaja na blone podstawna w zespole Asportu



Przestrzen wewnatrznaczyniowa

Naprezenie biomechaniczne



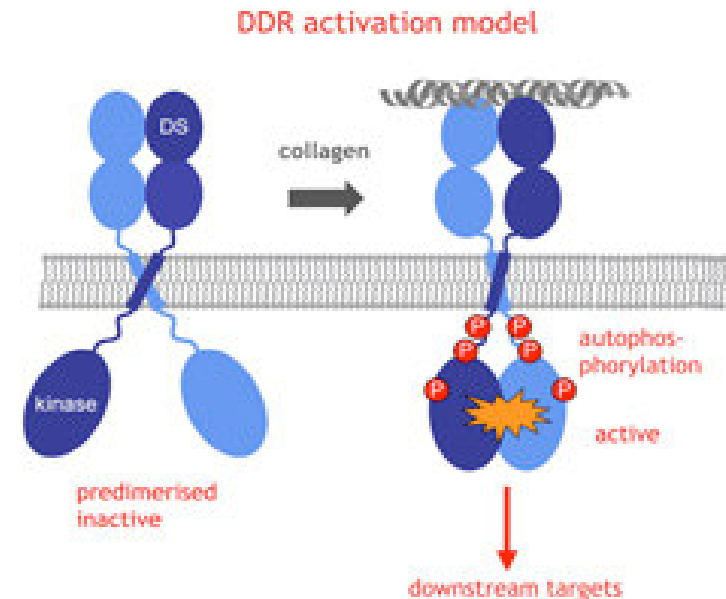
# *Rola receptorów DDR<sub>1</sub> w progresji Zł*



*DDR<sub>1</sub> jest receptorem przez błonowym o typie kinazy tyrozynowej.*

*Reguluje remodeling macierzy pozakomórkowej poprzez wpływ na adhezję i proliferację komórek mesangialnych.*

*Kolagen I - V<sup>o</sup> jest ligandem receptora DDR<sub>1</sub>.*



# *Role receptorów $DDR_1$ w progresji Zł*



*$DDR_1$  jest odpowiedzialny za interakcje między podocytami i  $GBM$ . Postuluje się, że podocyty „odczytują” zmiany w strukturze kolagenu (w jego protomerach) poprzez receptor  $DDR_1$ . Rezultatem tego jest uwalnianie przez podocyty wielu czynników wzrostowych i cytokin, które mają „naprawić” zaburzoną strukturę  $GBM$ .*

*Pobudzenie podocytów prowadzi jednak do nacieków komórek zapalnych i włóknienia, a w rezultacie do progresji choroby.*

# Integryny



Integryny łączą cytoszkielet aktyninowy komórek z macierzą mesangialną i działają jako „mechanosensor” sygnałów komórkowych.

$\alpha_2\beta_1$  integryna jest obecna na podstawnobocznej powierzchni podocytów.

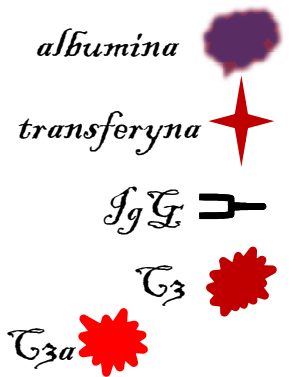
Receptor  $\alpha_2$  integryny łączy się ze specyficzną sekwencją potrójnej spirali kolagenu. „Odczytując” nieprawidłową strukturę kolagenu błony podstawnej w ZŁ stymuluje podocyty do nadprodukcji macierzy pozakomórkowej.



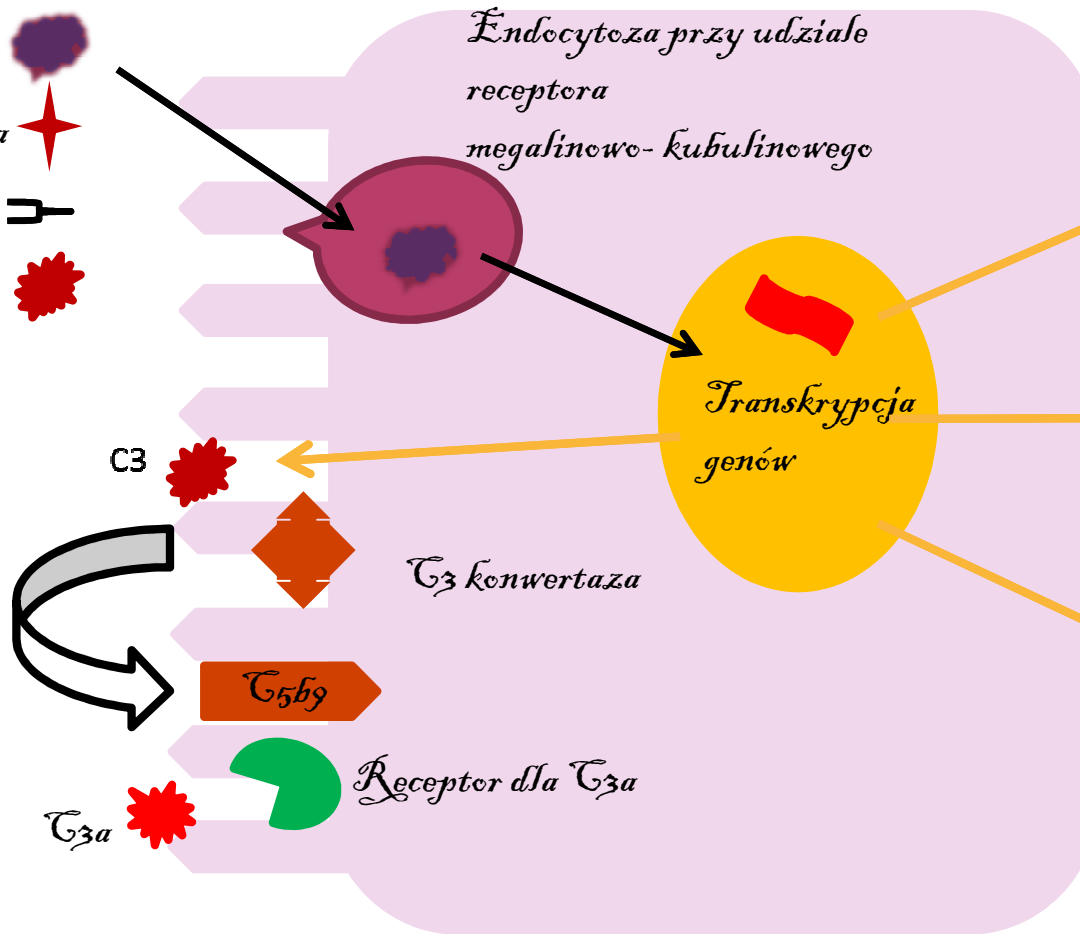
# Udział cewki proksymalnej w patofizjologii zespołu Asporta



## Światło cewki



## Komórka cewki proksymalnej



## Śródmiaższ

mediatory profibrotyczne:

- TGF $\beta$
- Kolagen I i IV
- Fibronektyna
- CTGF

mediatory zapalne:

- Cytokiny
- TNF $\alpha$

chemokiny:

- MCP-1
- RANTES

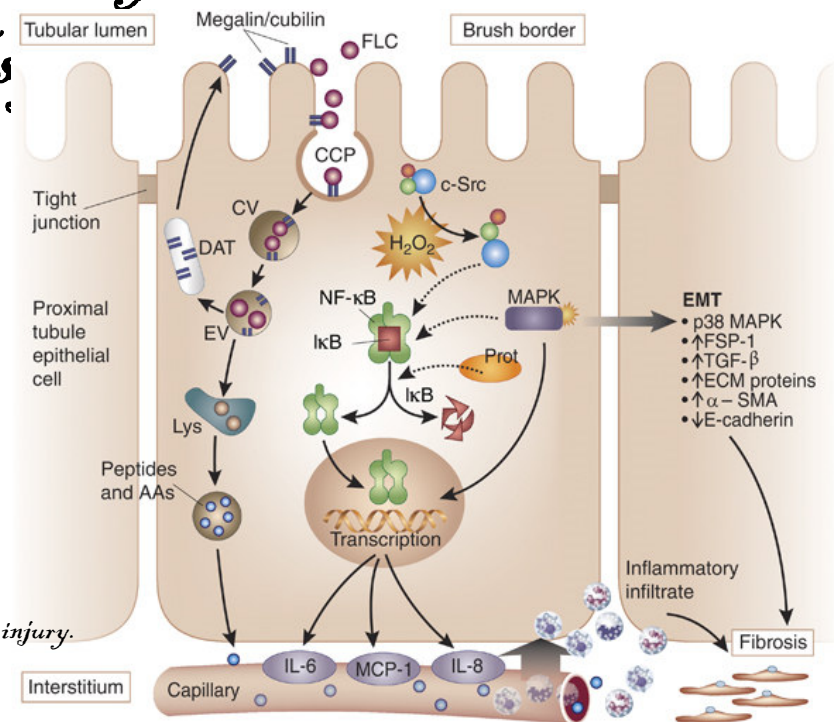


- Albuminy
- Transferyna
- Immunoglobuliny
- Białka dopełniacza

Przedostają się do moczu pierwotnego i aktywują prozapalną i profibrotyczną drogę sygnałową w komórkach epitelialnych cewek

proks

PTEC mają receptor dla składnika C3 dopełniacza



Wg: Basnayake K. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79: 1289-1301

# *Transmisja zapalenia z komórek cewek proksymalnych*



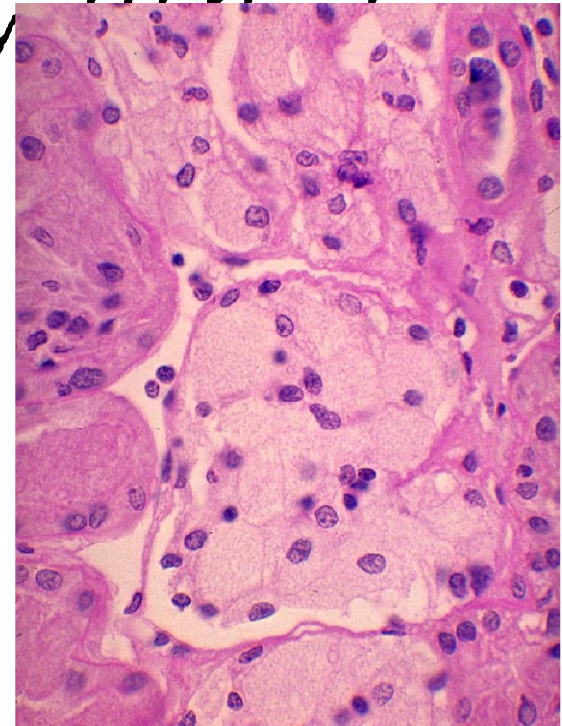
*do kompartmentu cewkowo-Śródmiąższowego  
Rekrutacja makrofagów drogą sygnałów  
chemokinowych.*

*Makrofagi obciążone patologicznie  
stają się komórkami piankowatymi.*

*Nacieki komórkowe Śródmiąższu  
są najważniejsze w progresji  
choroby, ale i w akceleracji*

*procesu.*

*Wg. [www.afz.urz.unibas.ch/pathopic](http://www.afz.urz.unibas.ch/pathopic)*



# *Wczesne rozpoznanie – wczesne leczenie*



*Poznanie kaskady zjawisk patofizjologicznych leżących u podłoża  
progresji uszkodzenia nerek w ZŁ umożliwia:*

*Wczesne rozpoznanie:*

- Wywiad rodzinny*
- Analiza moczu w kierunku  
hematurii i albuminurii*

*- Złoty standard – BPOPS IANERKI*

- Biopsja skóry  
z bad. Immunohistochemicznym*
- Badanie genetyczne*

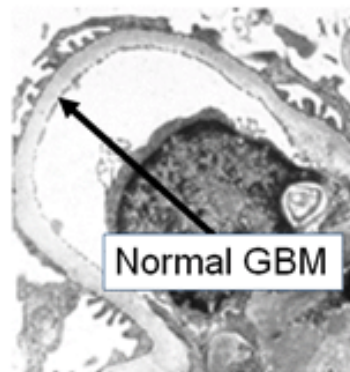
*Wczesne wprowadzenie  
celowanego leczenia*

*(przed wystąpieniem białkomoczu)*

# Biopsja nerki i ocena ultrastruktury błony podstawnej

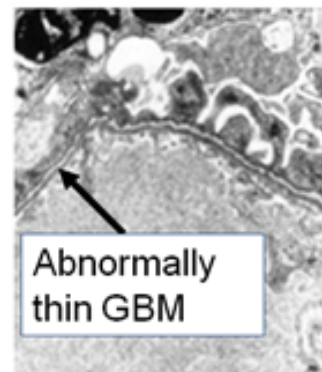


- Rozrzedzenie
- Pęknięcia
- Pogrubienie
- Rozwarstwienie błaszki gęstej



Normal GBM

Normal



Abnormally thin GBM

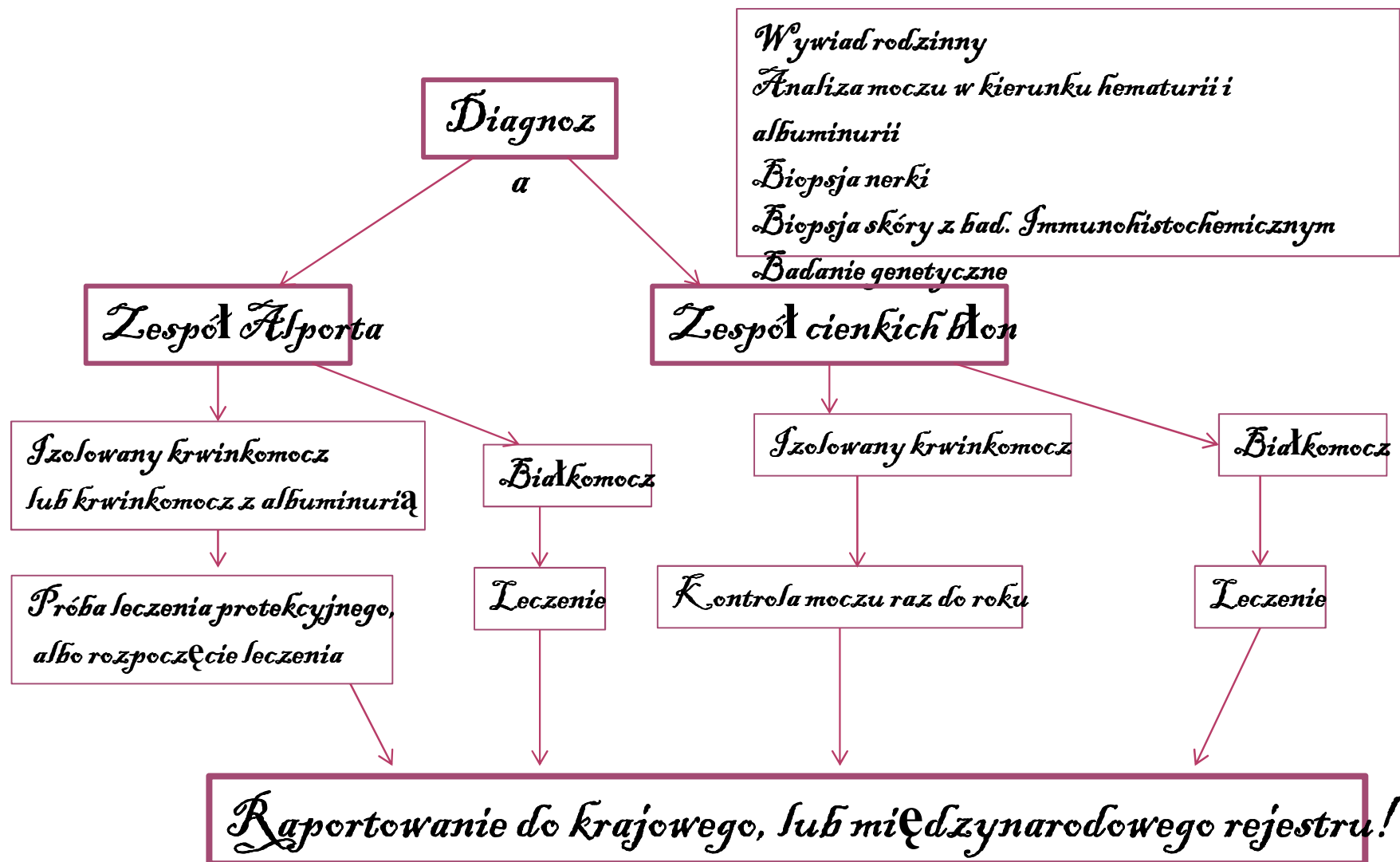
Thin Basement Membrane Lesion



Abnormally split & laminated GBM

Alport's Syndrome

# Algorytm identyfikacji dzieci z rodzinny. krwinkomoczem



# Leczenie celowane zespołu Asporta



## 1. Leczenie antyproteinuryczne

- Blokada  $ACE$  (konwertazy)  
 $ARB$  (receptora  $AT_1$ )  
aldosteronu

- Cyklosporyna  $A$

## 2. Leczenie przeciwzapalne i przeciwfibrotyczne (blokada $TGF\beta_1$ )

## 3. Blokada układu dopełniacza

## 4. Inhibitory metaloproteinaz macierzy

## 5. Antagoniści receptorów chemokinowych

## 6. Białka $BMP_7$

## 7. Transplantacja szpiku kostnego i komórek macierzystych

## 8. Radiacja - deplecja aktywowanych makrofagów



*Doświadczalne metody leczenia z wykorzystaniem plejotropowego i renoprotekcyjnego działania w różnych stadiach CKD:*

- 1. Antagoniści receptora endotelinowego*
- 2. Inhibitory reduktazy CoA*
- 3. Inhibitory peptydów wazoaktywnych (ACE7688)*
- 4. Vit D<sub>3</sub> - efekt antyproteinuryczny, przeciwzapalny i immunomodulacyjny*

*Dziękuję za uwagę!*

