

Ο παθογενετικός ρόλος της υπέρτασης στη νεφρική βλάβη

Β. Ράικου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μία από τις αιτίες που οδηγούν στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται στην ανάπτυξη και πρόοδο της νεφρικής καταστροφής, λόγω της υπέρτασης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Μελέτες ανακάλυψαν ότι η αγγειοτενσίνη II (Ang II) παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νεφρικής βλάβης, διότι, εκτός των κλασικών μηχανισμών, προκαλεί επιπρόσθετα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υπερέκφραση των επιφανειακών μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1. Διήθηση μακροφάγων που συνοδεύτηκε από εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας παρατηρήθηκε σε πειραματικά μοντέλα υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης εξαρτώμενης από την αγγειοτενσίνη II. Οι χυμοκίνες ίσως λειτουργούν ως μεσολαβητές στη διήθηση αυτή των μακροφάγων. Η MCP-1 και η RANTES είναι οι περισσότερο μελετημένες χυμοκίνες, οι οποίες ενοχοποιούνται στη νεφρική καταστροφή. Η osteopontin είναι κύριος παράγοντας με χημειοτακτική δράση για τα μακροφάγα και λειτουργεί ως ρυθμιστής της φλεγμονής, λόγω της ικανότητάς της να επηρεάζει τη λειτουργία των μακροφάγων. Παράλληλα υποστηρίζεται σημαντική συσχέτιση της osteopontin και του συστήματος της αγγειοτενσίνης (RAS) στις νεφρικές νόσους. Συμπερασματικά, η υπέρταση φαίνεται να είναι πολύ ισχυρός διεγέρτης στη φλεγμονή των νεφρών, στη διήθηση μονοκυττάρων/μακροφάγων, στην εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας και στη νεφρική βλάβη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατα έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθολογίας της αρτηριοσκλήρυνσης. Σε ένα σημαντικό βαθμό η αρτηριοσκλήρυνση είναι μια φλεγμονώδης νόσος του αγγειακού τοιχώματος.

Πολλοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την έναρξη ενδοθηλιακής βλάβης, περιλαμβάνοντας τους μηχανικούς παράγοντες με κύριο εκπρόσωπο την υπέρταση.

Αυτοί οι παράγοντες οδηγούν στην αυξημένη έκφραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των υποδοχέων της LDL και την αυξημένη προσκόλληση των μονοκυττάρων/μακροφάγων και T κυττάρων.

Η πρόοδος της αρτηριοσκλήρυνσης συσχετίζεται με το ρόλο των κυτοκινών/χυμοκινών και αυξητικών παραγόντων στη βλάβη του αγγειακού τοιχώματος, περιλαμβάνοντας τον PDGF (platelet-derived growth factor), IL-1 (interleukin-1), TNF- α (tumor necrosis factor- α) και MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)¹.

Ειδικός Νεφρολόγος,
Θεσσαλονίκη

Οι νεφρικές παθήσεις χαρακτηρίζονται από ιστική καταστροφή και πρόοδο προς την απώλεια νεφρώνων, μαρτυρία η οποία έχει θεμελιωθεί από πολλές μελέτες νεφρικών νόσων σε πειραματικά μοντέλα. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην απώλεια νεφρώνων διακρίνονται στους *εκφυλιστικούς*, στους *φλεγμονώδεις* και στους *δυσρρυθμιστικούς*. Στις εκφυλιστικές και στις φλεγμονώδεις νεφρικές νόσους αρχικά σημειώνονται πειραματικές αλλοιώσεις, ενώ η σωληναριακή βλάβη είναι δευτεροπαθής, σε αντίθεση με τις δυσρρυθμιστικές παθήσεις, όπου σπείραμα και σωληνάριο επηρεάζονται παράλληλα².

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μία από τις αιτίες που οδηγούν στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η επίπτωσή της συνεχίζει να αυξάνει παρ' όλη την πρόοδο στην αντιυπερτασική θεραπεία³.

Επιπλέον, η αρτηριακή υπέρταση είναι σπουδαίος παράγοντας στην πορεία και εξέλιξη άλλων μορφών χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Ωστόσο, οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται στην ανάπτυξη και πρόοδο της νεφρικής καταστροφής λόγω της υπέρτασης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Υπάρχει αυξημένη μαρτυρία ότι φλεγμονώδεις αγγειακοί μηχανισμοί και διάμεση εναπόθεση των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας περιλαμβάνονται στην παθογένεια.

Πειραματικές και κλινικές μελέτες ανακάλυψαν ότι η αγγειοτενσίνη II (ΑΙΙ) παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της καταστροφής των τελικών οργάνων, την προκαλούμενη από την υπέρταση. Πράγματι, έχειδειχθεί ότι η ενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης παίζει ρόλο κλειδί στην ανάπτυξη αιμοδυναμικών ενδονεφρικών ανωμαλιών⁴.

Οι μηχανισμοί της υπέρτασης, της οφειλόμενης στην ΑΙΙ, και της νεφρικής καταστροφής γενικά αποδίδονται σε άμεση αγγειοσύσπαση, σε διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αυξημένη έκκριση της αλδοστερόνης και ενδοθηλίνης.

Επιπροσθέτως, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ΑΙΙ θα μπορούσε επίσης να προκαλέσει καταστροφή των τελικών οργάνων και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με την παραγωγή του οξειδωτικού stress και αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έχειδειχθεί ότι η ανάπτυξη της νεφρικής βλάβης εξαρτάται από την ΑΙΙ και συσχετίζεται με αγγειακούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς και υπερέκφραση των επιφανειακών μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και

VCAM-1. Ενώ η εκφραση του ICAM-1 ήταν σταθερά αυξημένη, η αυξημένη εκφραση του VCAM-1 ήταν περισσότερο κυρίαρχη κατά την πρώιμη φάση της νεφρικής βλάβης⁵.

Μακροχρόνια έγχυση ΑΙΙ σε νορμοτασικά πειραματόζωα προκαλεί μέτρια υπέρταση και εκσεσημασμένη αγγειακή, πειραματική και σωληναριοδιάμεση βλάβη και διάμεση ίνωση. Αρτηριακή υπέρταση προκαλούμενη σε πειραματόζωα από τα ανθρώπινα συστατικά του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης προκαλεί μηχανικό stress στα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα, το οποίο ίσως εν μέρει υπολογίζεται για την ανάπτυξη της νεφρικής αγγειακής καταστροφής. Ακόμη και αν οι αιμοδυναμικοί παράγοντες από μόνοι τους είναι ικανοί να προκαλέσουν αγγειακή ανακατασκευή και μεταγενέστερη καταστροφή τελικού οργάνου, είναι πιθανό επίσης να περιλαμβάνονται και άλλοι μηχανισμοί ρυθμισμένοι από τα υψηλά επίπεδα ΑΙΙ, ανεξάρτητοι από την πίεση του αίματος. Αυτή η άποψη υποστηρίζεται από το εύρημα ότι ο αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης εμπόδισε πλήρως την ανάπτυξη της πρωτεϊνουρίας, τη διήθηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων και υπερέκφραση των μορίων προσκόλλησης στους νεφρούς, ενώ συνδυάστηκε με μικρή μόνο μείωση της πίεσης του αίματος.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχει ιδιαίτερα τονισθεί ο ρόλος της διήθησης μονοκυττάρων λευκοκυττάρων στην πειραματική υπέρταση νεφρική βλάβη. Διήθηση μακροφάγων παρατηρήθηκε σε πειραματικά μοντέλα υπέρτασικής νεφροσκλήρυνσης εξαρτώμενης από την αγγειοτενσίνη II^{5,6}. Η συσσώρευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα συνοδεύτηκε επίσης από εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας. Στη διήθηση των μακροφάγων σημαντικός μπορεί να είναι ο ρόλος των χυμοκινών, οι οποίες ίσως λειτουργούν σαν μεσολαβητές στη διαδικασία αυτή⁷ (Πίν. 1).

Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης συσχετίζεται με αρραίωση της διήθησης των μακροφάγων⁸. Εκτός των μονοκυττάρων/μακροφάγων είναι πιθανό ότι και άλλα φλεγμονώδη

Πίνακας 1. Μεσολαβητές της φλεγμονής που συμμετέχουν στην υπέρτασική νεφρική βλάβη

1. ICAM-1
2. VCAM-1
3. MCP-1
4. RANTES
5. Osteopontin

κύτταρα, όπως τα ουδετερόφιλα και οι μυοϊνοβλάστες περιλαμβάνονται στη φλεγμονώδη απάντηση στην πειραματική υπερτασική νεφρική βλάβη⁵.

Χυμοκίνες είναι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες λειτουργούν επάνω στα λευκοκύτταρα με χημειοτακτική δράση και ενεργοποίηση⁹.

MCP-1 ΚΑΙ RANTES

Η MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) και η RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted) είναι οι περισσότεροι μελετημένες χυμοκίνες, οι οποίες ενοχοποιούνται στη νεφρική καταστροφή.

Η χυμοκίνη MCP-1, η οποία ανακαλύφθηκε το 1989, έχει αναγνωρισθεί ως σπουδαίος ρυθμιστής της διήθησης των μακροφάγων σε αρκετές ανοσολογικές φλεγμονώδεις νόσους των νεφρών. Αυξημένη έκφραση της MCP-1 έχει περιγραφεί σε πειραματική και ανθρώπινη σπειραματονεφρίτιδα¹⁰.

Η σπουδαιότητά της υποστηρίχθηκε από τη μείωση της σπειραματικής καταστροφής μετά τον αποκλεισμό της με ειδικά αντισώματα και ανταγωνιστικούς υποδοχείς^{9,11}. Η MCP-1 παίζει κύριο ρόλο στην έλξη και ενεργοποίηση μονοκυττάρων/μακροφάγων στο σπείραμα και στο διάμεσο χώρο κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της νεφρίτιδας, ενώ επίσης συμμετέχει στο σχηματισμό των «crescents» στα σπειράματα και στην εναπόθεση του τύπου Ι κολλαγόνου¹². Συνεπώς, η MCP-1 φαίνεται ότι συμμετέχει στη μη αναστρέψιμη νεφρική ιστική καταστροφή και στην πορεία προς ίνωση (Πίν. 2).

Επιπλέον, έχει δείχθει ότι η MCP-1 εκφράζεται στα σπειράματα πειραματόζων με μη-ανοσολογική υπερτασική νεφρική νόσο και ότι ίσως παίζει σπουδαίο ρόλο για τη διήθηση μακροφάγων στους νεφρούς αυτών των πειραματικών μοντέλων⁷.

Από τη μια πλευρά, έχει δείχθει ότι η έκφραση της MCP-1 αυξάνεται στο σπείραμα και στο

διαμεσοσωληναριακό χώρο στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση η οποία σχετίζεται με υπέρταση που εξαρτάται από την ΑΠ. Αυτό ίσως οφείλεται στο ότι η ΑΠ πιθανώς άμεσα συνεισφέρει στην παραγωγή της MCP-1 στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση. Πράγματι, έχει δείχθει ότι η ΑΠ αυξάνει τη σύνθεση της MCP-1 στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα *in vitro* και *in vivo*^{13,14}. Αποκλεισμός της ΑΠ σε πειραματικά μοντέλα ανοσολογικής σπειραματονεφρίτιδας μείωσε την παραγωγή της MCP-1¹⁵. Επίσης έχει υποστηριχθεί ότι η παραγωγή της MCP-1 από την ΑΠ ρυθμίζεται από τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, AT1 και ότι η ρύθμιση αυτή επιτυγχάνεται μέσω του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ (nuclear factor-κΒ)¹⁵.

Από την άλλη πλευρά, ο εντοπισμός της πρωτεΐνης της MCP-1 ήταν στενά συσχετισμένος με τη διήθηση με μακροφάγα στο σπείραμα και στον διαμεσοσωληναριακό χώρο στους νεφρούς πειραματόζων με νεφροσκλήρυνση⁷.

Συνεπώς, υποστηρίζεται η υπόθεση ότι η ΑΠ μέσω του υποδοχέα της AT1 διεγείρει την έκφραση της MCP-1, η οποία με τη σειρά της πιθανώς ρυθμίζει τη διήθηση με μονοκύτταρα/μακροφάγα στις εξαρτώμενες από την ΑΠ μορφές της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης. Αποκλεισμός του υποδοχέα AT1, κατήργησε την παραγωγή της MCP-1 και αρραίωσε τη διήθηση με μακροφάγα στους νεφρούς των πειραματόζων. Επίσης η ΑΠ μπορεί να παίζει σπουδαίο ρόλο στην ενεργοποίηση των μακροφάγων¹⁶.

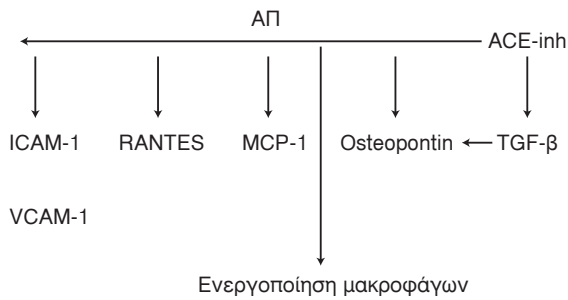
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η μαρτυρία ότι ο υποδοχέας της αγγειοτενσίνης II, AT2 ενοχοποιείται στην παραγωγή της χυμοκίνης RANTES από την ΑΠ¹⁷. Αυτή η χυμοκίνη ρυθμίζει την ενεργοποίηση και συσσώρευση ιδιαιτέρως των T-λεμφοκυττάρων στη θέση της βλάβης και ίσως ο ρόλος της είναι πολύπλοκος *in vivo*. Αποκλεισμός της RANTES μείωσε την κυτταρική διήθηση, αλλά όχι τον αριθμό των σχηματισμένων «crescents». Περισσότερο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ανταγωνιστής της χυμοκίνης RANTES επιδείνωσε την πειραματική σπειραματονεφρίτιδα παρ' όλη τη μείωση της διήθησης των λευκοκυττάρων¹⁸.

Από τα παραπάνω μπορεί να υποστηριχθεί η άποψη ότι φλεγμονώδεις μηχανισμοί συνεισφέρουν στη νεφρική βλάβη στις μορφές υπέρτασης που εξαρτώνται από την ΑΠ^{7,17} (Σχ. 1).

Εν τούτοις, έχει ερευνηθεί η διέγερση της παραγωγής της MCP-1 χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικά μοντέλα υπέρτασης, με την έγχυση ΑΠ και με την έγχυση νορεπινεφρίνης αντίστοιχα. Αυτή η

Πίνακας 2. Συμβολή της MCP-1 στη νεφρική βλάβη

χημειοτακτική δράση στα μακροφάγα
ενεργοποίηση των μακροφάγων
μεταμόρφωση επιθηλιακών κυττάρων
σωληναριακή επιθηλιακή καταστροφή
πολλαπλασιασμός των νεφρικών κυττάρων
εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας
εναπόθεση τύπου Ι κολλαγόνου
σχηματισμός των «crescents»
ενεργοποίηση του TGF-β
Ρύθμιση άλλων χυμοκινών
πορεία προς ίνωση



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση κύριας φλεγμονώδους δράσης της ΑΠ στην υπερτασική νεφρική βλάβη.

μελέτη έχει δείξει ότι και στις δύο περιπτώσεις υπήρξε αυξημένη έκφραση της MCP-1, ενώ μεγαλύτερη ήταν η παραγωγή της MCP-1 μετά τη διέγερση με αμφοτέρως τις ουσίες συγχρόνως¹⁴.

Αναφορικά με το ποια νεφρικά κύτταρα εκφράζουν MCP-1 στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση χρησιμοποιήθηκε χρώση των ιστών⁷. Έχει βρεθεί ότι η MCP-1 ήταν παρούσα στα διάμεσα κύτταρα και στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα.

Μικρότερη και κατά περιοχές ήταν η παρουσία της στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα/μακροφάγα, στα ποδοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ ήταν αρνητικά τα αποτελέσματα για τα μεσαγγειακά κύτταρα, σε αντίθεση με προηγούμενη μελέτη που έδειξε θετική χρώση για την MCP-1 στα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος¹⁰. Επιπλέον, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της MCP-1 και της διήθησης των μακροφάγων, σε σχέση και με τα ολικά μακροφάγα (ED-1 θετικά) και με τα ενεργοποιημένα μακροφάγα (ED-3 θετικά)⁷. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει, αλλά δεν αποδεικνύει ότι η MCP-1 πράγματι συνεισφέρει στη διήθηση των μακροφάγων στο νεφρικό ιστό, επειδή ο εντοπισμός της δεν περιορίστηκε στα μακροφάγα των νεφρών.

Ωστόσο, για να καθορισθεί η σπουδαιότητα της MCP-1 στη συρροή και ενεργοποίηση των μακροφάγων στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση, θα μπορούσε να ερευνηθεί ο αποκλεισμός της χυμοκίνης χρησιμοποιώντας αντισώματα εναντίον της. Σε αντίθεση με τα ανοσολογικά μοντέλα σπειραματονεφρίτιδας, τα οποία επιτυχώς θεραπεύθηκαν με αντισώματα κατά της MCP-1¹⁹, η χρήση τέτοιων αντισωμάτων στην υπέρταση πιθανώς δεν είναι κατορθωτή, καθώς η αρχική προσβολή που οδηγεί στη νεφρική βλάβη είναι παρούσα για εβδομάδες ή μήνες στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση.

Σε νεότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν πειραματόζωα με εξάλειψη του γονιδίου για την MCP-

1 ή του υποδοχέα της επάνω στα μακροφάγα, με σκοπό ναδειχθεί η σπουδαιότητα της MCP-1 για την ανάπτυξη των αρτηριοσκληρωτικών αλλοιώσεων στο τοίχωμα των μεγάλων αγγείων²⁰. Μια τέτοια προσέγγιση ίσως είναι πολύ επιβοηθητική στη μελέτη της λειτουργικής σχέσης της MCP-1 για νεφρική συρροή μακροφάγων στην υπέρταση.

Πειραματική μαρτυρία έχει δείξει καθαρά σημαντικό ρόλο για τα μακροφάγα στην ανάπτυξη τόσο της σπειραματικής, όσο και της διαμεσοσωληναριακής βλάβης²¹.

OSTEOPONTIN

Στους φυσιολογικούς νεφρούς τα μακροφάγα κυρίως περιορίζονται στη νεφρική κάψα, στο τοίχωμα της πυέλου και περιφερικά των μεγάλων αγγείων.

Στη σπειραματονεφρίτιδα, η διήθηση των μακροφάγων είναι συχνά κυρίαρχο χαρακτηριστικό, το οποίο πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της σπειραματικής βλάβης²¹. Εν τούτοις, περισσότερο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν στενότερη σχέση μεταξύ της έντασης της διαμεσοσωληναριακής μάλλον, παρά της σπειραματικής νόσου και της παρακμάζουσας νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα στη διαβητική νεφροπάθεια. Σ' αυτές τις μελέτες η διάμεση διήθηση μακροφάγων ήταν το κυρίαρχο χαρακτηριστικό^{22,23}.

Αυτά τα φλεγμονώδη κύτταρα περιέχουν και αποβάλλουν έναν αριθμό από φλεγμονώδεις μεσολαβητές που ενοχοποιούνται στην ιστική βλάβη περιλαμβάνοντας ενεργούς οξειδωτικούς διαμεσολαβητές, πρωτεάσες, PDGF (platelet-derived growth factor), TGF-β (transforming growth factor-beta) και άλλες φλεγμονώδεις κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες²¹ (Πίν. 3). Επίσης ο αριθμός των διάμεσων μονοκυτταρικών κυττάρων συμμετέχει στενά στη μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε αρκετές νεφρικές νόσους.

Η osteopontin είναι γλυκοπρωτεΐνη, η οποία λειτουργεί σαν μεσολαβητής της φλεγμονής, λόγω της ικανότητάς της να ρυθμίζει τη λειτουργία των μακροφάγων και των μονοκυττάρων από τα οποία προέρχονται τα μακροφάγα²⁴. Ενώ οι μηχανισμοί που οδηγούν στη συσσώρευση των μακροφάγων στις νεφρικές νόσους δεν είναι καλά κατανοητοί, η osteopontin βρίσκεται μεταξύ ενός αριθμού σχετικών χυμοκινών, οι οποίες έχουν ταυτοποιηθεί. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τις δράσεις της osteopontin σαν κύριος παράγοντας με χημειοαττική δράση για τα μακροφάγα²⁵.

Πίνακας 3. Προϊόντα ενεργοποιημένων μακροφάγων

1. PDGF
2. TGF-β
3. FGF
4. TNF-α
5. IL-1
6. νιτρικό οξείδιο
7. ενεργές ρίζες οξυγόνου
8. βιοενεργά λιπίδια
9. πρωτεάσες
10. AII

Πράγματι, παρόμοια ανατομική σχέση μεταξύ σωληναριακής έκφρασης της osteopontin και εστιακής διήθησης μακροφάγων έχει παρατηρηθεί σε αρκετά μοντέλα πειραματικών νεφρικών νόσων^{8,26}. Σ' αυτές τις μελέτες η διέγερση της osteopontin βρέθηκε να προάγει τη διήθηση των μακροφάγων, υποστηρίζοντας ότι η υπερέκφρασή της προκαλεί αρχικά χημειοταξία στα μακροφάγα μάλλον, παρά διήθηση μονοκυττάρων, η οποία αναπτύσσεται σαν μια μεταγενέστερη συνέπεια της σωληναριακής βλάβης.

Μελέτες που έχουν γίνει σε διαβητικά και μη-διαβητικά πειραματόζωα έχουν δείξει ότι αυξημένη έκφραση της MCP-1, αλλά και της osteopontin προκλήθηκε από την υπέρταση. Η έκφραση αυτών των χυμοκινών και η διήθηση των μακροφάγων στους νεφρούς καθορίστηκε κυρίως από την παρουσία της υπέρτασης, άσχετα αν τα πειραματόζωα ήταν διαβητικά ή νορμογλυκαιμικά. Η συσσώρευση σπειραματικής εξωκυττάριας ουσίας προκλήθηκε από το διαβήτη και την υπέρταση σε παρόμοιο βαθμό, ενώ ήταν μεγαλύτερη η συσσώρευση σε υπερτασικά και διαβητικά πειραματόζωα²⁷. Παρόμοιο συνεργικό αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε στο στάδιο της φλεγμονώδους αντίδρασης στην υπερτασική νεφρική βλάβη.

Θεραπεία με αναστολείς του μετατρέποντος ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE-inhibitors) συσχετίστηκε με αραίωση της υπερέκφρασης της osteopontin, αλλά και της διήθησης των μακροφάγων²² (Σχ. 1). Αυτό υποστηρίζει σημαντική συσχέτιση της osteopontin και του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) στις νεφρικές νόσους. *In vitro*, έκθεση των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου στην αγγειοτενσίνη II συνοδεύτηκε από διέγερση της έκφρασης της osteopontin.

Αυτά τα *in vitro* ευρήματα συμφωνούν με τη διέγερση της osteopontin *in vivo* μετά έγχυση αγγειοτενσίνης II. Επίσης προκλήθηκε διέγερσή της

μετά ενεργοποίηση του συστήματος RAS των εγγύς σωληναρίων, η οποία ενεργοποίηση ακολουθεί τη μείωση της νεφρικής μάζας⁸.

Επιπλέον, έμμεσοι μηχανισμοί είναι δυνατόν να προκαλέσουν διέγερση της osteopontin. Για παράδειγμα, ο TGF-β είναι επίσης ένας σπουδαίος διεγέρτης της έκφρασης της osteopontin σε καλλιεργημένα επιθηλιακά κύτταρα πειραματόζωων και η καταστολή της δράσης του TGF-β με τον αποκλεισμό του συστήματος RAS, μπορεί να συνεισφέρει στην ελάττωση της δράσης της osteopontin²² (Σχ. 1). Πάντως, η αναστολή της δραστηριότητας της osteopontin με τους ACE-inhibitors, ίσως είναι ένας από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων ο αποκλεισμός του συστήματος RAS προσφέρει νεφροπροστατευτικό αποτέλεσμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπέρταση φαίνεται να είναι πολύ ισχυρός διεγέρτης στη φλεγμονή των νεφρών, στη διήθηση μονοκυττάρων/μακροφάγων, στην εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας και πιθανώς στο σχηματισμό των μηννοειδών σχηματισμών (crescents) των σπειραμάτων, τουλάχιστον σε πειραματόζωα. Στη διαδικασία της υπερτασικής νεφρικής βλάβης κεντρικός είναι ο ρόλος σημαντικών μεσολαβητών της φλεγμονής.

Η ταυτοποίηση των μοριακών μηχανισμών της διήθησης των μονοκυττάρων/μακροφάγων στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση πιθανώς να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων μορφών θεραπείας.

SUMMARY

Raikou V. The pathogenetic role of hypertension in kidney injury. *Arterial Hypertension* 2006; 15: 47-52.

Hypertension is one of the causes leading to the end-stage of renal failure, but the mechanisms underlying the development and progression of hypertension-induced kidney damage are incompletely understood. Studies revealed that angiotensin II (AII) plays a central role in the pathogenesis of renal injury, because except of classical mechanisms, it additionally promotes endothelial dysfunction and overexpression of surface adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. Macrophages infiltration which was accompanied by accumulation of extracellular matrix, was found in experimental hypertensive nephrosclerosis dependent on AII. Chemokines may act as mediators in the macrophages infiltration. MCP-1 and RANTES are the most studied chemokines that are implicated in kidney damage.

Osteopontin is a major chemotactic factor to macrophages and it mediates the inflammation by its ability of regulating the macrophages function. It is also supported a strong association between osteopontin and angiotensin system (RAS) in renal diseases. In sum, hypertension seems to be a strong stimulator to kidney inflammation, monocytes/macrophages infiltration, deposition of extracellular matrix and renal injury.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Kher ND, Marsh J.* Pathobiology of Atherosclerosis-a brief review. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 665-672.
2. *Kriz W, LeHir M.* Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67(2): 404-19.
3. *USRDS: United States Renal Data System 1995 Annual Data Report.* Incidence and causes of treated end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 (Suppl 2): S39-S50.
4. *Hollenberg NK, Price DA, Fisher ND, et al.* Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type I diabetes mellitus. *Kidney Int* 2003; 63: 172-178.
5. *Mervaala EM, Muller DN, Park JK, et al.* Monocyte Infiltration and adhesion Molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 389-395.
6. *Geiger H, Fierbeck W, Mai M, et al.* Effects of early and late antihypertensive treatment on extracellular matrix proteins and mononuclear cells in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1997; 51: 750-761.
7. *Hilgers KF, Hartner A, Porst M, et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage infiltration in hypertensive kidney injury. *Kidney Int* 2000; 58: 2408-2419.
8. *Yu XQ, Wu LL, Huang XR, et al.* Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney: role of angiotensin II. *Kidney Int* 2000; 58: 1469-1480.
9. *Egido J.* Chemokines, chemokine receptors and renal disease. *Kidney Int* 1999; 56: 347-348.
10. *Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al.* Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: A pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 906-913.
11. *Lloyd CM, Gutierrez-Ramos JC.* The role of chemokines in tissue inflammation and autoimmunity in renal diseases. *Cur Opin Nephrol Hyper* 1998; 7(3): 281-287.
12. *Lloyd CM, Minto AW, Dorff ME, et al.* RANTES and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) play an important role in the inflammatory phase of crescentic nephritis but only MCP-1 is involved in crescent formation and interstitial fibrosis. *J Exp Med* 1997; 185: 1371-1380.
13. *Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM.* Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 952-959.
14. *Capers Q, Alexander RW, De Lou P, et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 1397-1402.
15. *Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al.* Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J Immunol* 1998; 161: 430-439.
16. *Lijnen P, Fagard R, Petrov V.* Cytosolic calcium changes induced by angiotensin II in human peripheral blood mononuclear cells are mediated via angiotensin II subtype 1 receptors. *J Hypertens* 1997; 15: 871-876.
17. *Wolf G, Ziyadeh FN, Thaiss F, et al.* Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells: Role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047-1058.
18. *Anders HJ, Frink M, Linde Y, et al.* CC chemokine ligand 5/RANTES chemokine antagonists aggravate glomerulonephritis despite reduction of glomerular leukocyte infiltration. *J Immunol* 2003; 170(11): 5658-66.
19. *Wenzel U, Schneider A, Valente AJ, et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 mediates macrophage/monocyte influx in anti-thymocyte antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1997; 51: 770-776.
20. *Gosling J, Slaymaker S, Gu L, et al.* MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B *J Clin Invest*, 1999; 103: 773-778.
21. *Nicolic-Paterson DJ, Lan HY, Hill PA, Atkins RC.* Macrophages in renal injury. *Kidney Int* 1994; 45(Suppl): S79-S82.
22. *Darren J K, Jennifer L. Wilkinson-Berka, et al.* Progression of tubulointerstitial injury by osteopontin-induced macrophage recruitment in advanced diabetic nephropathy of transgenic (mRen-2)27 rats. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 985-991.
23. *Condonnier DJ, Pinel N, Barro C, et al.* Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1253-1263.
24. *Giachelli CM, Steitz S.* Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000; 19: 615-622.
25. *Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M.* Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998; 152: 353-358.
26. *Pichler RH, Franceschini N, Young BA, et al.* Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1186-1196.
27. *Hartner A, Veelken R, Wittmann M, Cordasic N, Hilgers K.* Effects of diabetes and hypertension on macrophage infiltration and matrix expansion in the rat kidney. *BMC Nephrology* 2005; 6: 6.