

GLOMERULONEFRITIDY A GLOMERULOPATIE – PATOGENETICKÉ MECHANISMY

Doc. MUDr. Květoslava Dostálová, CSc.
Ústav patologické fyziologie LF UP

Název projektu: Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na Lékařské fakultě a Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/15.0313. [http://pfyziol klin.upol.cz](http://pfyziol.klin.upol.cz).



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky



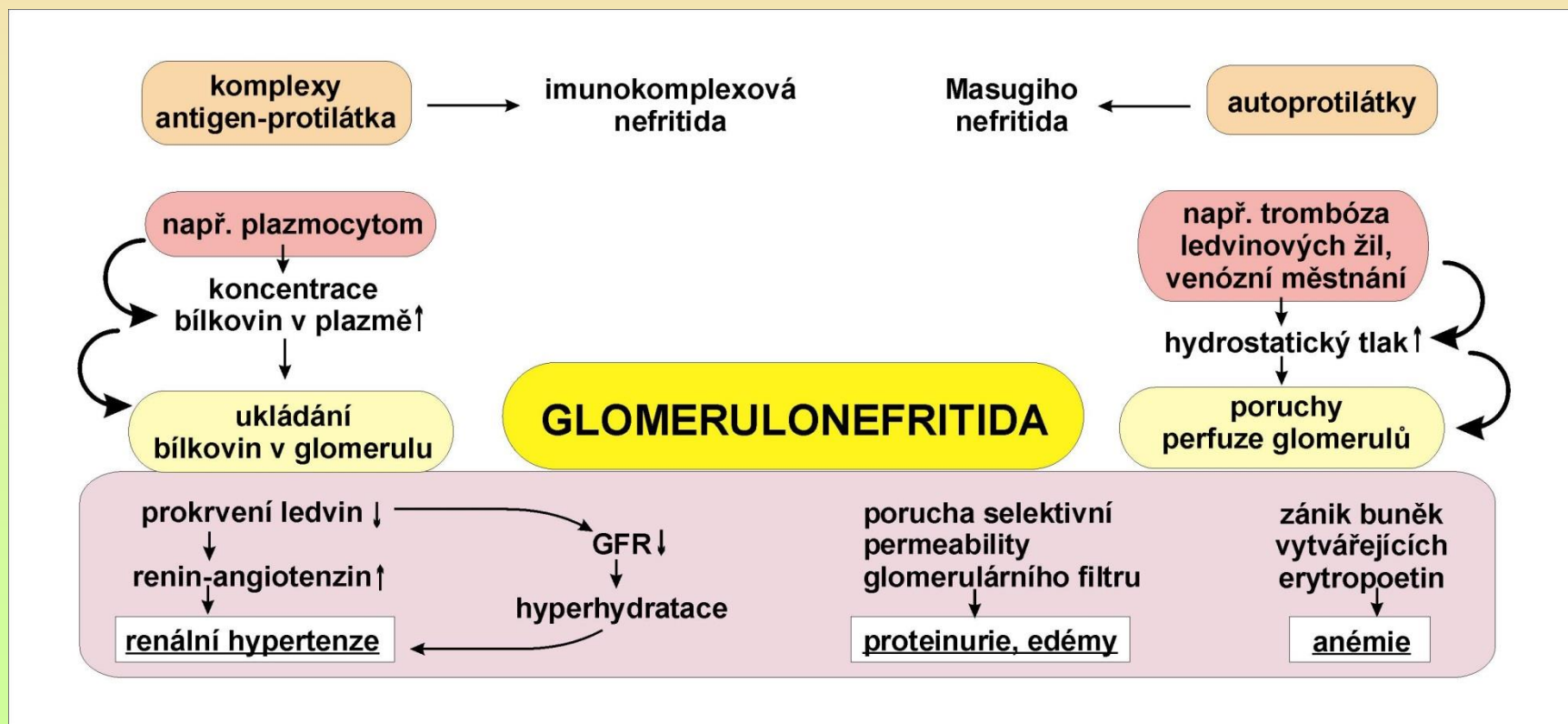
Glomerulonefritidy a glomerulopatie

- **Glomerulonefritidy (GN) a glomerulopatie jsou chorobné děje postihující struktury glomerulu**
- **Příčina: obvykle imunitní procesy** – je možné rozlišení biopsií s tím, že jde o kontinuální děje – v čase se nález může měnit
- Pokud jsou v glomerulech příznaky zánětu, jde o **glomerulonefritidy**
- V opačném případě mluvíme **glomerulopatiích**

Imunokomplexová a nefrotoxická glomerulonefritida

- Jestliže jsou příčinou postižení glomerulů **imunitní děje, probíhají dvojím způsobem:**
 - Reakcí mezi antigenem a protilátkou vznikají **kdekoli** v organismu **imunokomplexy** – ty pak cirkulují v krvi a mohou interagovat se strukturami ledvinných glomerulů
 - Jsou to tzv. GN způsobené cirkulujícími imunokomplexy **(imunokomplexová glomerulonefritida) (90 %)**
 - Reakce mezi antigenem a protilátkou nastane až **na úrovni struktur BM** glomerulu –některé její bílkovinné složky se samy mohou stát antigenem (autoantigenem)
 - GN pak vznikají na podkladě tvorby protilátek proti těmto membránovým antigenům a interakcí s nimi **(nefrotoxická glomerulonefritida) (10 %)**

Patogeneza glomerulonefritid



Zdroje antigenů

- Na lidský organismus působí mnoho cizorodých agens – řada z nich má antigenní vlastnosti:
 - **Bakterie** – nejznámější jsou betahemolytické streptokoky - z nich tzv. nefrogenní typy jsou typ 12 (endo-streptolysin – protein z rozpadlých buněk + ještě další proteiny)
 - Antigenní vlastnosti mají i **endotoxiny**, tj. lipopolysacharidy (ty jsou také součástí např. pneumokoků i stafylokoků)
 - **Paraziti** – nefrogenní je Plasmodium malariae, P. falciparum – je vidět že existuje značná specifická antigenních determinant
 - **Viry** – nefrogenní jsou viry vyvolávající hepatitidu, spalničky, herpes a další; povaha antigenů tady je neznámá

Další antigeny

- U systémového lupus erythematoses (SLE) jsou antigeny **2 fragmenty DNA** (event. s neznámými proteiny) – ale také odezva je polymorfní (IgG,IgM,IgA)
- Také komplexnost reakcí DNA s proteiny vede k předpokladu přítomnosti dalších, zatím neidentifikovaných **proteinů jádra jako antigenů**
- Charakter **cizorodé bílkoviny** (s povahou proteinázy) mají i složky hmyzího jedu (uplatní se po bodnutí)
- Antigenně mohou působit i **různá farmaka**:
 - Penicilamin, sloučeniny zlata nebo rtuti, v neposlední řadě i inzulín

Interakce protilátek s antigeny

- **Antigeny samy**, nebo jejich antigenní determinanty jsou obvykle látky o nízké M_r , a tak **procházejí strukturami glomerulu** bez toho, že by zde byly zachyceny
- **Častěji** nastává jejich **interakce s protilátkami**, a to buď **ve tkáních**, nebo **přímo v krevní plazmě**
- Z výčtu nefrogenně působících antigenů plyne, že **imunokomplexový typ GN se vyskytuje asi v 90 % všech případů GN**

Imunokomplexy – převaha antigenů

- Podle vzájemného poměru **Ag:Ab** vznikají **imunokomplexy různé velikosti** a různé rozpustnosti – obojí pak rozhodne o dalším osudu
- Imunokomplexy s převahou antigenu (**Ag:Ab = 2:1**), tak jak vznikají při prvním setkávání s antigenem, jsou malé a dobře rozpustné v krevní plazmě
- Snadno pronikají do cévní stěny , kde mohou vyvolat zánětlivou reakci (vaskulitidu)

Imunokomplexy – převaha protilátek

- Naopak, imunokomplexy s převahou molekul protilátek (**Ag:Ab = 1:2**), zejména ty, které jsou schopné vytvářet velké agregované formy, jsou v krevní plazmě nerozpustné a jsou fagocytovány buňkami RES

Imunokomplexy – vyrovnaný poměr antigenů a protilátek

- Kritické jsou imunokomplexy, které svým složením a velikostí leží **mezi oběma** předchozími (M_r asi 10^6)
 - Hůře pronikají do cévní stěny
 - Ale zato snadno procházejí fenestrováním epitelem ledvinných glomerulů
- Pro jejich další osud je důležitá nejen **koncentrace** v krevní plazmě, ale i **doba existence v ní**; ta se prodlužuje např. při dlouhodobém nebo opakovaném vlivu agens nebo při zhoršené funkci RES
- Tyto imunokomplexy snadno procházejí fenestrováním endotelem ledvinných glomerulů
- Tím se dostávají do přímého kontaktu s mezangiem

Imunokomplexy – reakce mezangia

- Reakce mezangia na takto proniklé imunokomplexy a další makromolekulární komplexymá za cíl jejich likvidaci
- Imunokomplexy se dostanou endocytózou do buněk mezangia
- Likvidace se děje
 - Jednak **v buňkách** mezangia (endocytóza + následné odbourání)
 - Jednak **extracelulárně** v matrix pomocí exocytózy lyzomálních enzymů a neutrálních proteináz do mezangia

Imunokomplexy – hromadění makrofágů

- Až teprve **po déletrvající přítomnosti imunokomplexů** nebo jejich velkém náhlém přísunu se v mezangiu začínají **hromadit monocyty/makrofágy**
- Samotné makrofágy však způsobují jen nepatrné zhoršení permselektivity BM a jen zcela nezřetelné snížení GFR
- To proto, že jsou **z větší části zdrojem prozánětlivě působících mediátorů** a jen z **menší části** produkují faktory B, D, C3 a properdin, které spouštějí **alternativní dráhu** aktivace komplementu.

Imunokomplexy – aktivace komplementu (1)

- **Při překročení hranice GBM** pak nastává zcela nová situace
- **Imunokomplexy**, které se ukládají podél BM v **subendotelovém prostoru, aktivují komplement**, jehož složka C3 se konvertázou mění na C3a a C3b s dalekosáhlými následky

Imunokomplexy – aktivace komplementu (2)

- Následky jsou tyto:
- **Složka C3b aktivuje** (vazbou na receptory) monocyty/makrofágy k produkci prostaglandinů a dalších **cytokinů**
- Dále stimuluje **neutrofilní leukocyty** k emigraci z krevní plazmy do mezangia, kde se uvolňují **proteinázy** a **superoxidové anionty**
- **Destičky** aglutinují s následným uvolněním růstových (mitogenních) faktorů
- Tyto **růstové faktory** stimulují především další produkci monocytů/makrofágů, ale i buněk mezangia

Proliferační a mezangiálně-proliferační GN

- Po zmnožení buněk v subendotelu se takto charakterizovaný typ GN označuje jako **proliferační**
- V případě, že je následován rozšířením mezangia, označuje se jako **mezangiálně-proliferační**

Membranoproliferační GN

- Další rozšíření mezangia do periferie glomerulů je označováno jako **membranoproliferační GN**

Membranózní GN

- Malé imunokomplexy pronikají bazální membránou (BM) a ukládají se epimembranózně
- Typické je jejich uspořádání na celém povrchu BM
- Nebývají obvykle provázeny zánětlivou reakcí (od krve jsou odděleny BM) a během doby jsou pravděpodobně odstraňovány endocytózou podocytů
- Výsledkem bývá ztlustění BM – vzniká **membranózní GN**
- **Jde o kontinuálně probíhající děj**

Nefrotoxické glomerulonefritidy

- **Nefrotoxické GN** jsou proti předchozím typům GN poměrně vzácné

Nefrotoxické glomerulonefritidy – mechanismy rozvoje (1)

- **Podstata onemocnění** spočívá v tom, že se **antigenem pro imunitní reakce** (blíže z neznámých důvodů) může stát **kterákoli bílkovinná součást glomerulu**
 - V případě **Goodpastureova syndromu** jsou antigenem **nejen složky GBM, ale i složky BM plicních alveolů**
- Tyto antigeny reagují in situ s protilátkami za vzniku komplexů; komplexy však zůstávají lokalizovány v místě
- **Imunokomplexy** stimulují lokální makrofágy k produkci cytokinů, v subendotelu se hromadí granulocyty a monocyty s dalším následným uvolněním mediátorů
- Imunokomplexy zároveň aktivují **komplement**, dochází k destrukci tkání, uzavírá se **bludný kruh**

Nefrotoxické glomerulonefritidy – mechanismy rozvoje (2)

- **Makrofágy** uvolňují cytokiny, monokiny a prostaglandiny, **granulocyty** uvolňují lyzozomální enzymy a neutrální proteinázy, **žírné buňky** histamin
- Ten vyvolává vazokonstrikci a zvýšení permeability cévní stěny glomerulů
- To má za následek prakticky okamžité omezení průtoku krve glomeruly a **pronikání plazmatických bílkovin** (hlavně fibrinogenu) **do Bowmanova pouzdra**
- **To vede k rychlému poklesu až zástavě filtrační činnosti glomerulů**

Děkuji za pozornost