



**ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

**ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΠΡΑΒΟΥ MD, PhD, Επικ. Καθηγήτρια
Εργαστήριο Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας**

Περίπτωση 1.

Παιδί 8 ετών παραπονιέται για κοιλιακό άλγος και αρθραλγίες. Τα ούρα του είναι θολερά και αφρώδη και τον τελευταίο καιρό το βάρος του έχει αυξηθεί απότομα κατά 10 κιλά ενώ εμφανίζει ανορεξία και κακή διάθεση. Κατά την φυσική εξέταση εμφανίζει οίδημα προσώπου κυρίως περιοφθαλμικό και οίδημα αρθρώσεων γόνατος και ποδοκνημικής. Η αρτηριακή πίεση είναι 160/100 και έχει +++ πρωτείνες στα ούρα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προκύπτει υπερλιπιδαιμία, υποαλβουμιναιμία και >3γραμ πρωτεΐνη σε ούρα 24ώρου.





Περίπτωση 2.

Άνδρας 70 ετών με ΣΔ από 10ετίας εμφανίζει οίδημα κάτω άκρων δύσπνοια, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Τα ούρα του είναι θολερά και αφρώδη. Κατά την φυσική εξέταση εμφανίζει οίδημα προσώπου κυρίως περιοφθαλμικό, οίδημα αρθρώσεων γόνατος και ποδοκνημικής και ασκίτη. Η αρτηριακή πίεση είναι 180/110 και έχει +++ πρωτείνες στα ούρα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προκύπτει αυξημένη ουρία και κρεατινίνη, υπερλιπιδαιμία, υποαλβουμιναιμία και >3γραμ πρωτεΐνη σε ούρα 24ώρου.

Ενώ νοσηλεύεται εμφανίζει οξεία επιδείνωση της δύσπνοιας και καταλήγει λόγω πνευμονικής εμβολής

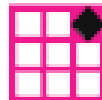
Διάγνωση **νεφρωσικό σύνδρομο**

Πρωτεинуρία >3gr το 24ωρο

Υποαλβουμιναιμία

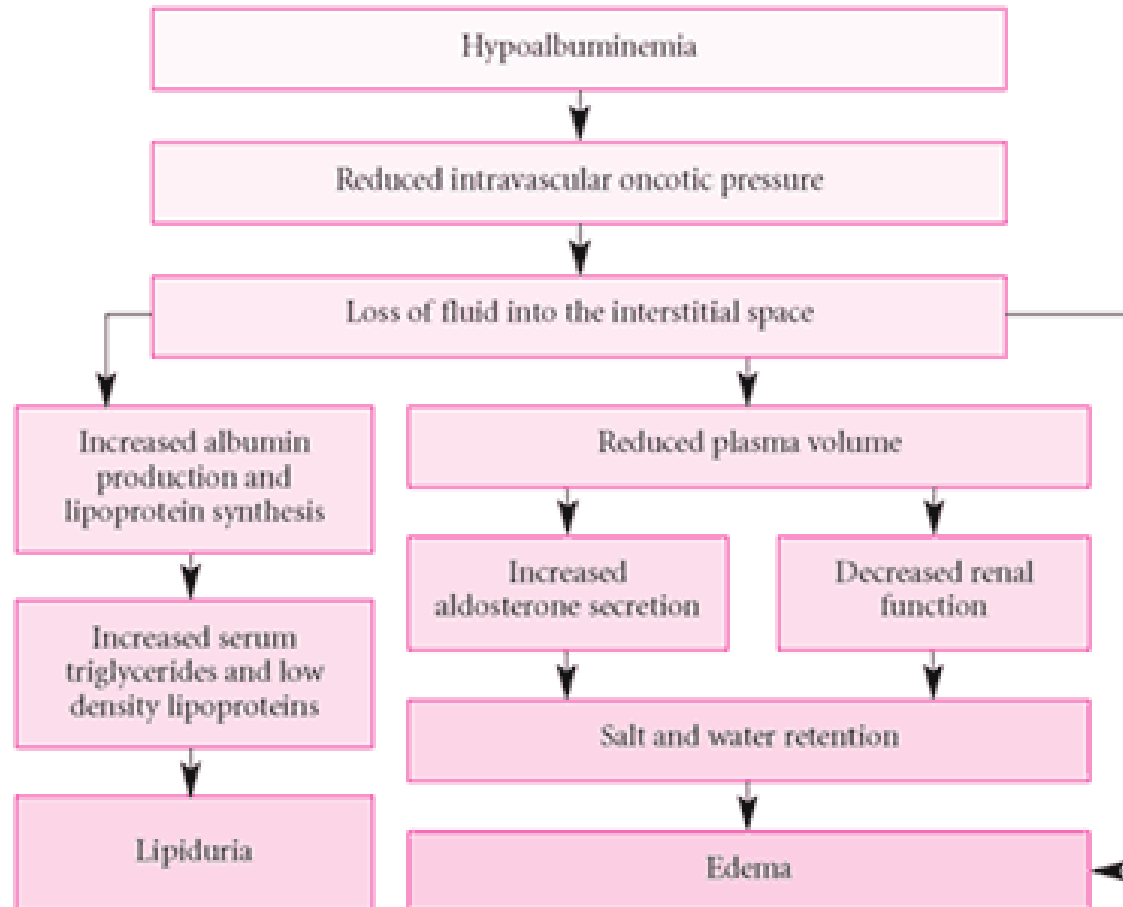
Υπεριλιπιδαιμία

Οίδημα



PATHOPHYSIOLOGY

WHAT HAPPENS IN NEPHROTIC SYNDROME



Complications of Nephrotic Syndrome

Infection (especially cellulitis and, in 2 to 6%, spontaneous bacterial peritonitis)	Unknown Possibly loss of opsonins and immunoglobulins
Anemia	Loss of erythropoietin and transferrin
Hypercoagulability and thromboembolism (especially renal vein thrombosis and pulmonary embolism, which occur in up to 5% of children and 40% of adults)	Loss of antithrombin III Increased hepatic synthesis of clotting factors Platelet abnormalities Hyperviscosity caused by hypovolemia
Protein undernutrition in children (sometimes with brittle hair and nails, alopecia, and stunted growth)	Loss of proteins Sometimes decreased oral intake secondary to mesenteric edema
Coronary artery disease in adults	Hyperlipidemia with atherosclerosis Hypertension Hypercoagulability
Hypertension in adults	Renal Na retention
Bone disorder	Corticosteroid use

Νεφρωσικό σύνδρομο

Συχνότερα αίτια

- Νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων (συχνότερη αιτία στα παιδιά)
- Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση
- Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
- ΣΔ (συχνότερη αιτία στους ενήλικες)
- ΣΕΛ
- Προεκλαμψία

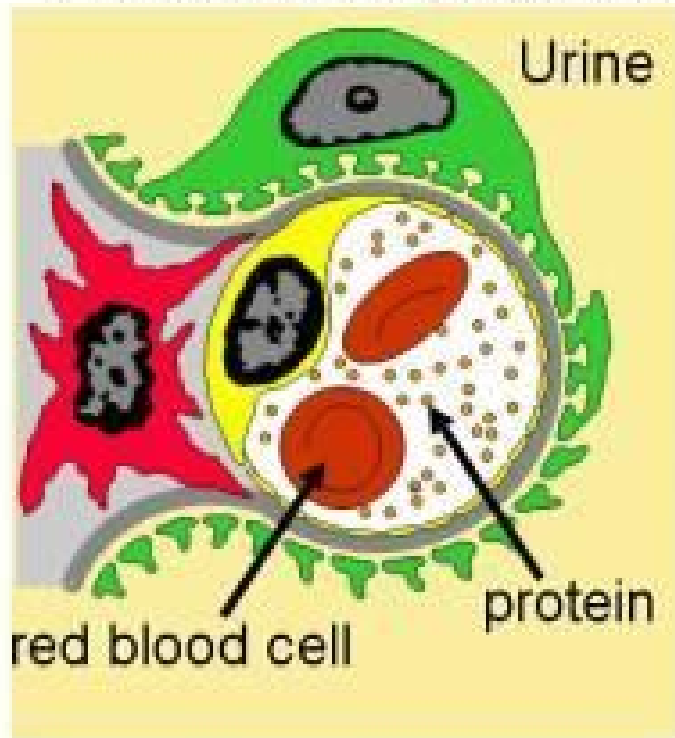
Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί κύριο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας αφορώντας περίπου το 11% του πληθυσμού.

Οι παθήσεις του νεφρικού σπειράματος οδηγούν συχνά σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου με την διαβητική νεφροπάθεια να αποτελεί την 1^η αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

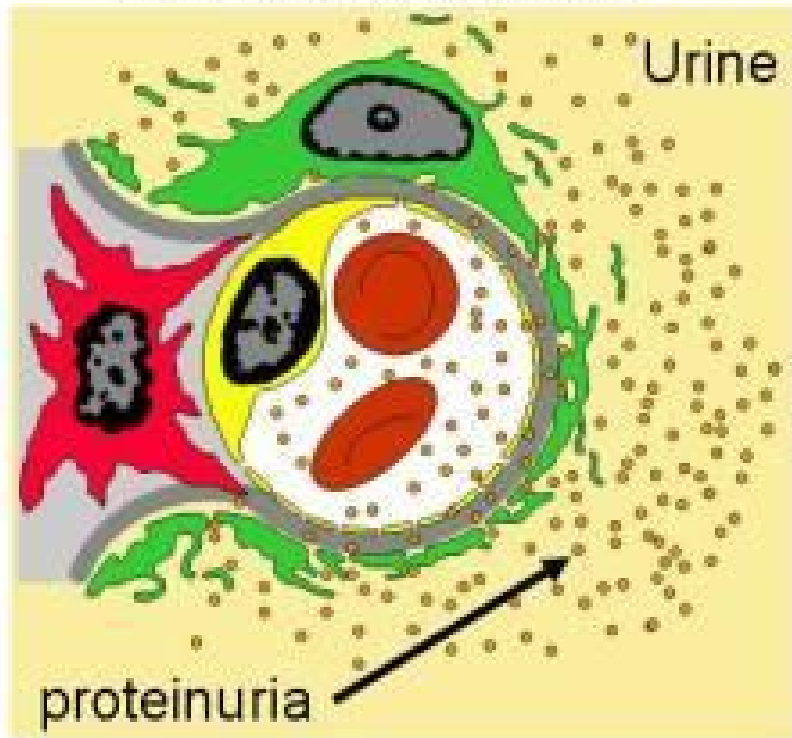
Πολλές παθήσεις του νεφρικού σπειράματος συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής νεφροπάθειας εκδηλώνονται με πρωτεинуρία

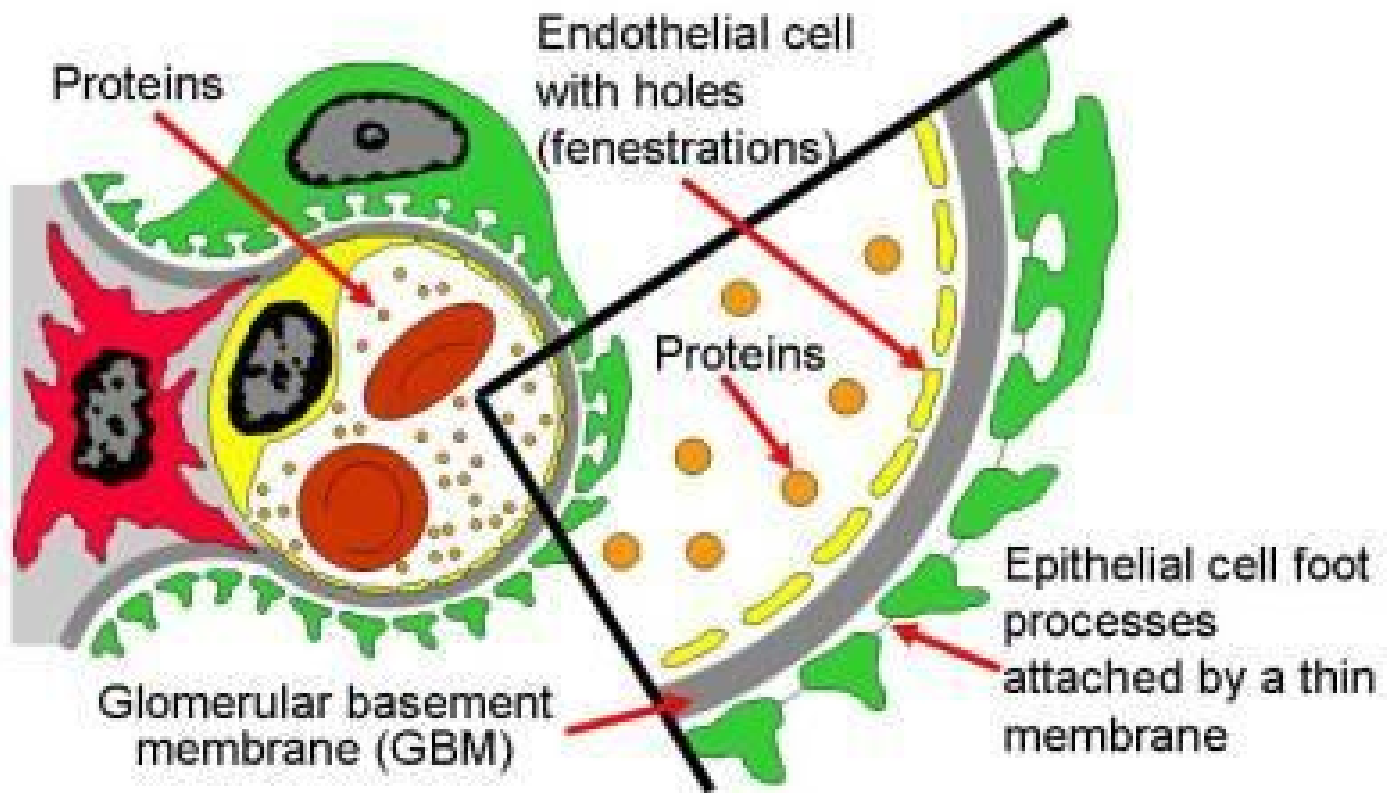
Η πρόσφατη γνώση της μοριακής ανατομικής του νεφρικού σπειράματος/ποδοκυττάρων έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση των μηχανισμών της πρωτεинуρίας.

Normal glomerular capillary



Capillary with proteinuria



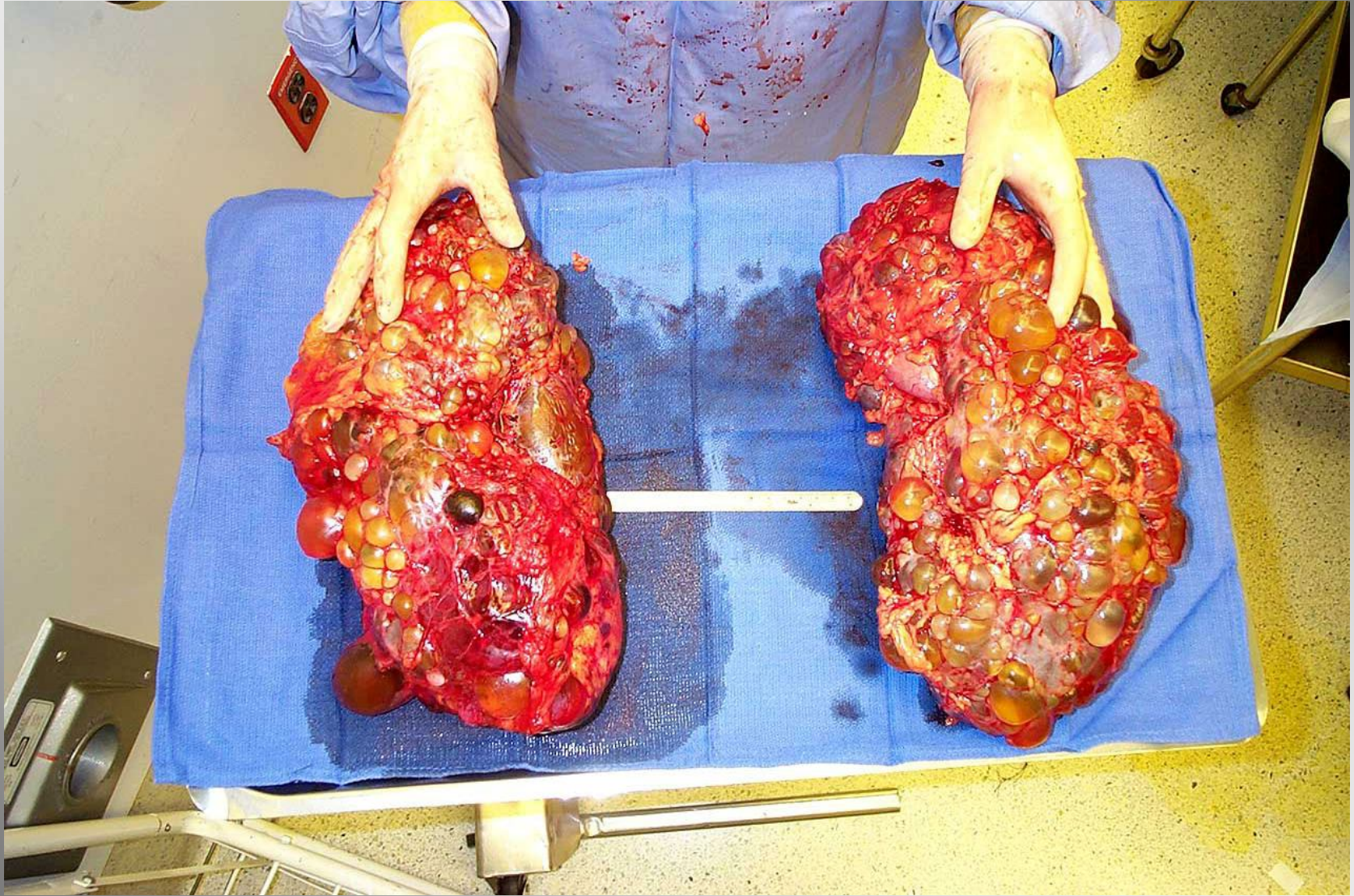


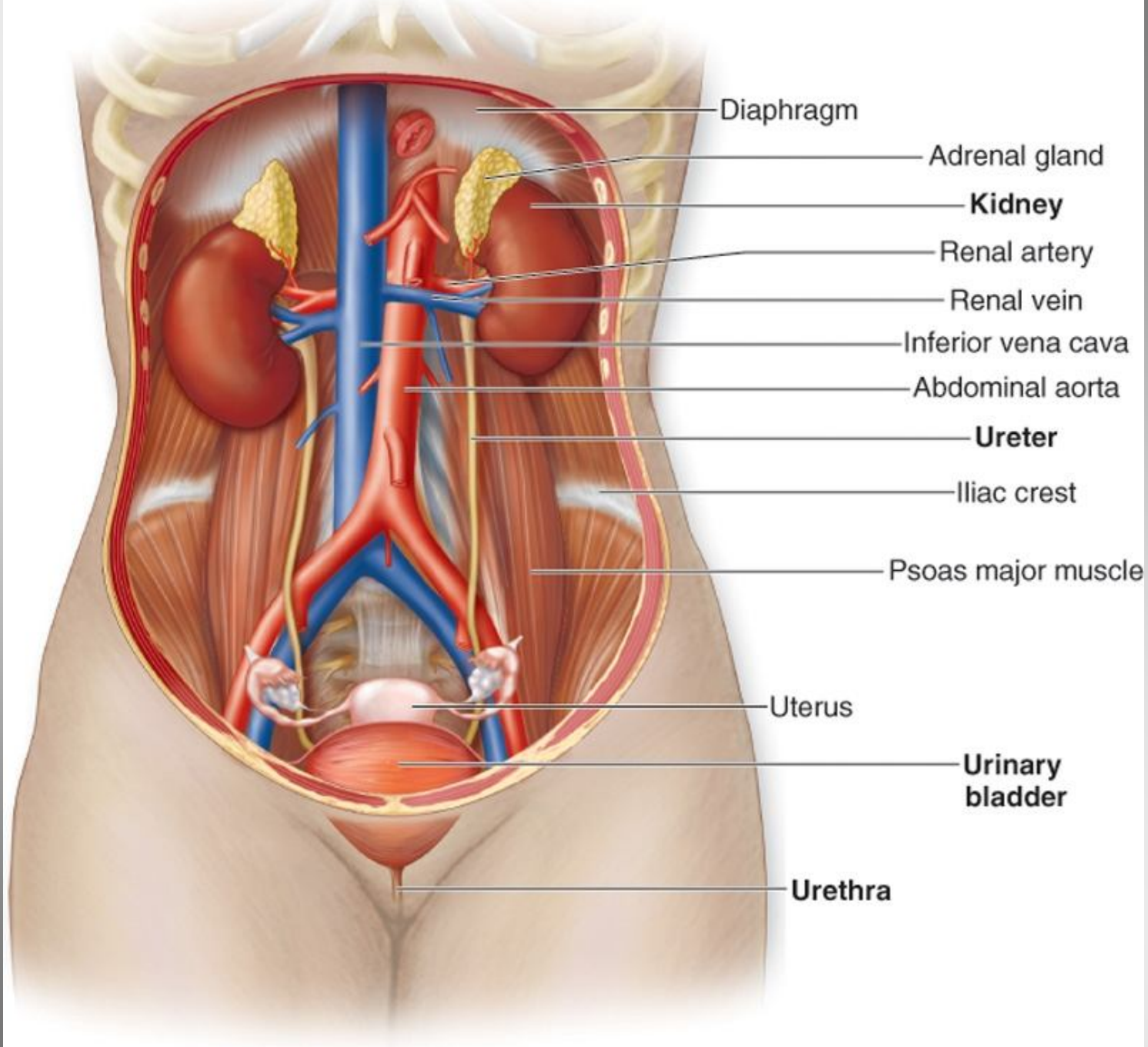
Περίπτωση 3.

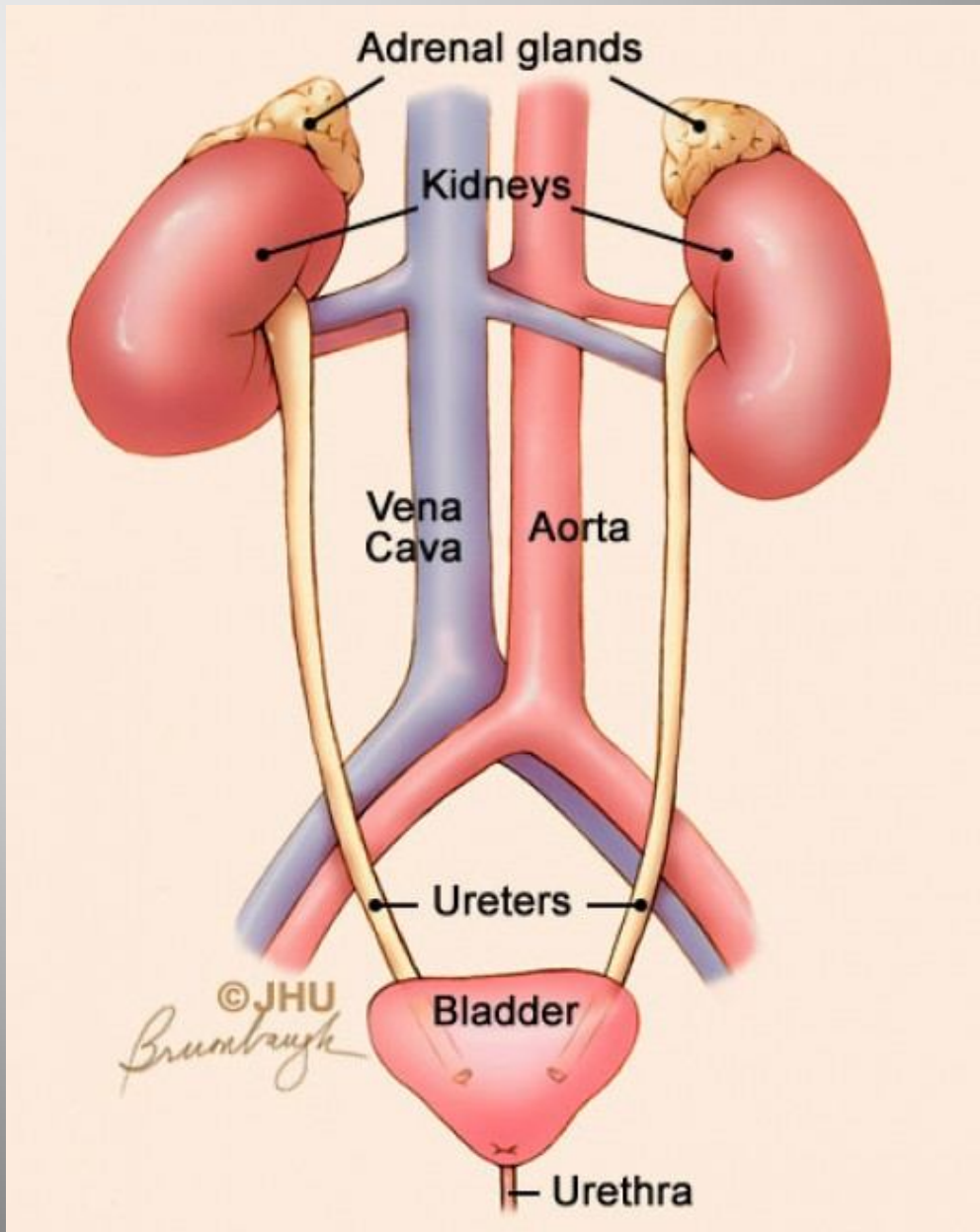
Νεαρός άνδρας 20 ετών στρατολογείται για να εκτίσει την στρατιωτική του θητεία. Στον ιατρικό έλεγχο των νεοσύλλεκτων προκύπτει ότι έχει αρτηριακή πίεση 180/110 ενώ το κλινικό του ιστορικό ήταν μέχρι τώρα ελεύθερο. Υποβάλλεται σε εργαστηριακό έλεγχο και στο υπερηχογράφημα κοιλίας παρουσιάζει μεγάλα νεφρά με πολλαπλές κύστεις καθώς και κύστεις στο ήπαρ. Η νεφρική του λειτουργία είναι καλή.

10 μήνες αργότερα πεθαίνει λόγω βαρύτατης εγκεφαλικής αιμορραγίας

Διάγνωση: **Αυτοσωμικά επικρατούσα πολυκυστική νόσος νεφρών**







ΝΕΦΡΟΙ

Λειτουργίες

Απομάκρυνση τοξικών ουσιών

Ομοιόσταση υγρού και ηλεκτρολυτών

Οξεοβασική ισορροπία

Ενδοκρινική λειτουργία:

- Ερυθροποιητίνη

- Ρενίνη

- 1, 25-(OH)₂ βιταμίνη D (1^a υδροξυλάση)

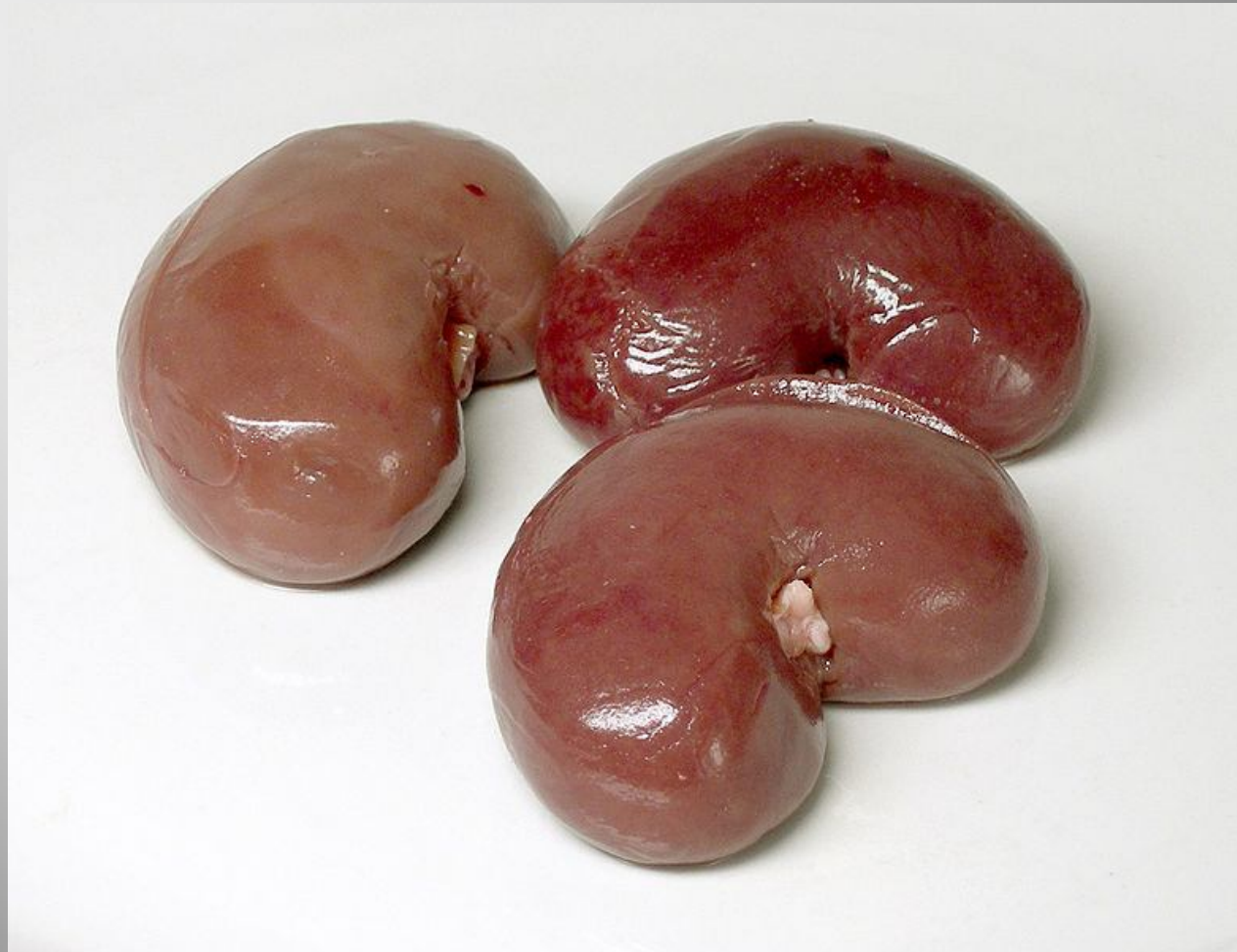
ΝΕΦΡΟΙ



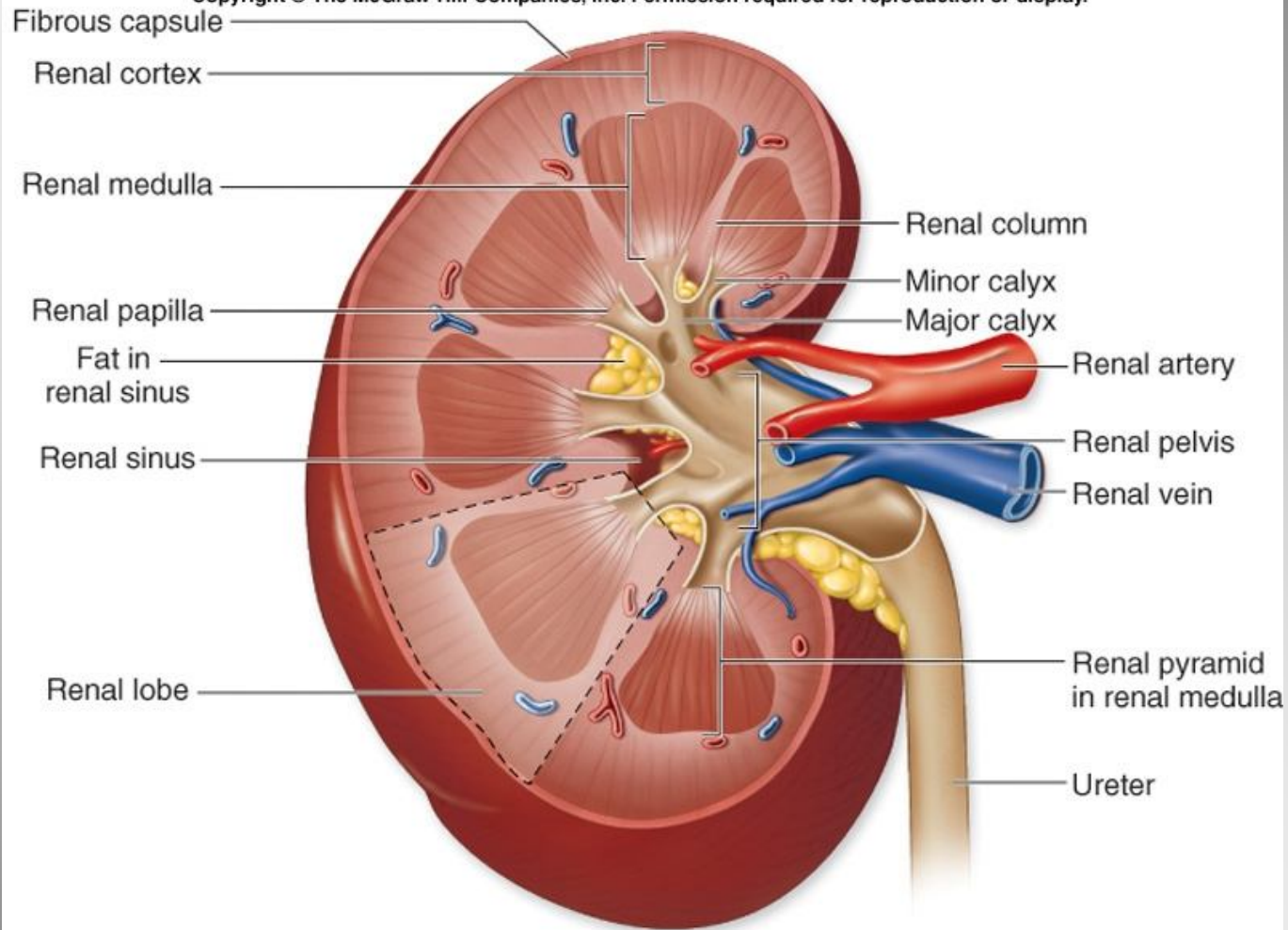
Θέση: Οπισθοπεριτοναϊκά από Θ12-Ο3. Μέσα στην νεφρική περιτονία περιβαλλόμενα από περινεφρικό λίπος. Στους άνω πόλους τα επινεφρίδια

Ερυθρόφαιοι σχήματος φασολιού δ 10x6.5x3 εκ

Στο έσω χείλος κάθε νεφρού **η πύλη** (από όπου διέρχονται τα νεφρικά αγγεία και νεύρα και εξέρχεται **η νεφρική πύελος** (το αρχικό χοανοειδές τμήμα του ουρητήρα) και μεταπίπτει στον ουρητήρα

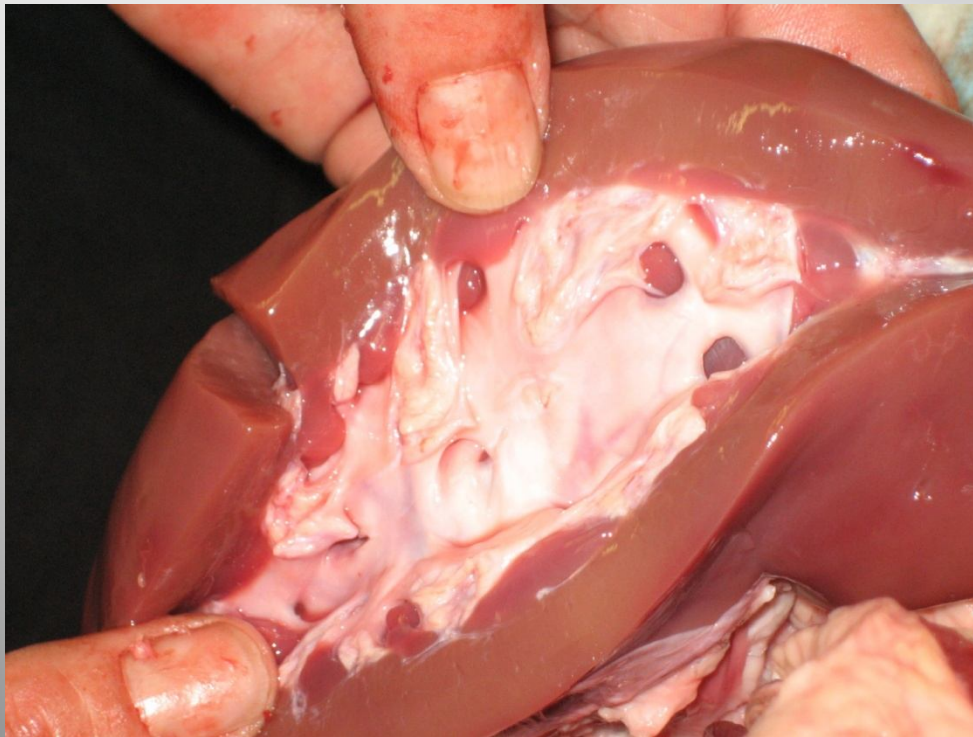


Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Right kidney, coronal section

ΝΕΦΡΟΙ



Νωπό παρασκεύασμα

Κάψα συνδετικού ιστού:
έξω στιβάδα (ινοβλάστες και ίνες κολλαγόνου) και έσω στιβάδα (μυοινοβλάστες)

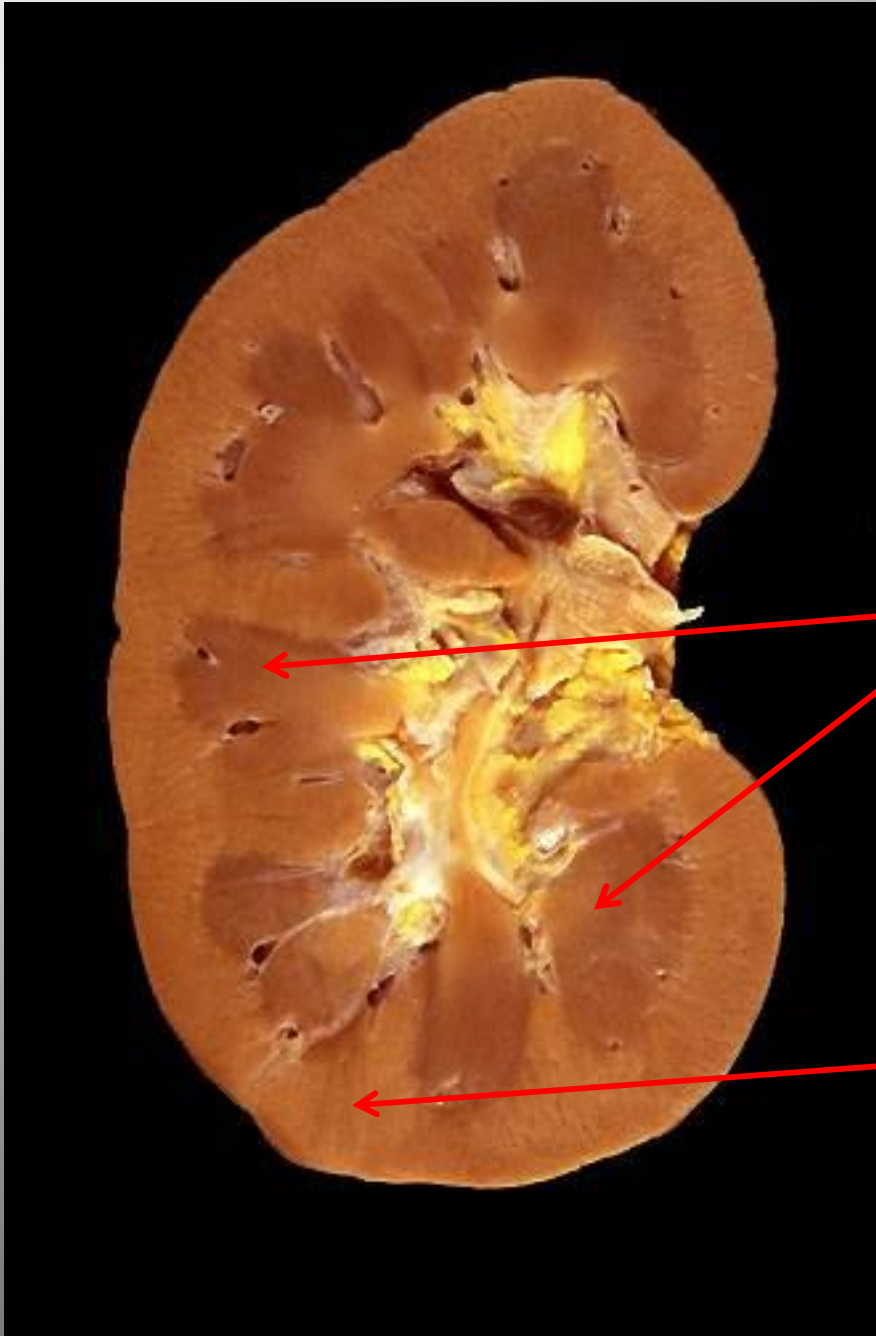
Φλοιός ερυθρής-καστανής χροιάς (στο νωπό παρασκεύασμα) εξωτερικό τμήμα

Μυελός ανοιχτόχρωμο εσωτερικό τμήμα

Το χρώμα οφείλεται στην πλούσια αιμάτωση του φλοιού (90-95% της αιμάτωσης στο φλοιό)



Μονιμοποιημένο παρασκεύασμα



Φλοιός

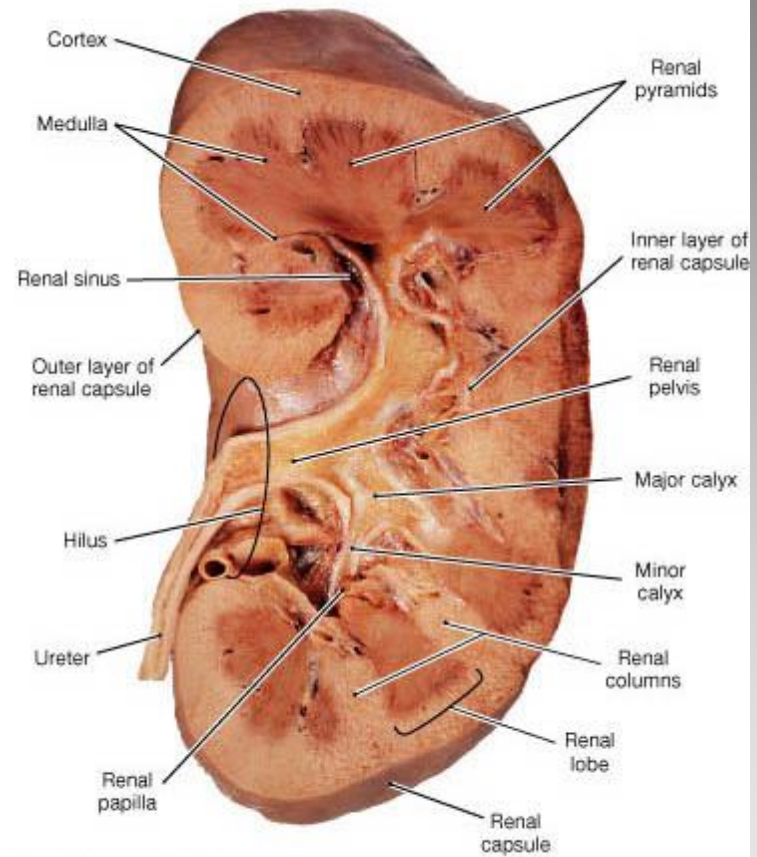
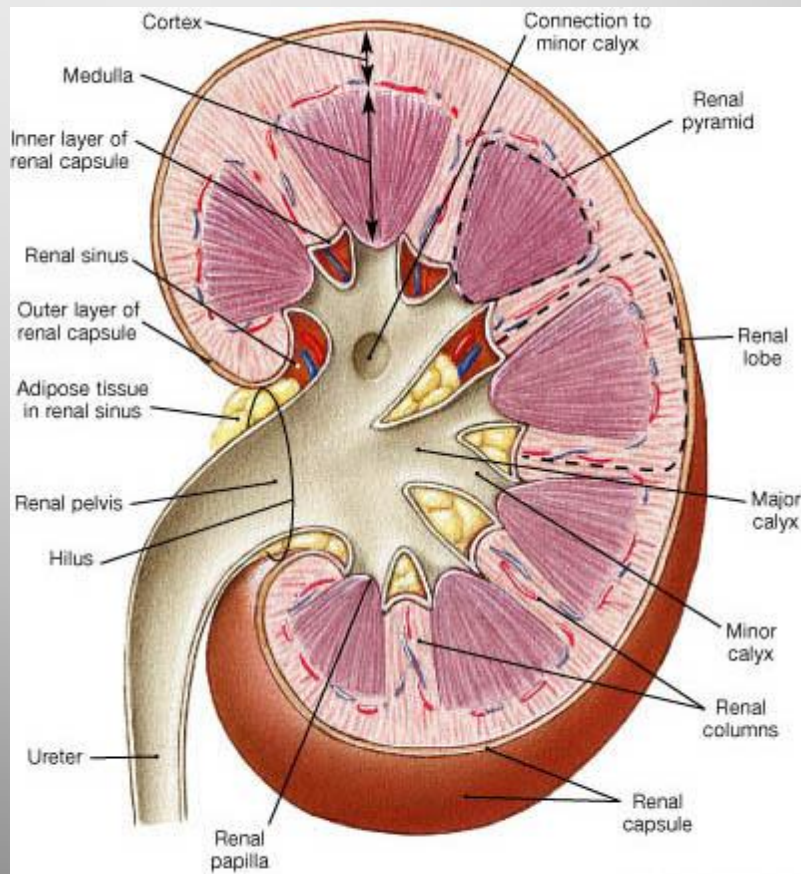
Μυελικές ακτίνες (400-500, ακτινοβολούν από μυελό-βάση πυραμίδων προς φλοιό)

Φλοιώδεις λαβύρινθοι

Μυελός

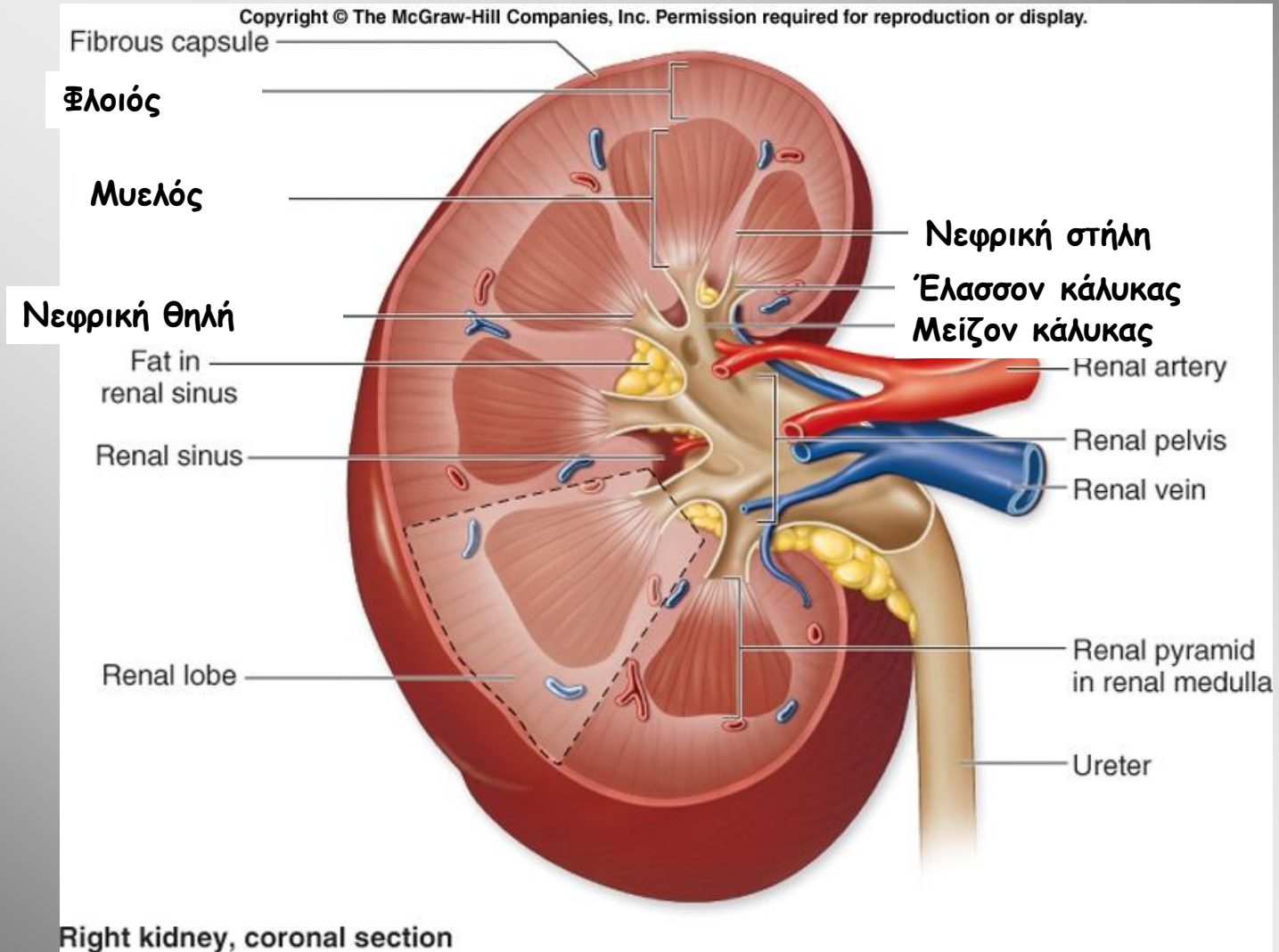
Μυελικές πυραμίδες (8-18) βάση προς το φλοιό και την κορυφή προς τη νεφρική πύελο. Κάθε πυραμίδα διαιρείται σε εξω και έσω μυελό. Η κορυφή (θηλή) προβάλλει σε ένα ελάσσονα κάλυκα

Νεφρικοί στήλες (Bertin). Τμήμα φλοιού μεταξύ των πυραμίδων



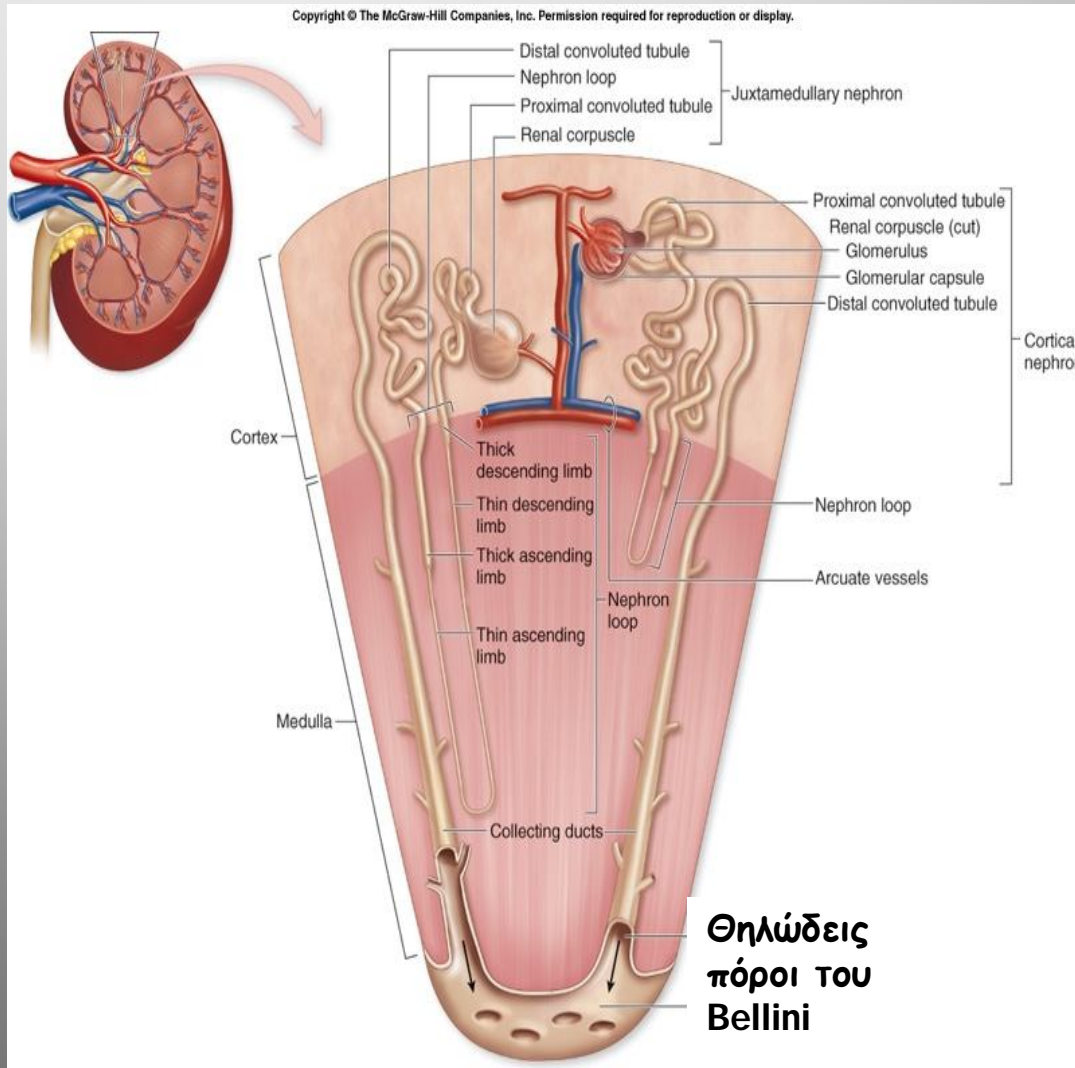
(a) Frontal section of left kidney, anterior view

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Right kidney, coronal section

Νεφρώνας



Δομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού.

Υπεύθυνος για την παραγωγή των ούρων

Κάθε νεφρός περίπου 2 εκ. νεφρώνες

Αποτελείται: **Νεφρικό σωμάτιο** και **Σύστημα σωληναρίων** (εγγύς εσπειραμένο, αγκύλη του Henle, άπω εσπειραμένο σωληνάριο)

Ο νεφρώνας έχει διαφορετική εμβρυολογική προέλευση από αθροιστικούς πόρους

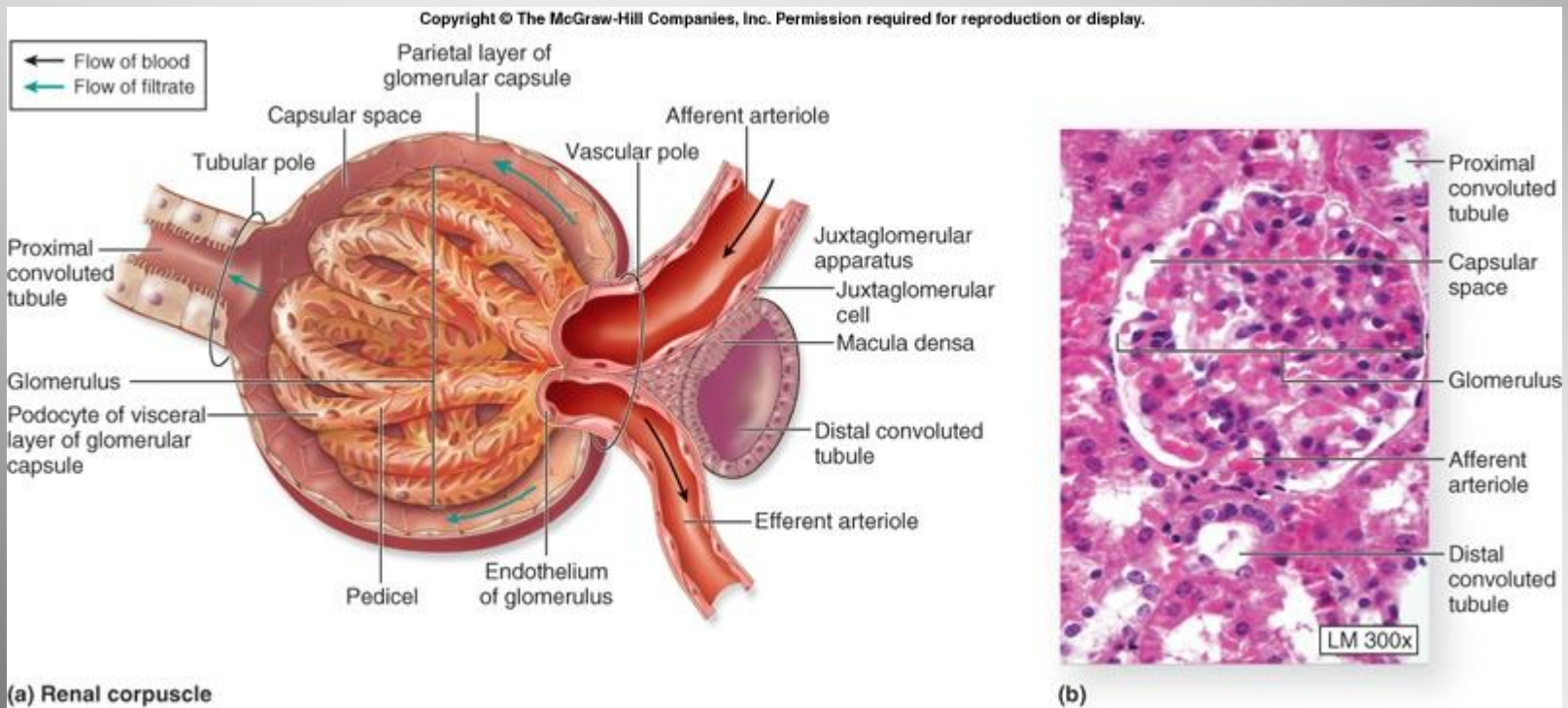
Νεφρώνας + αθροιστικό σωληνάριο = **ουροφόρο σωληνάριο**

Νεφρικό σωματίο

Είναι το σφαιρικό αρχικό τμήμα του νεφρώνα (δ 200μ) όπου παράγεται το πρόουρο με υπερδιήθηση του πλάσματος

Νεφρικό σπείραμα (θύσανος τριχοειδών) και κάψα του Bowman (περισπλάχνιο και περίτονο πέταλο, ουροφόρος χώρος)

Αγγειακός πόλος και ουρικός πόλος

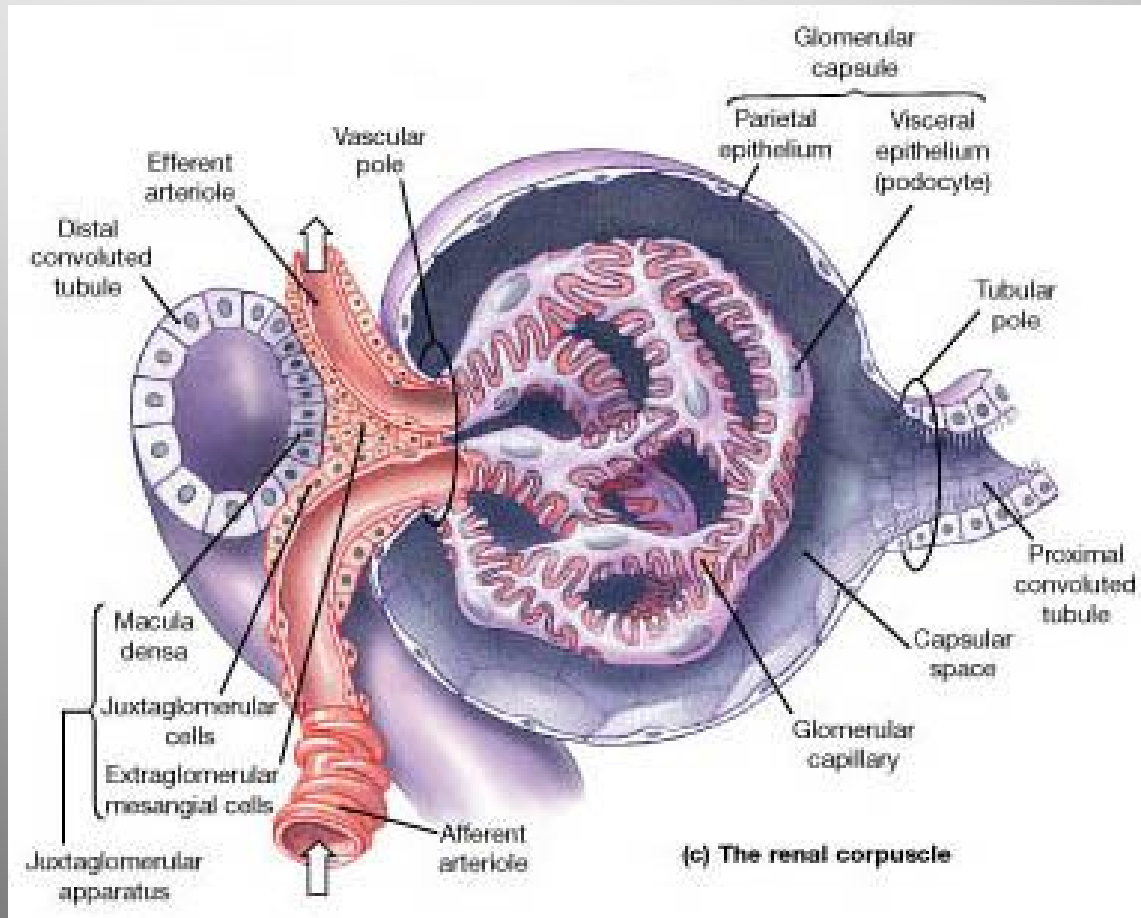
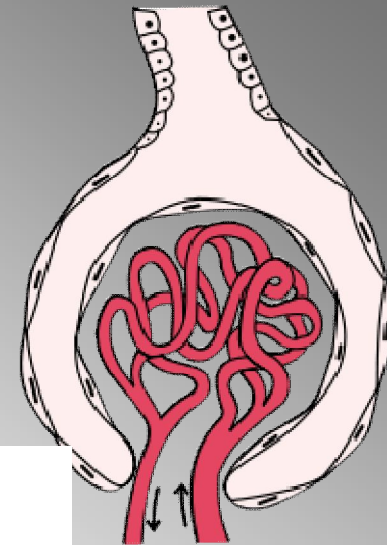


Νεφρικό σωματίο

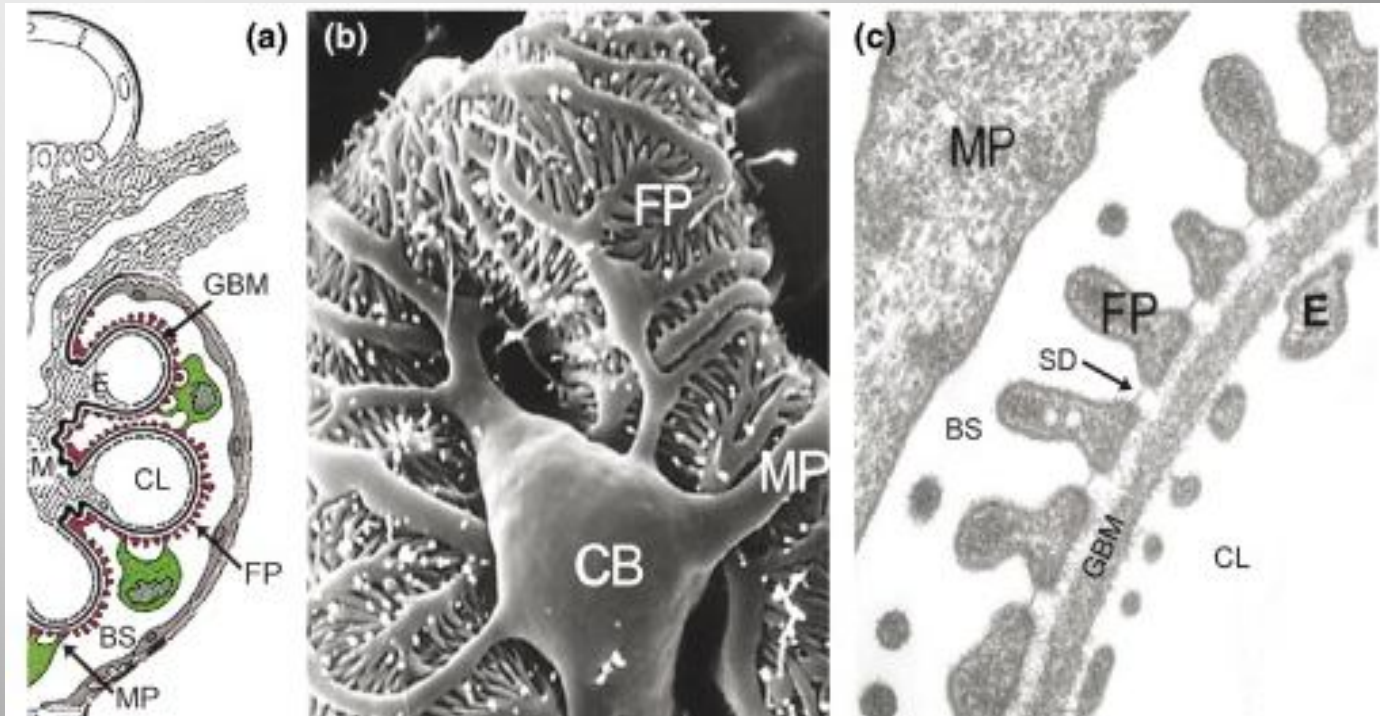
Κάψα του Bowman

Περισπλάχνιο: ποδοκύτταρα

Περίτονο πέταλο: πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα

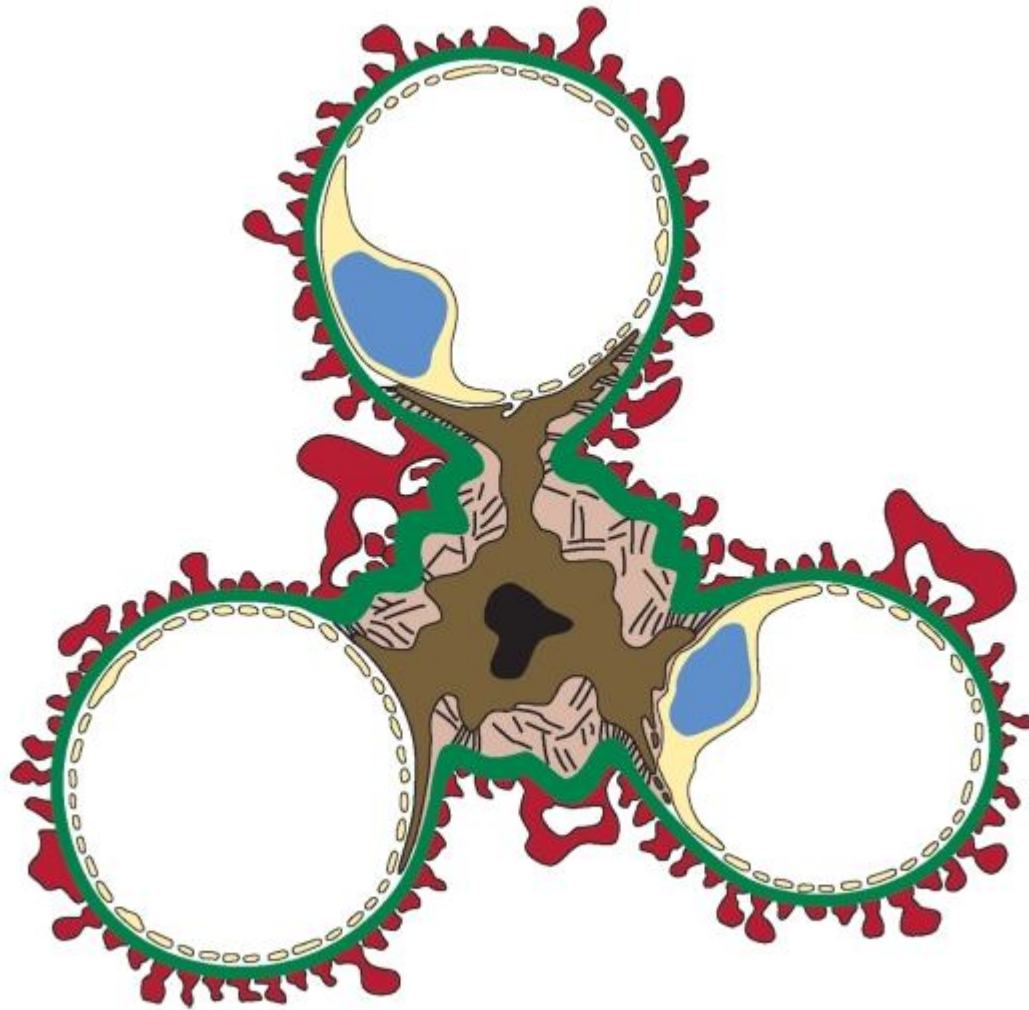


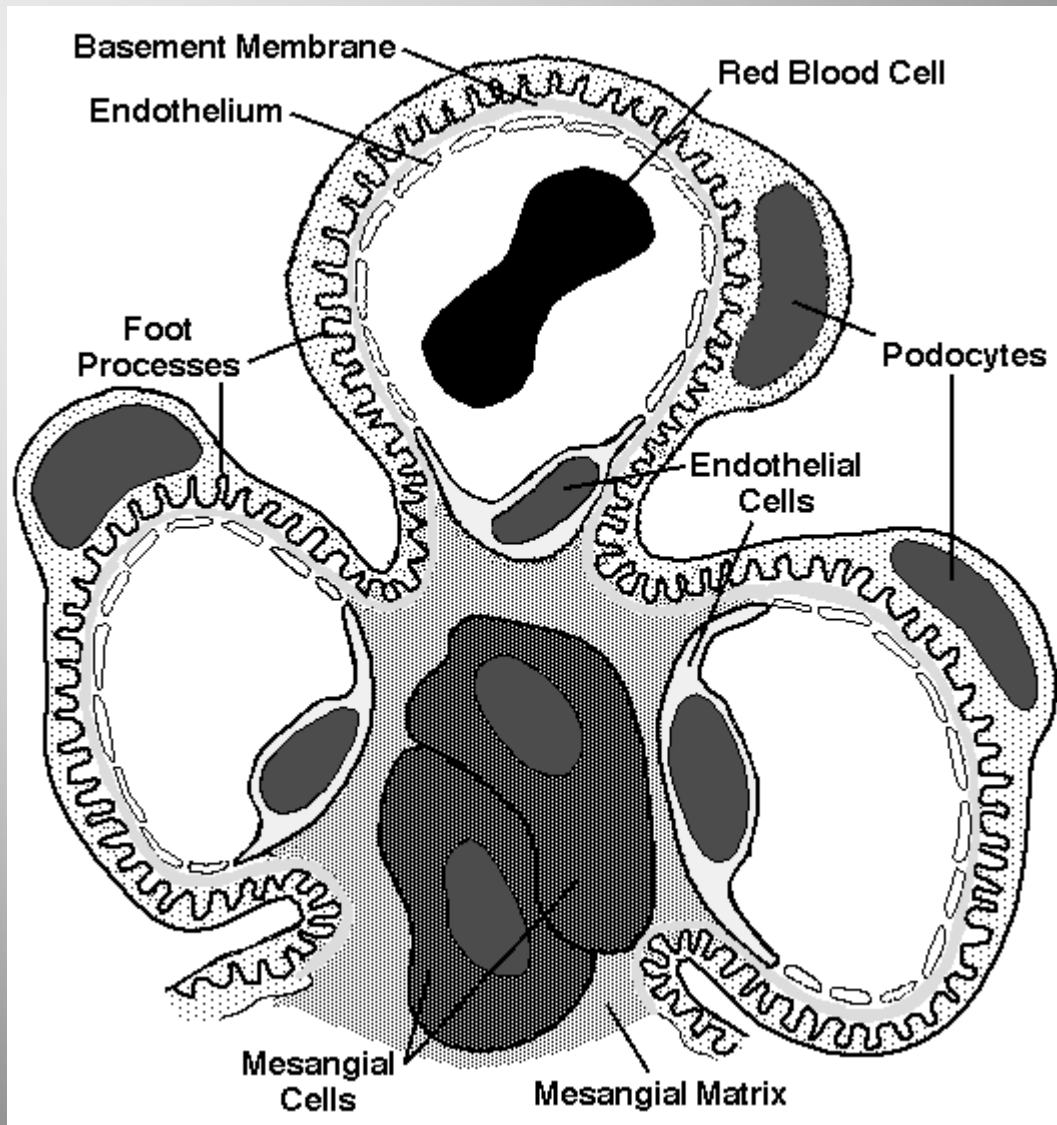
ΠΟΔΟΚΥΤΤΑΡΑ

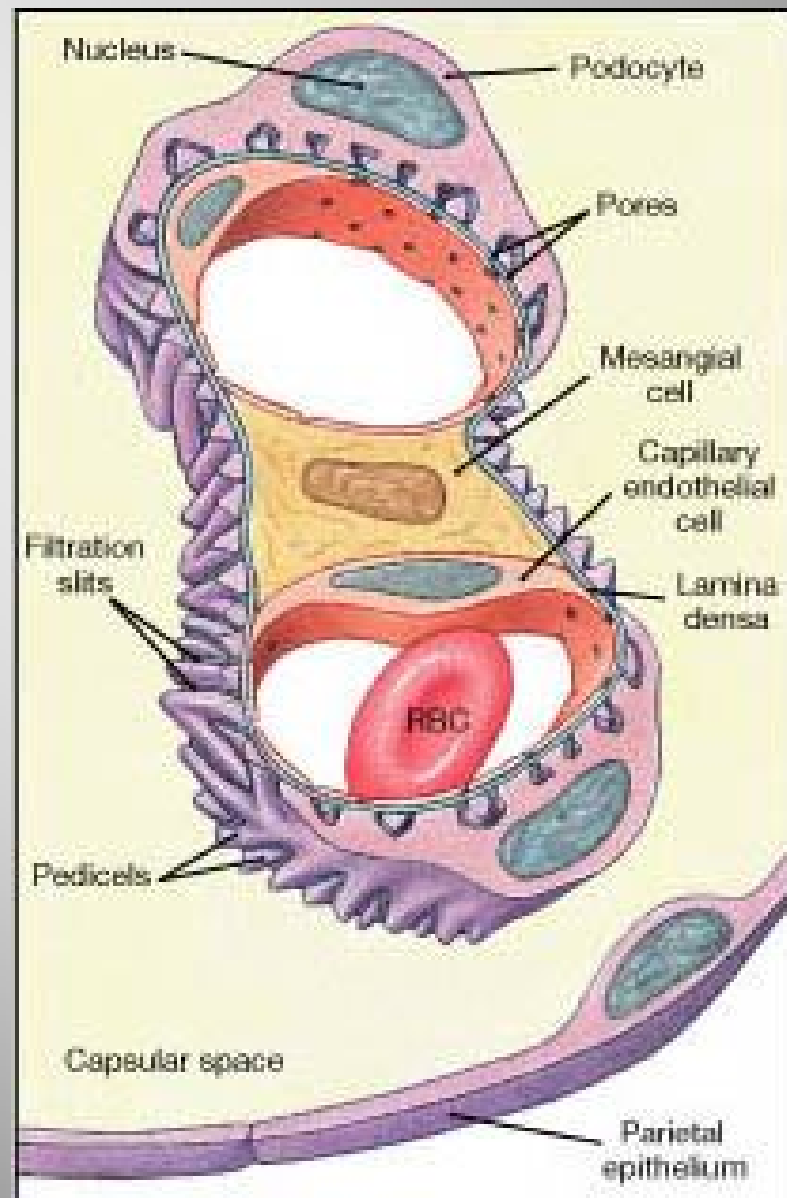


Τρία διαφορετικά δομικά και λειτουργικά τμήματα: κυτταρικό σώμα, πρωτογενείς και δευτερογενείς αποφυάδες (ποδίσκοι).

Οι ποδίσκοι καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς, προσκολλούμενοι στην GBM, κατά τέτοιο τρόπο ώστε **δύο γειτονικοί ποδίσκοι να προέρχονται από διαφορετικά ποδοκύτταρα**. Οι γειτονικοί ποδίσκοι συνδέονται με ένα λεπτό **διάφραγμα** (slit diaphragm), το οποίο γεφυρώνει την διηθητική σχισμή.

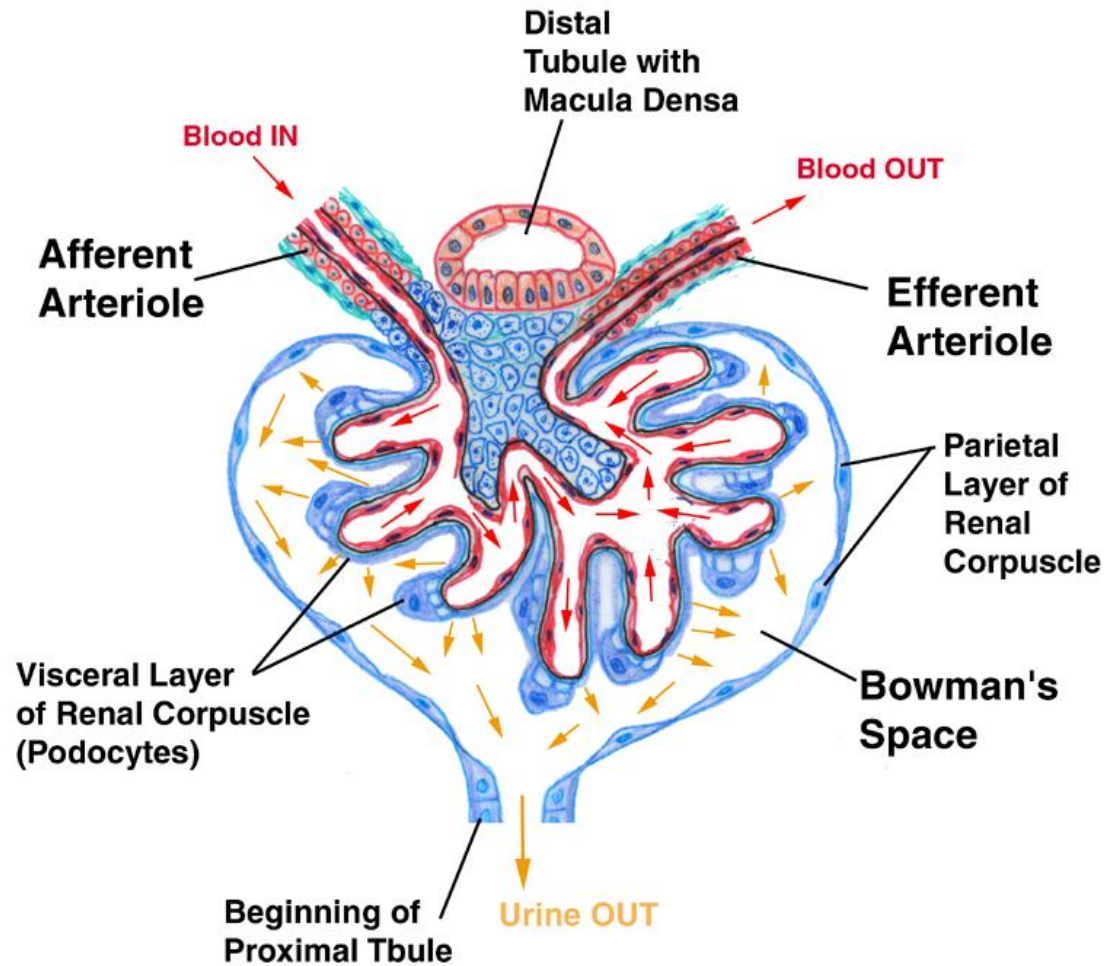


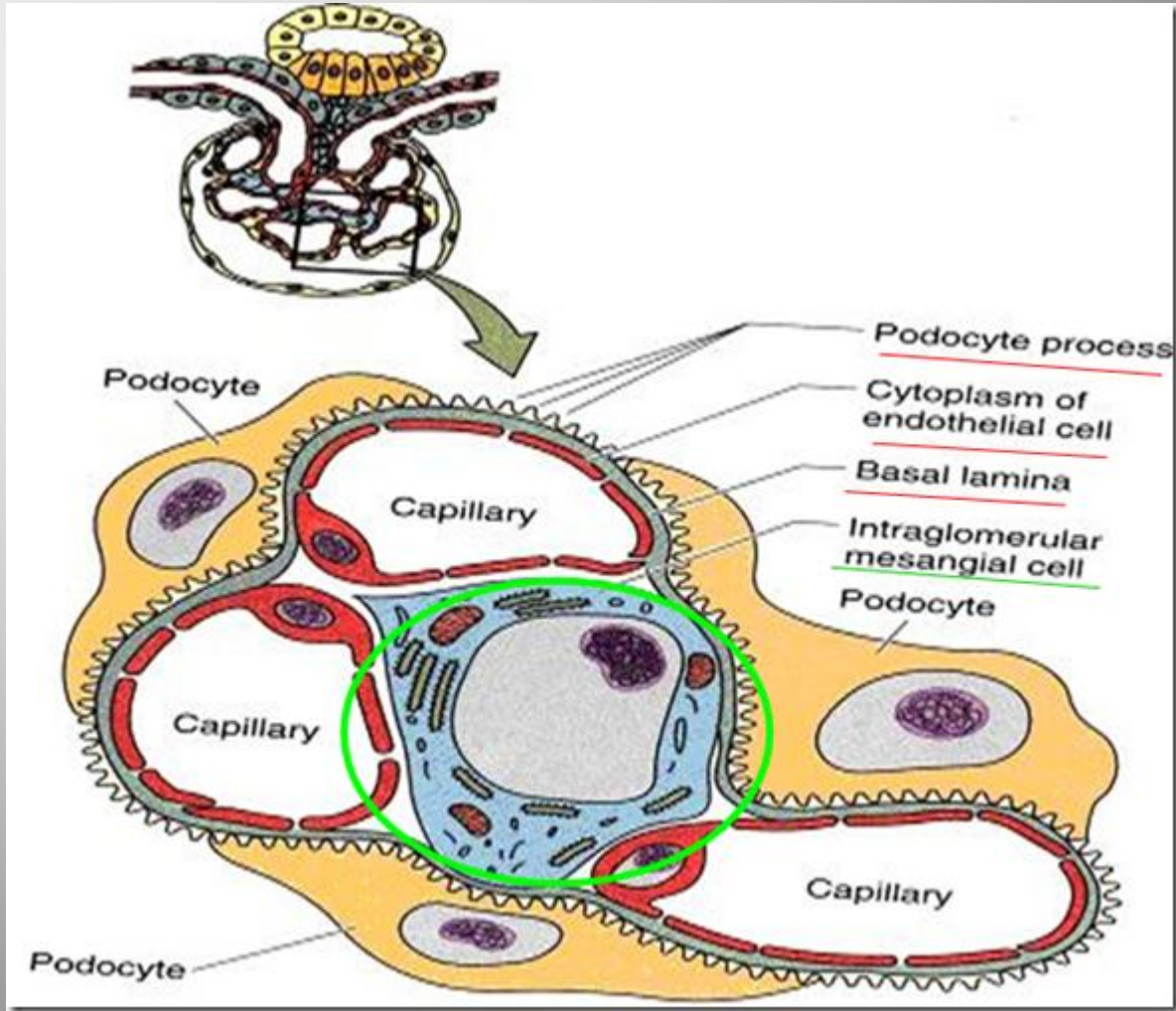


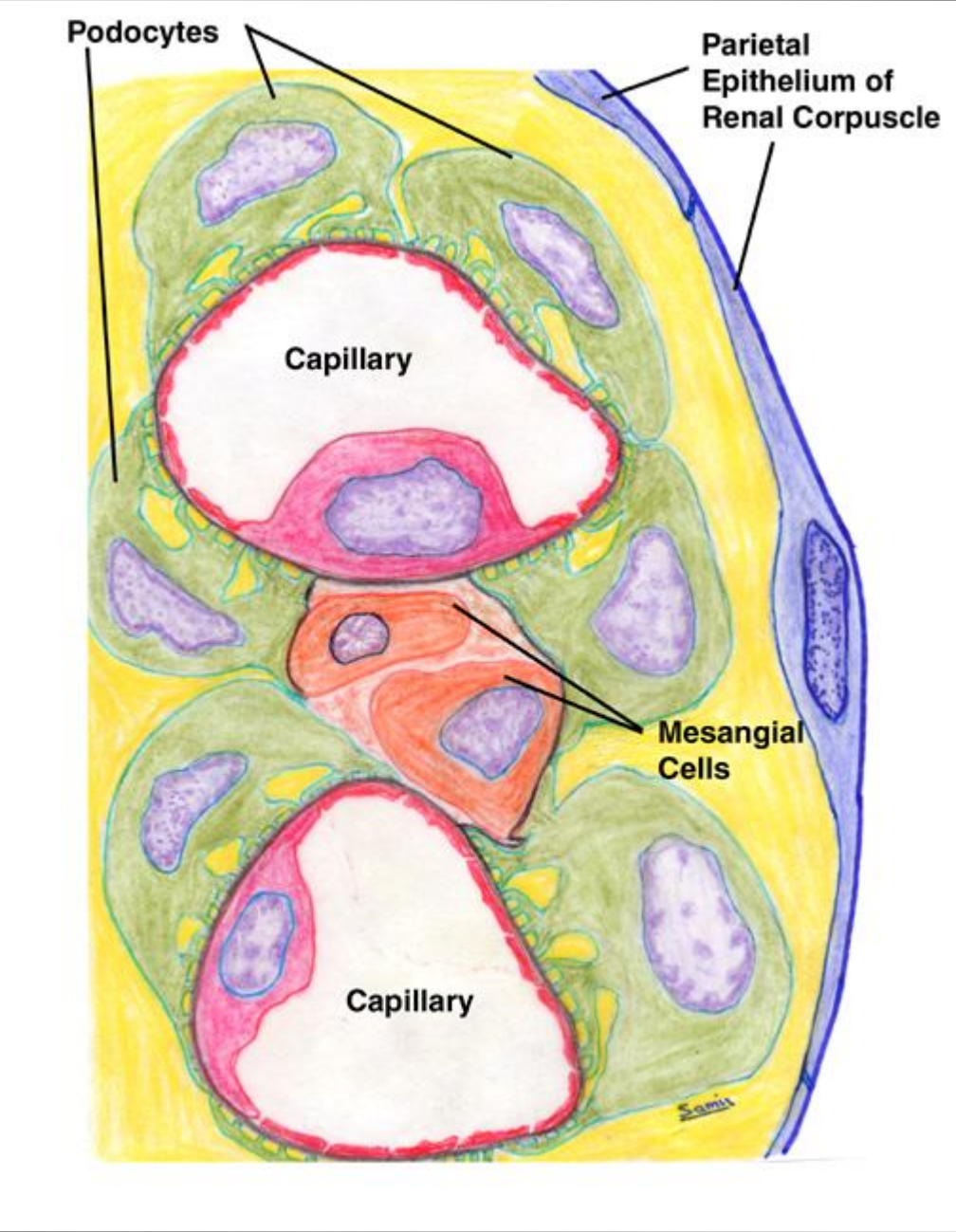


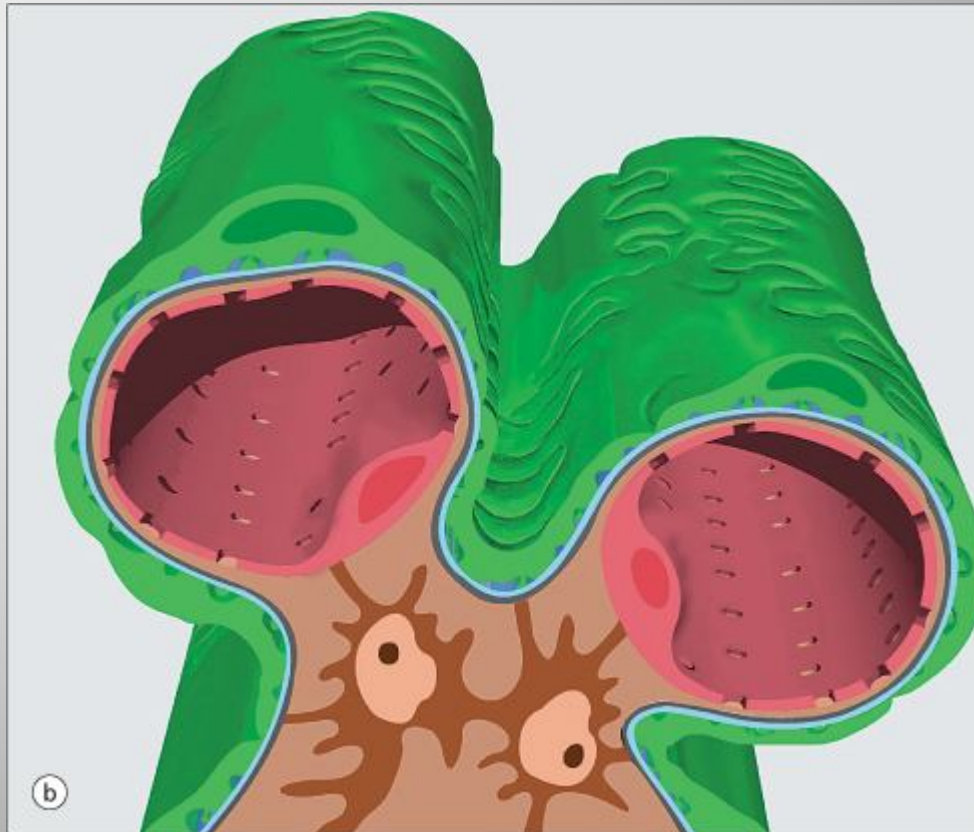
(d) The filtration apparatus

Μεσαγγειακά κύτταρα-Μεσάγγειο

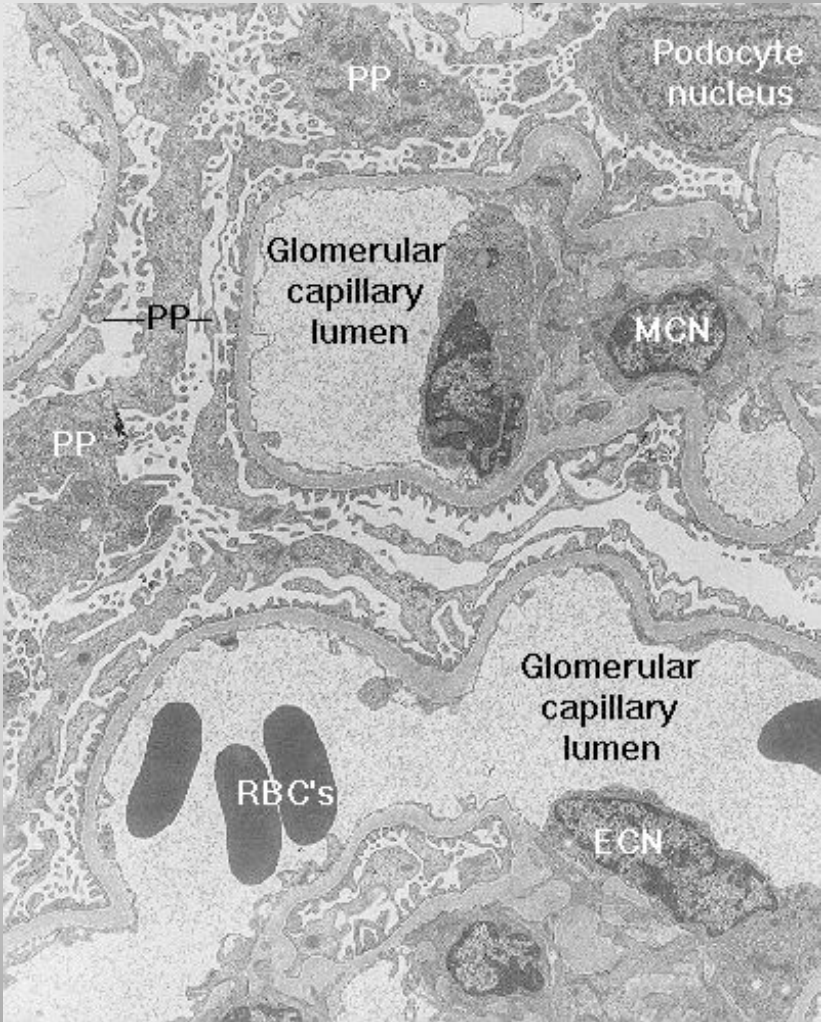








© Elsevier Ltd. Stevens & Lowe: Human Histology 3E www.studentconsult.com



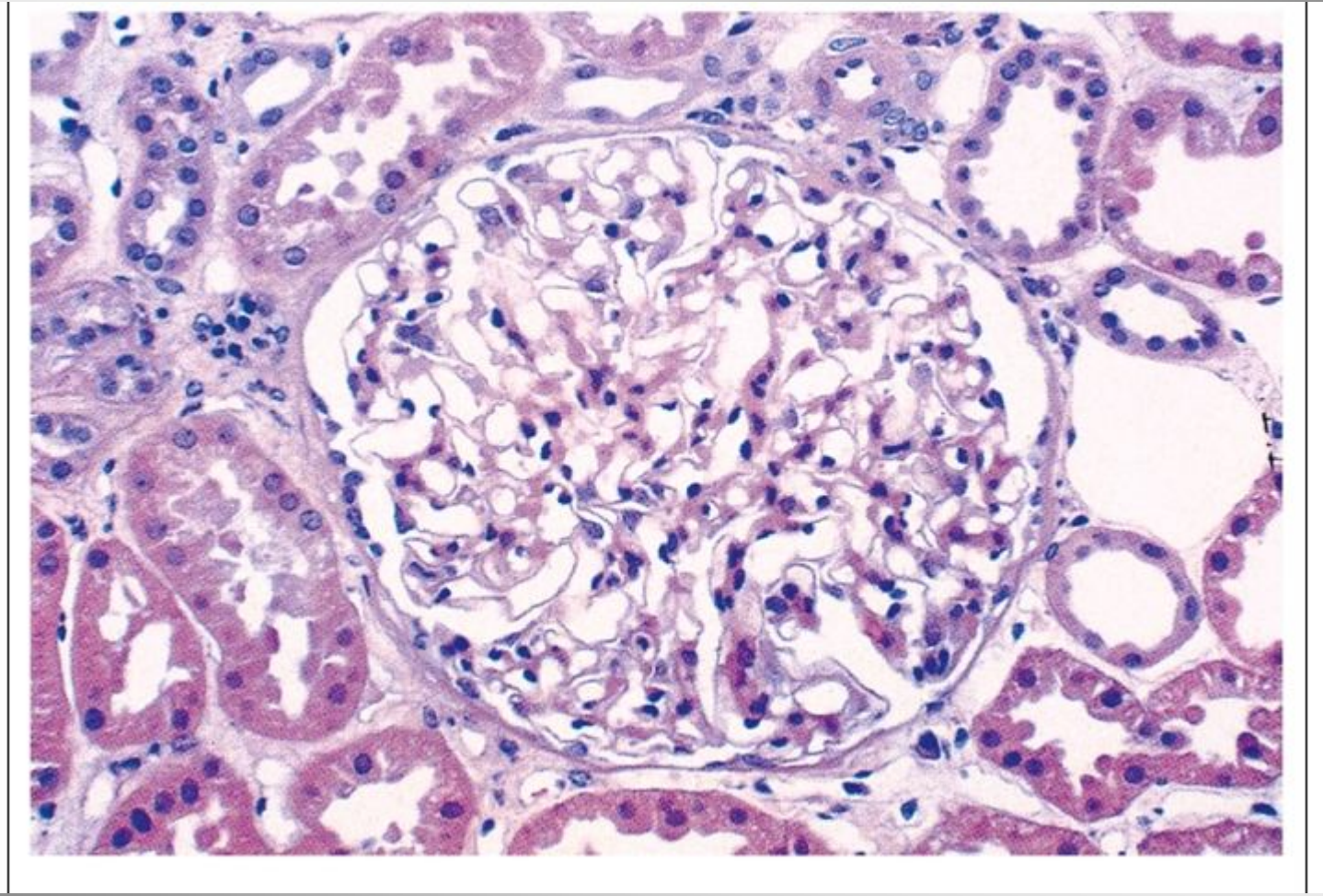
Μεσαγγειακά κύτταρα-Μεσάγγειο

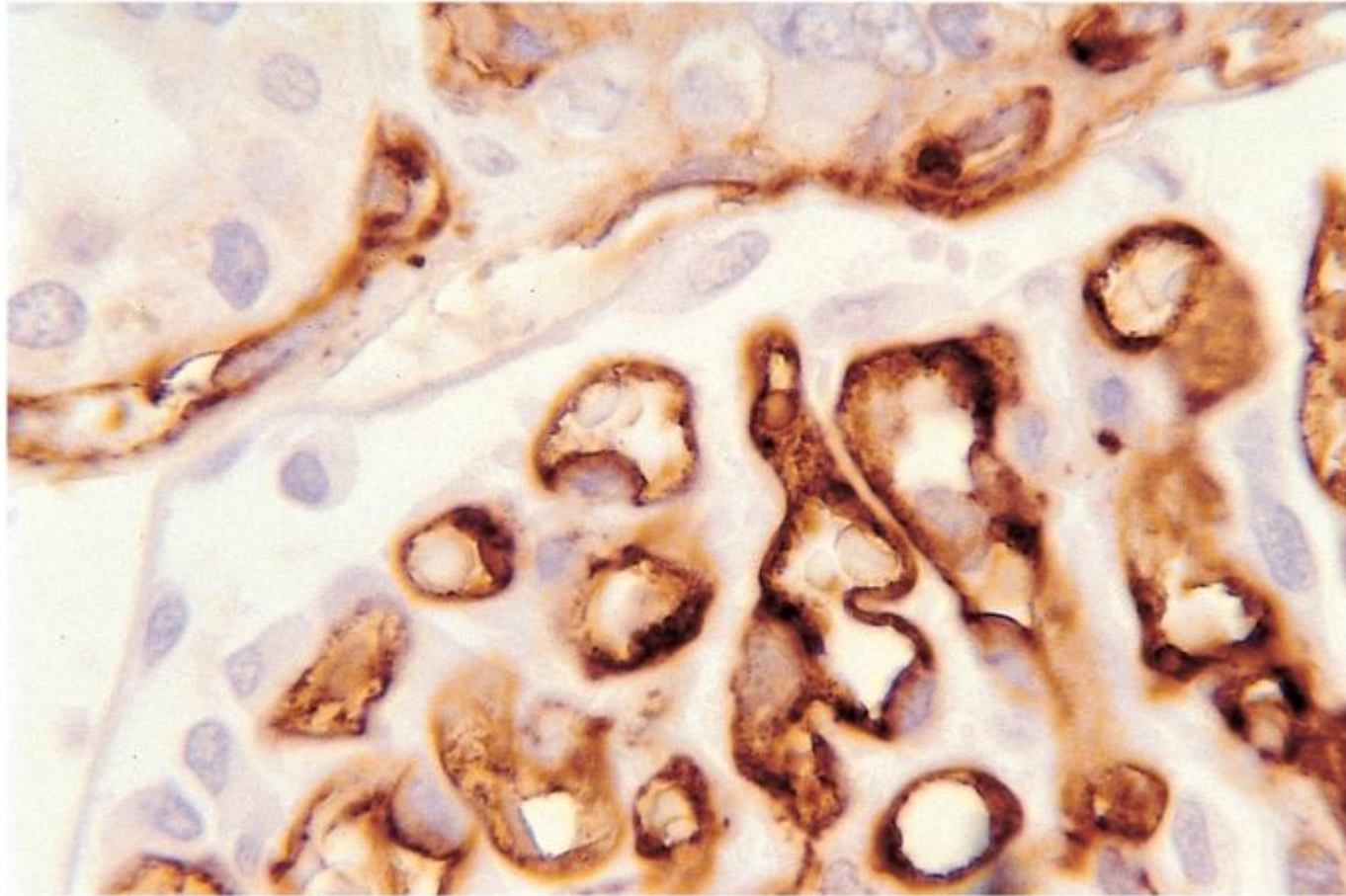
Προέρχονται από πρόδρομα κύτταρα λείων μυικών κυττάρων. Όπως τα περικύτταρα εντοπίζονται μέσα στην ΒΜ του σπειράματος.

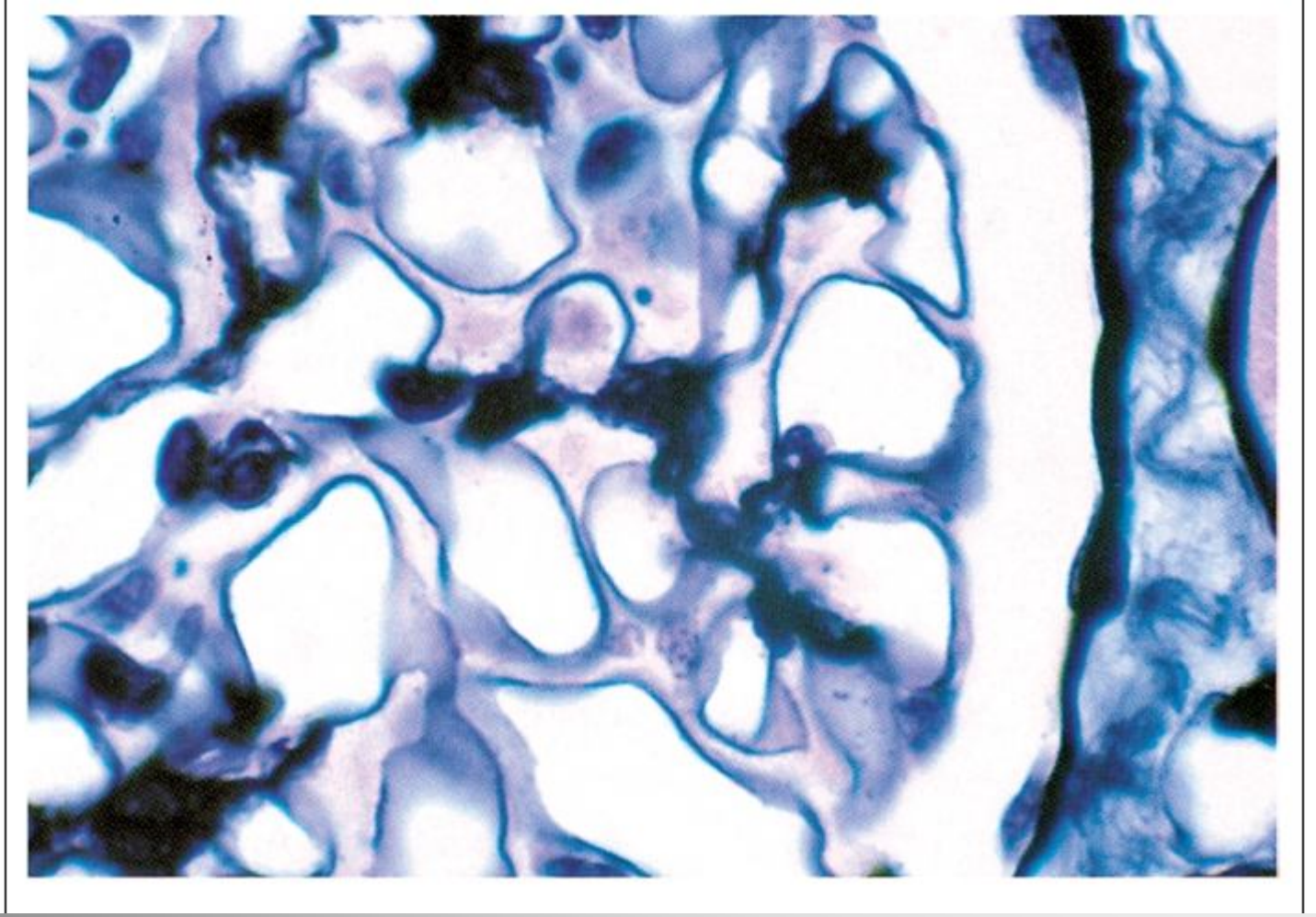
Λειτουργίες

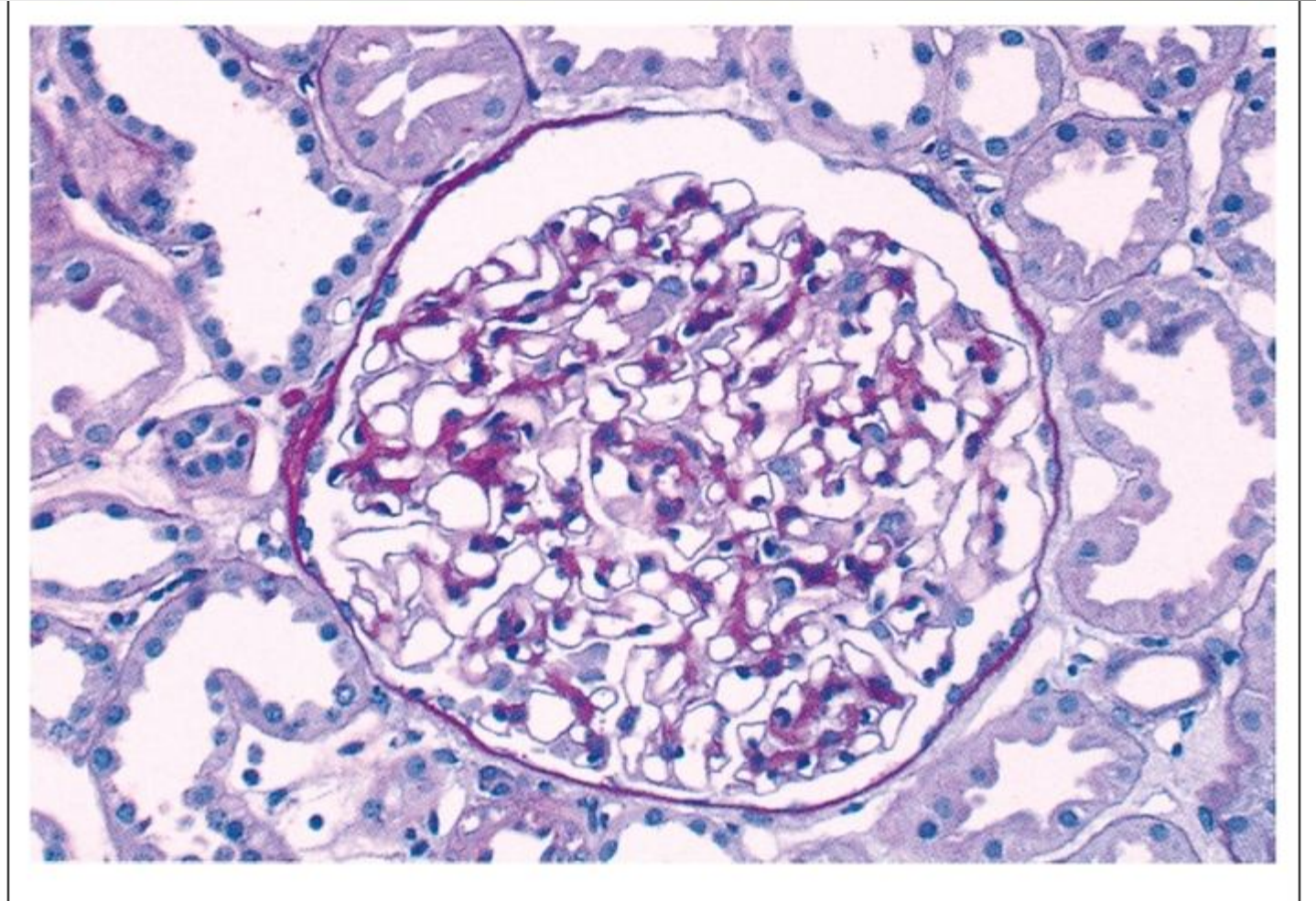
- Δομική στήριξη
- Σύνθεση εξωκυττάριας ουσίας (εξ.ουσία μεσαγγείου)
- Φαγοκυττάρωση (απομάκρυνση ουσιών από την ΒΜ του σπειράματος)
- Σύνθεση-έκκριση ουσιών: αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες (απόκριση σε σπειραματική βλάβη)
- Συσταλτικότητα-ρύθμιση σπειραματικής ροής και διήθησης (υποδοχείς για ΑΤΙΙ)

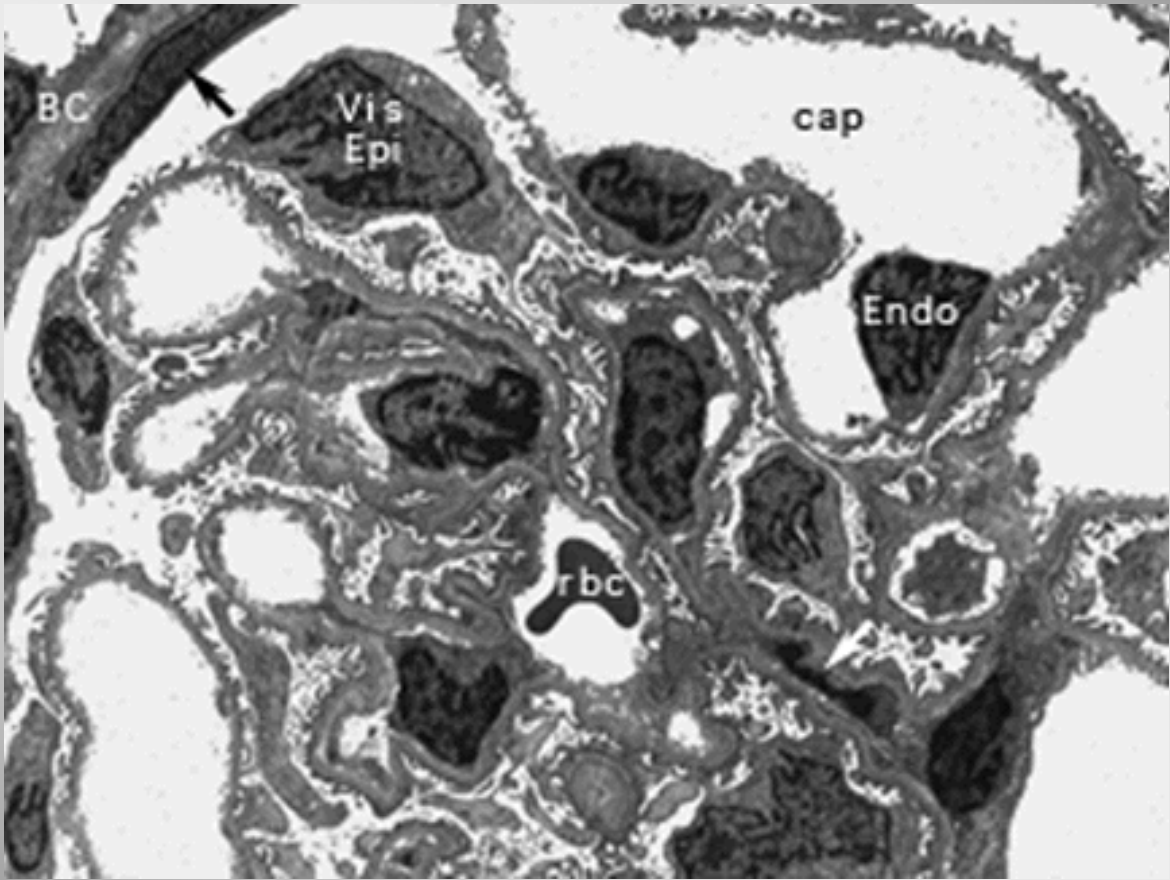
Εξωσπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα (παρασπειραματική συσκευή)

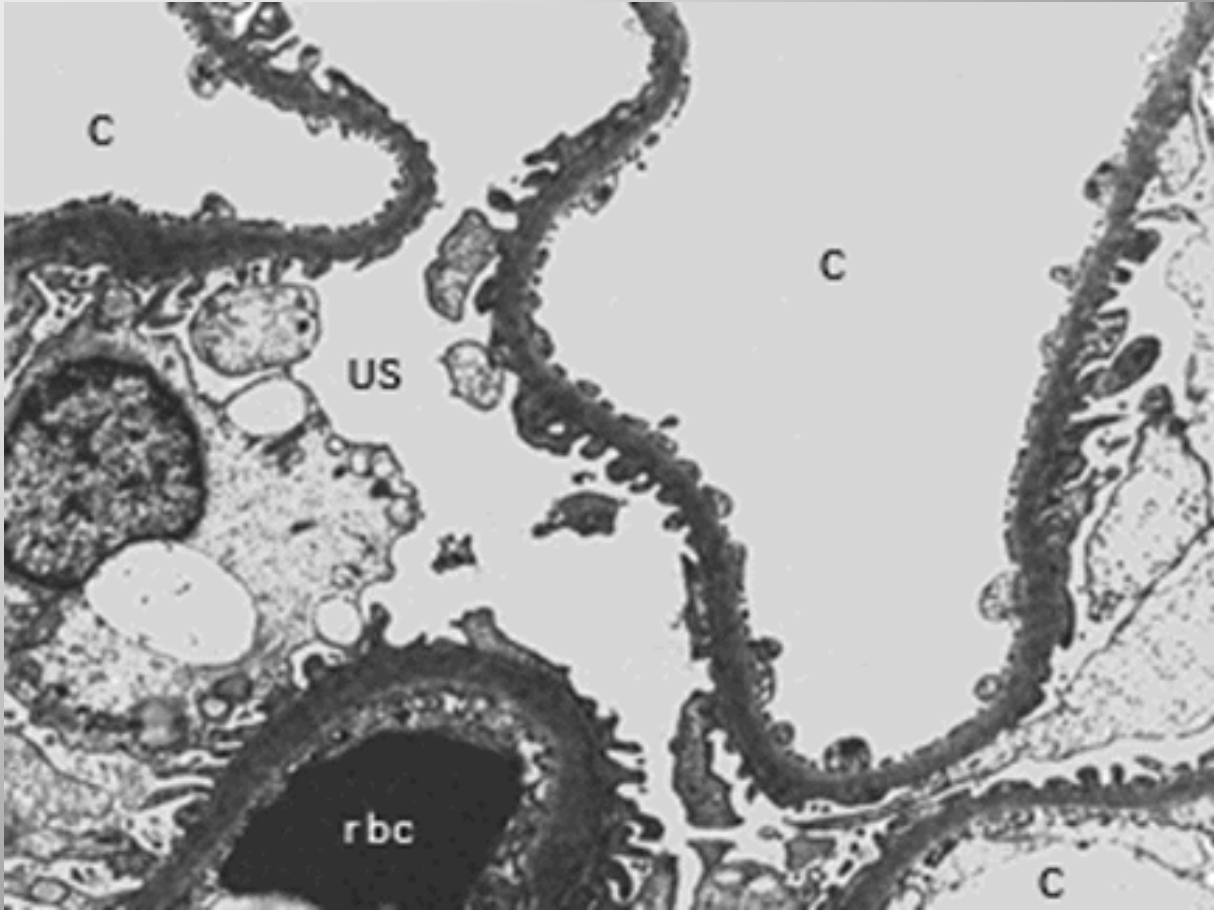


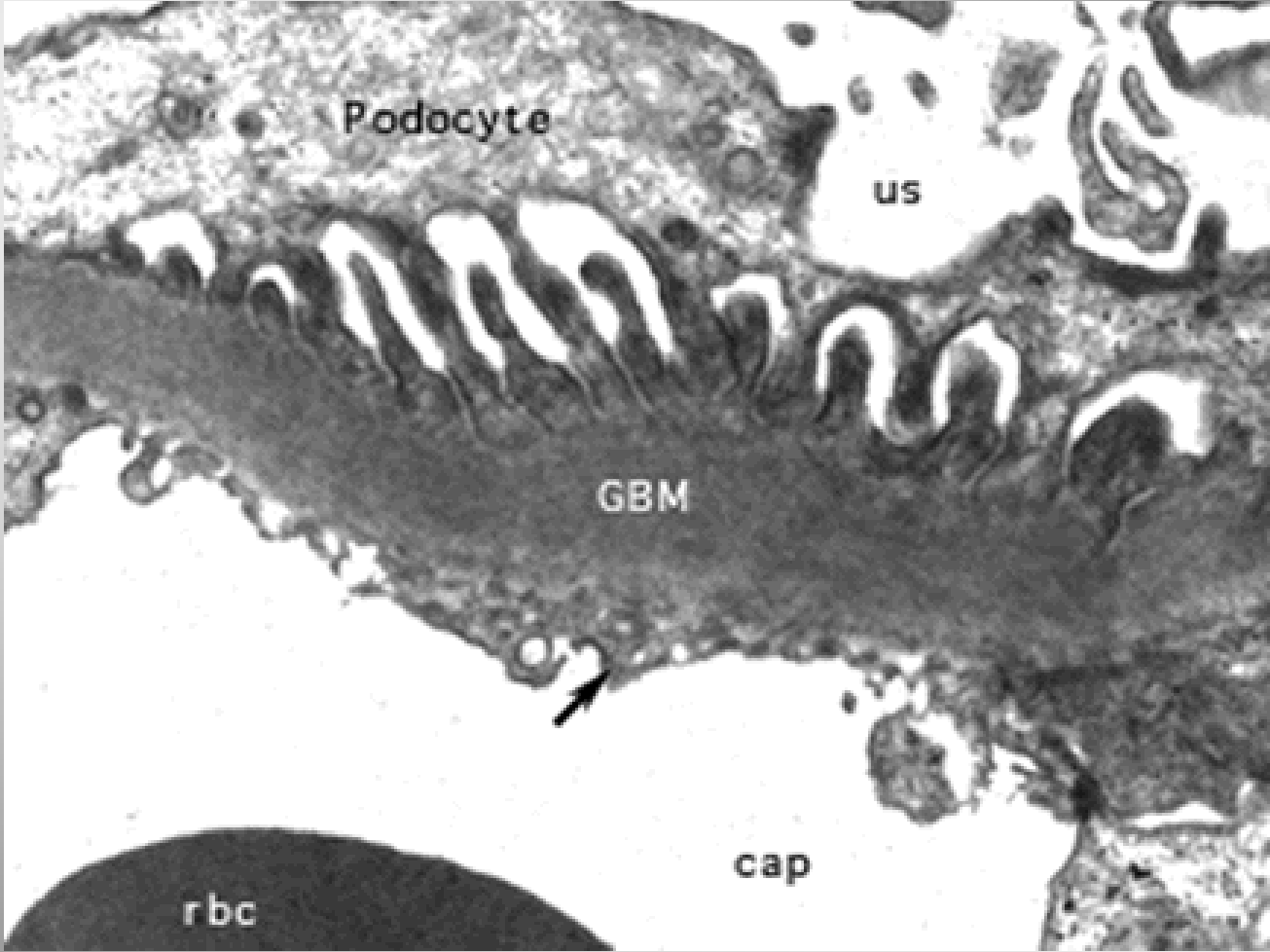


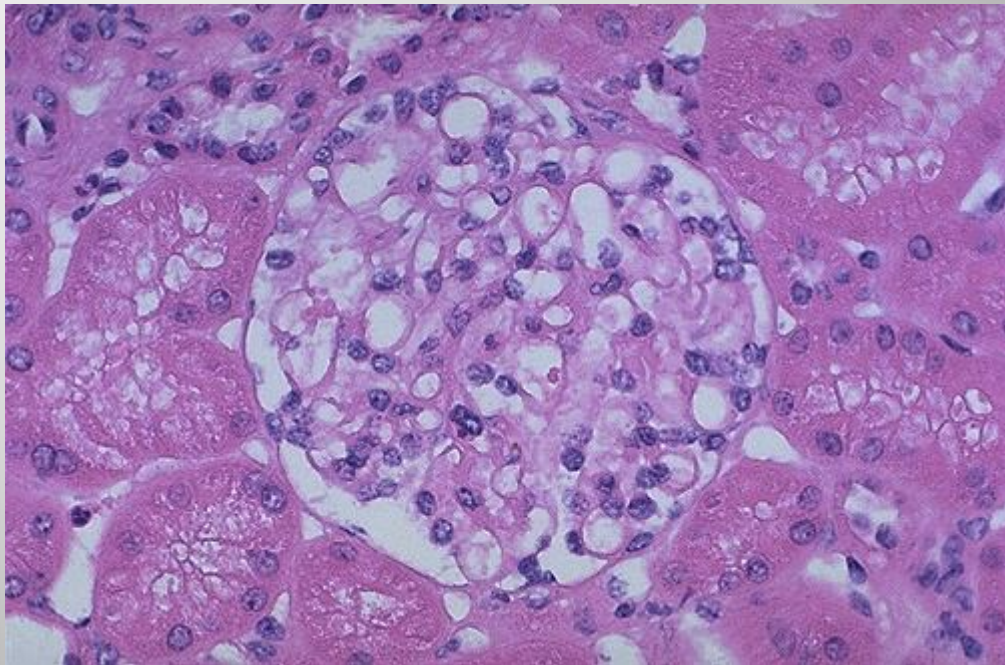


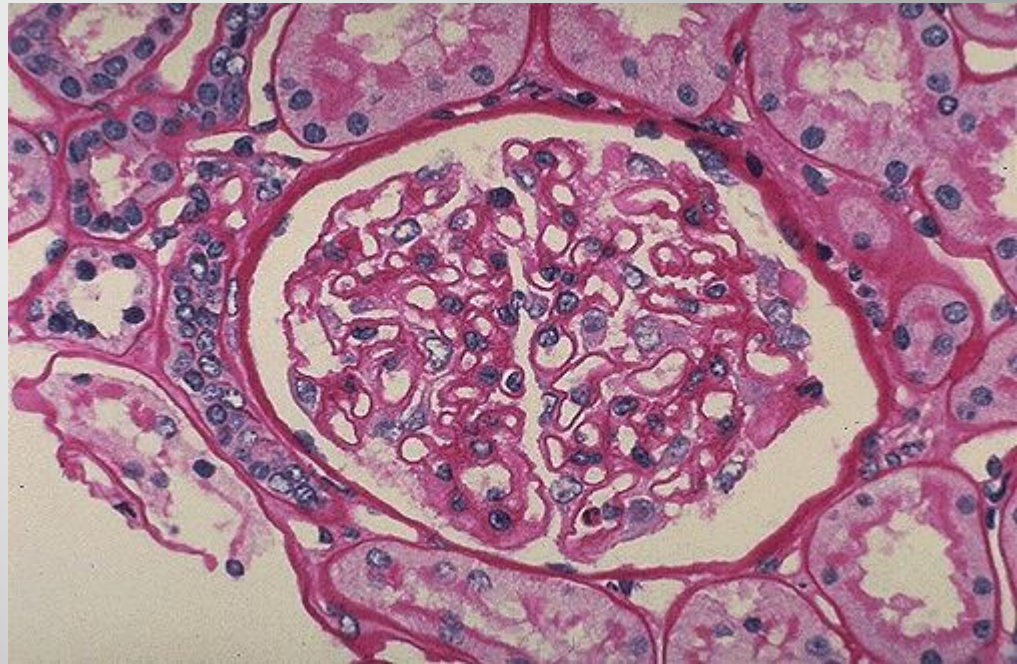














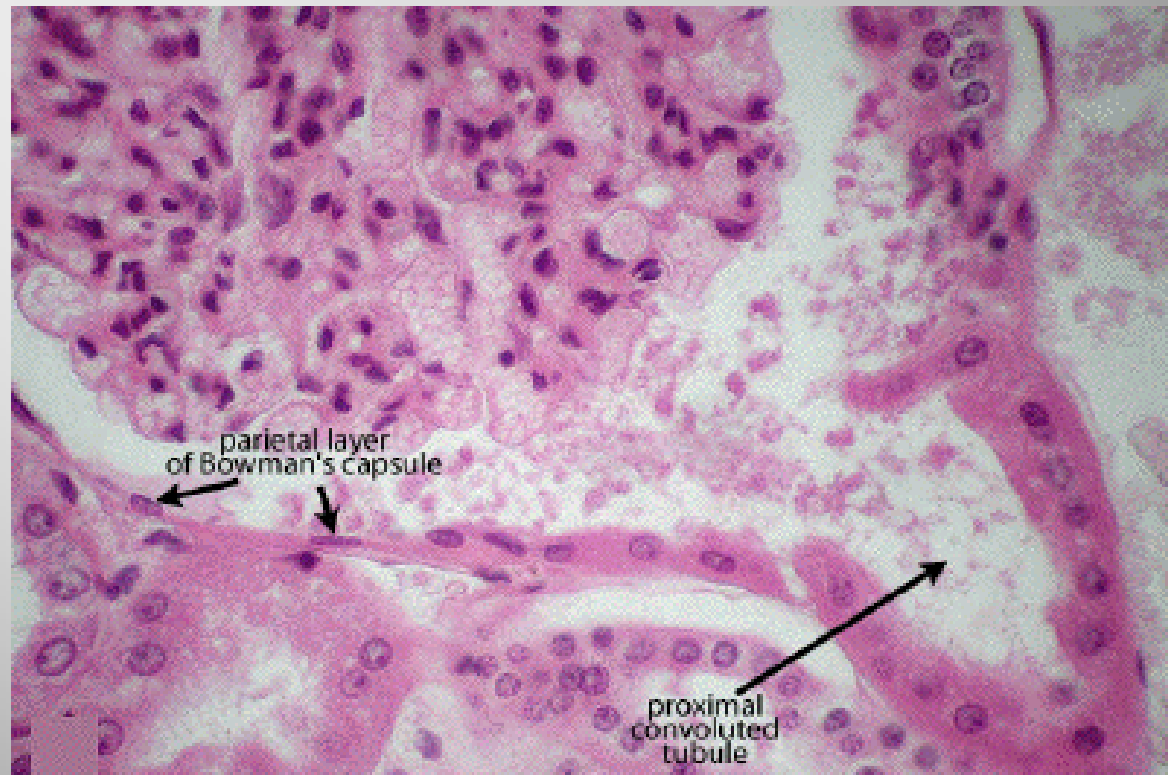
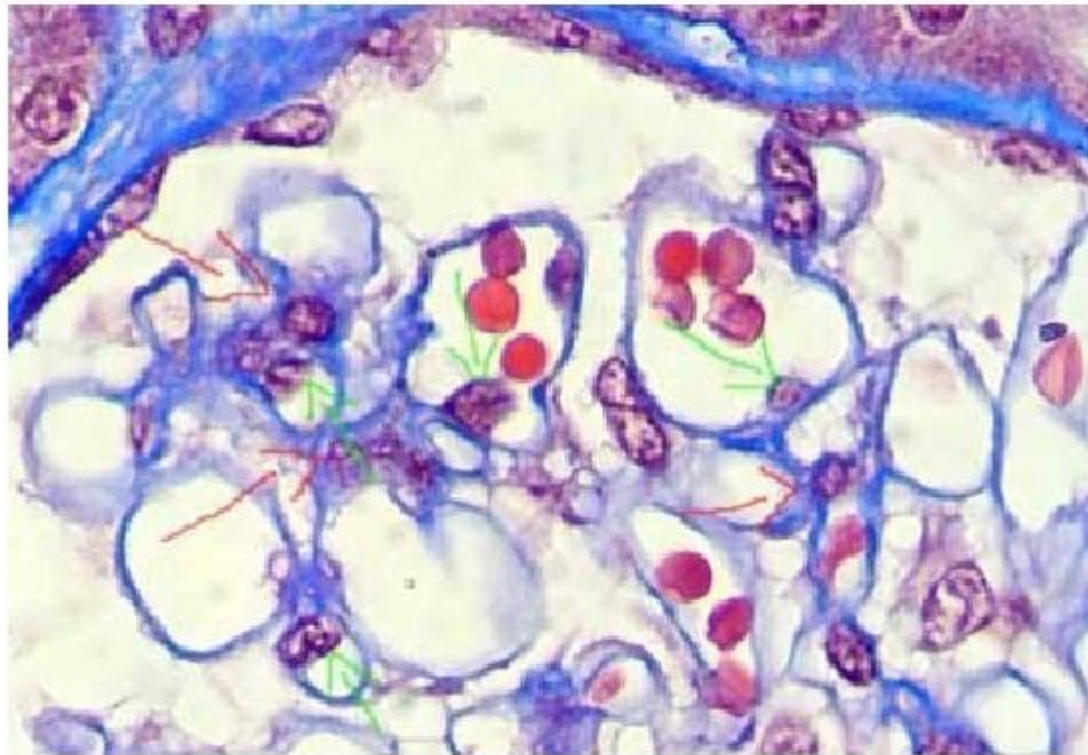


Image of a lobule of the glomerular tuft: red arrows indicate several mesangial areas in which there are 1 or 2 nuclei. Green arrows indicate nuclei of endothelial cells (Masson's trichrome, X400).

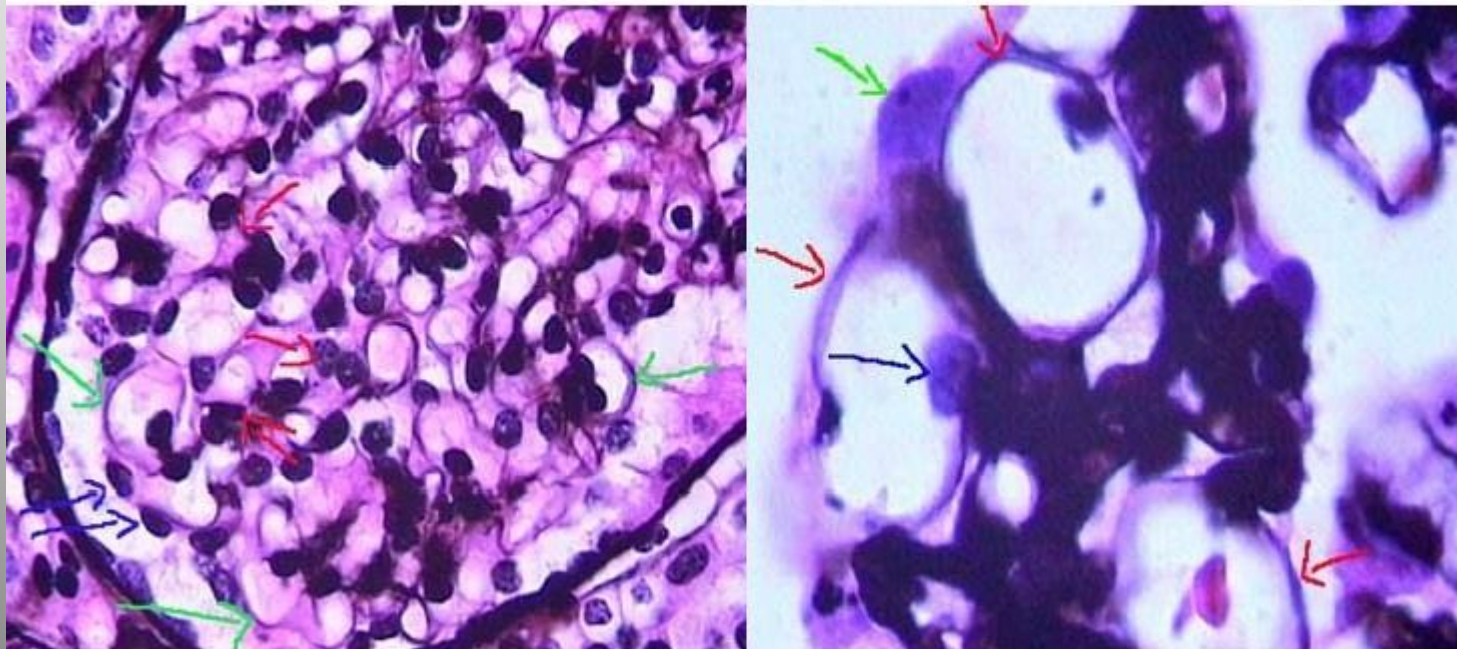


The GBM is seen perfectly smooth, without perpendicular irregularities nor projections (red arrows).

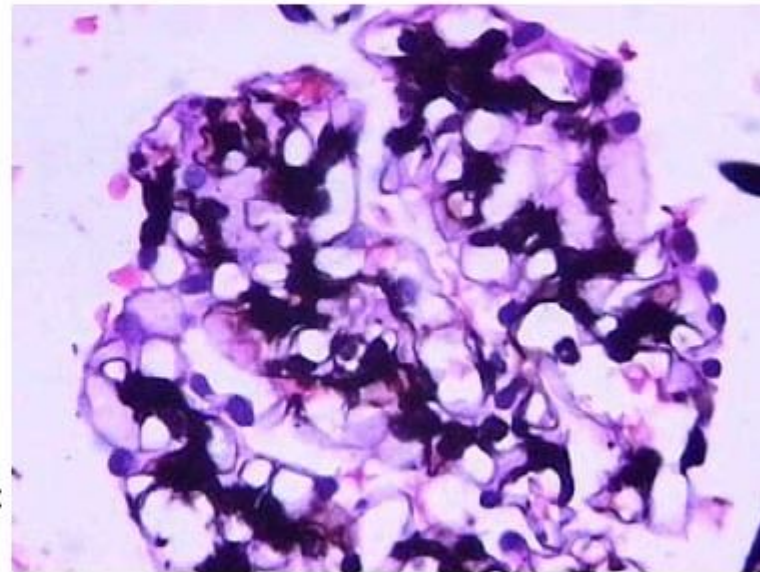
The flat cytoplasm of the visceral epithelial cell can be seen; and in some points, it is possible also to see the cytoplasm of the endothelial cells.

The nucleus of a podocyte appears pointed with the green arrow.

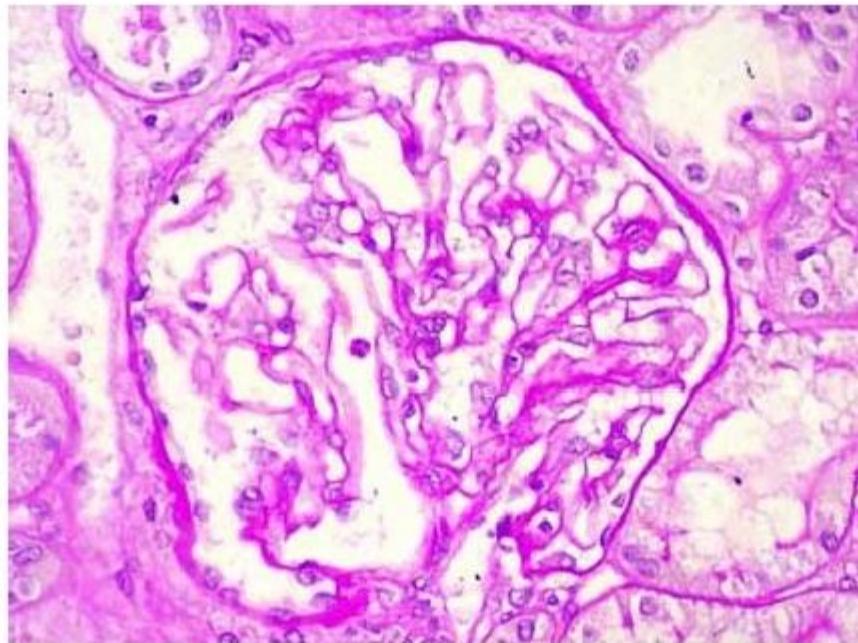
The nuclei of the endothelial cells usually are found towards the mesangial portion of the capillary (blue arrow) (Methenamine-silver)



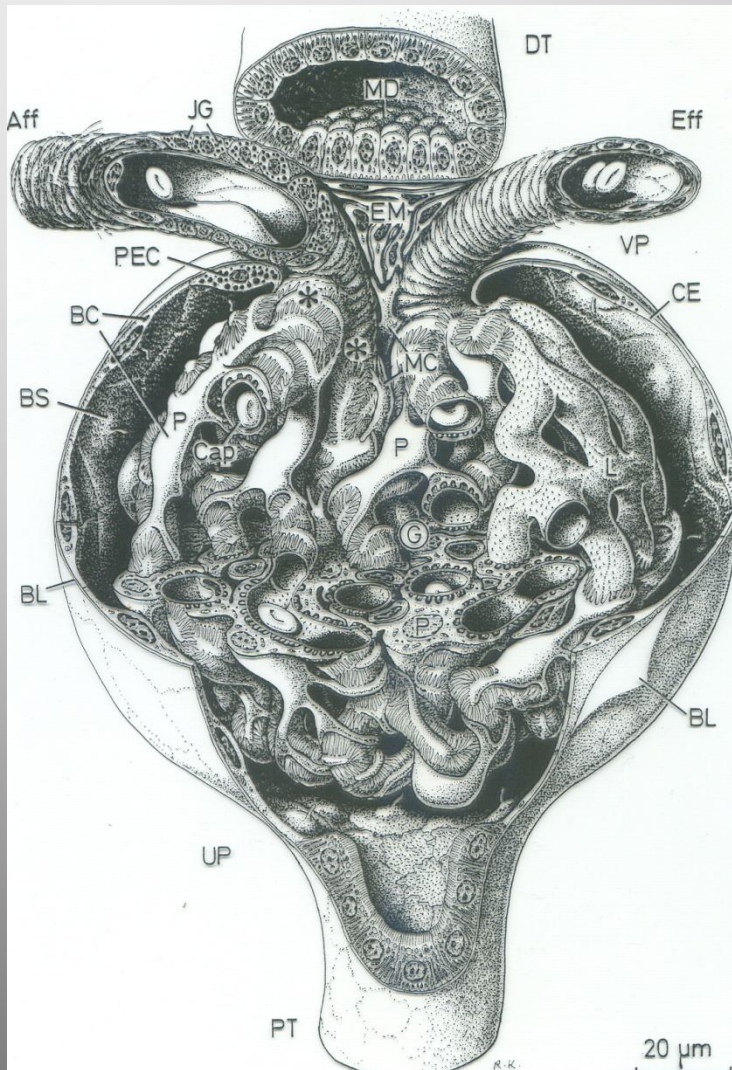
- The mesangial matrix is formed by different types of collagen (III, IV, V and VI), microfibrillar proteins, glycoproteins, proteoglycans and other components
- The mesangial matrix, like the basement membranes of capillaries, Bowman's capsule, and tubules are rich in type IV collagen, and has affinity by the methenamine-silver stain. See the irregular characteristic aspect of mesangial matrix (in black) in a normal glomerulus (Methenamine-silver, X.400).



The mesangial matrix also stains with the PAS, like the basal membranes, due to the affinity of PAS by type IV collagen (PAS, X300).



ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΠΕΙΡΑΜΑ

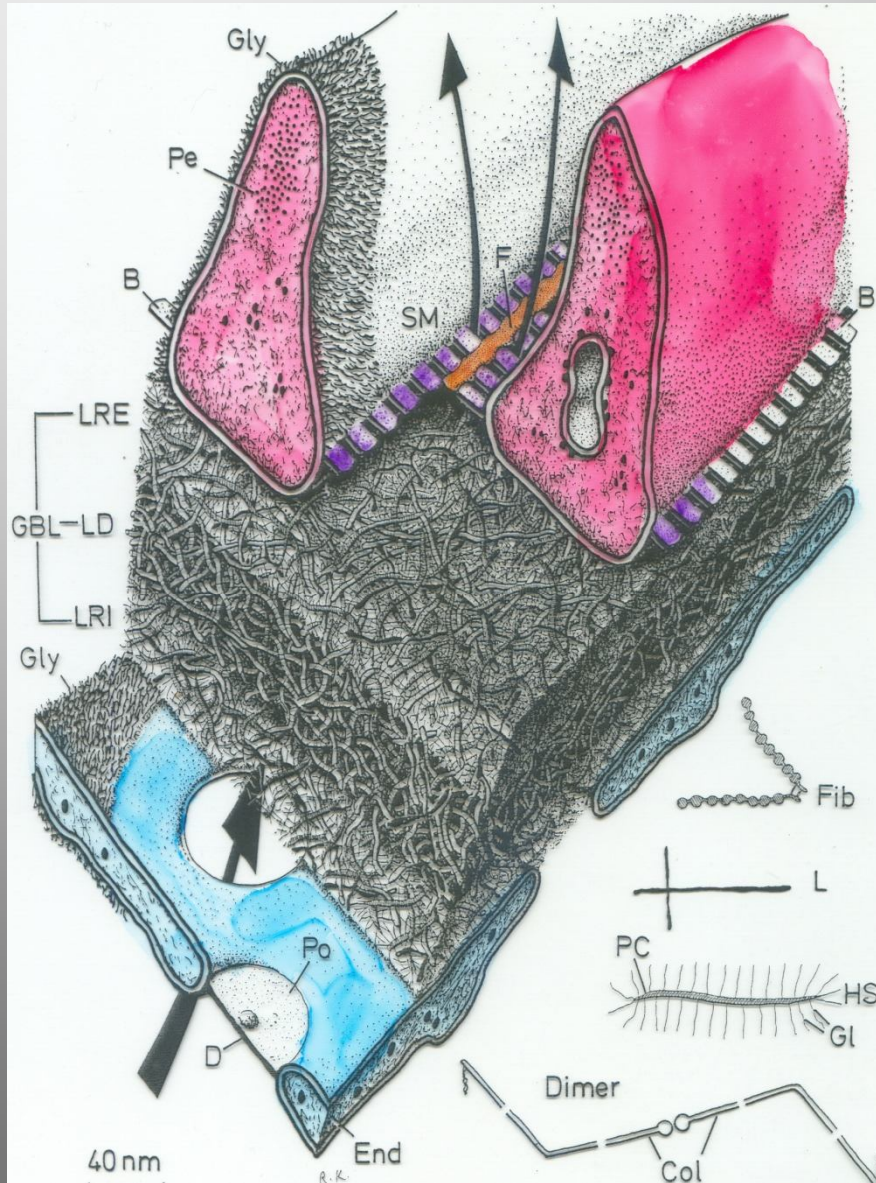


Εξειδικευμένη δομή που εξασφαλίζει την εκλεκτική υπερδιήθηση του πλάσματος έτσι ώστε σημαντικές πρωτεΐνες να παραμένουν στο αίμα και να μην περνούν στο προουρο

- Σπειραματικά τριχοειδή

- Κάψα Bowman (έξω επιθηλιακό και έσω επιθηλιακό πέταλο)

ΗΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ



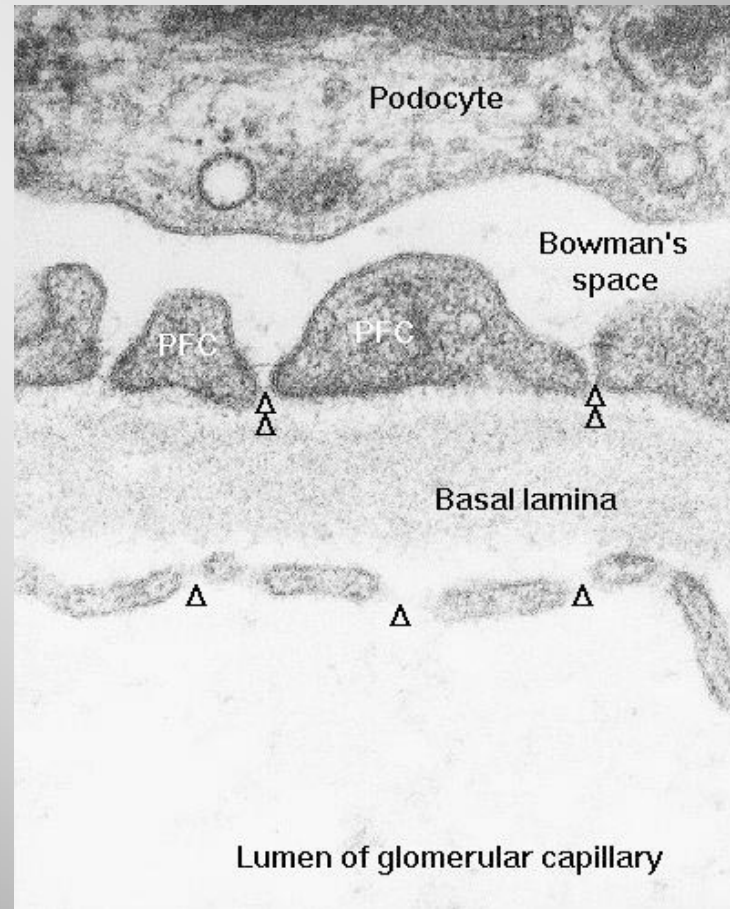
Η διήθηση του πλάσματος για την παραγωγή του προούρου γίνεται διαμέσου του ηθμού της σπειραματικής διήθησης.

Εκλεκτικότητα ως προς το μέγεθος και το φορτίο.

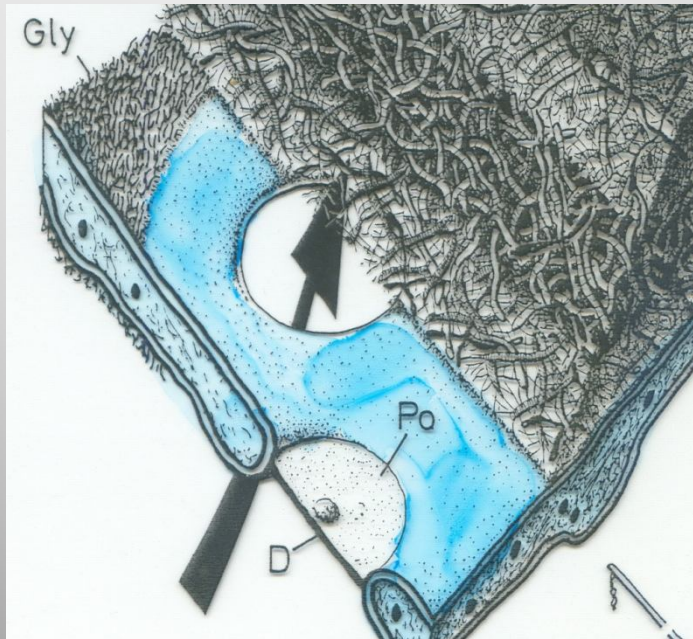
Αποτελείται από τρία συστατικά:

- Το θυριδωτό ενδοθήλιο
- Τη βασική μεμβράνη
- Τους ποδίσκους-διηθητική σχισμή-διάφραγμα

• Διαταραχή της δομής του ηθμού οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα και πρωτεϊνουρία

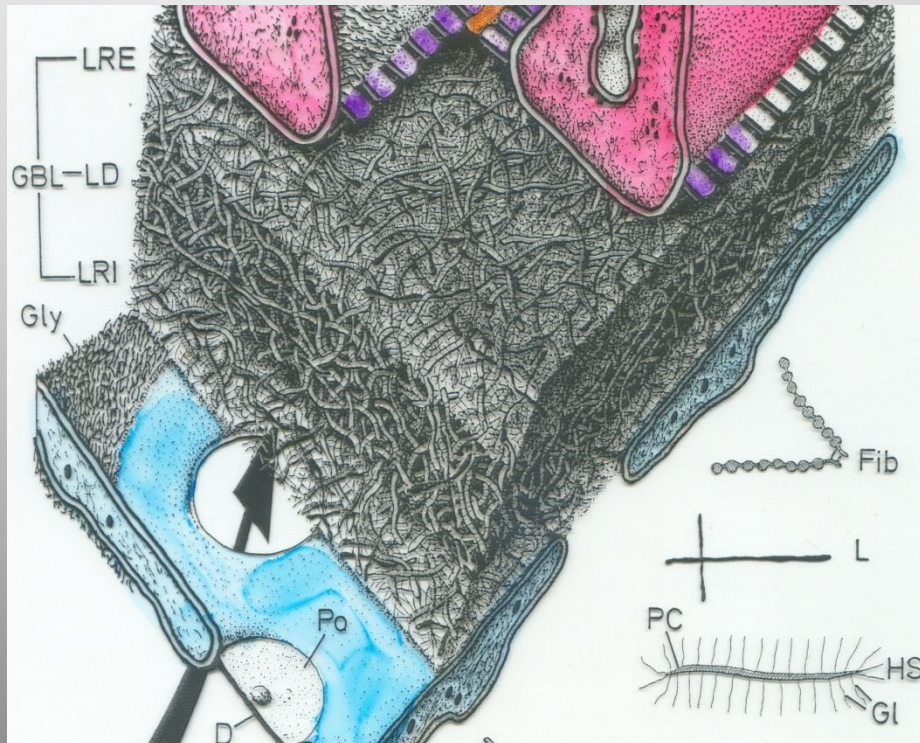


ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ



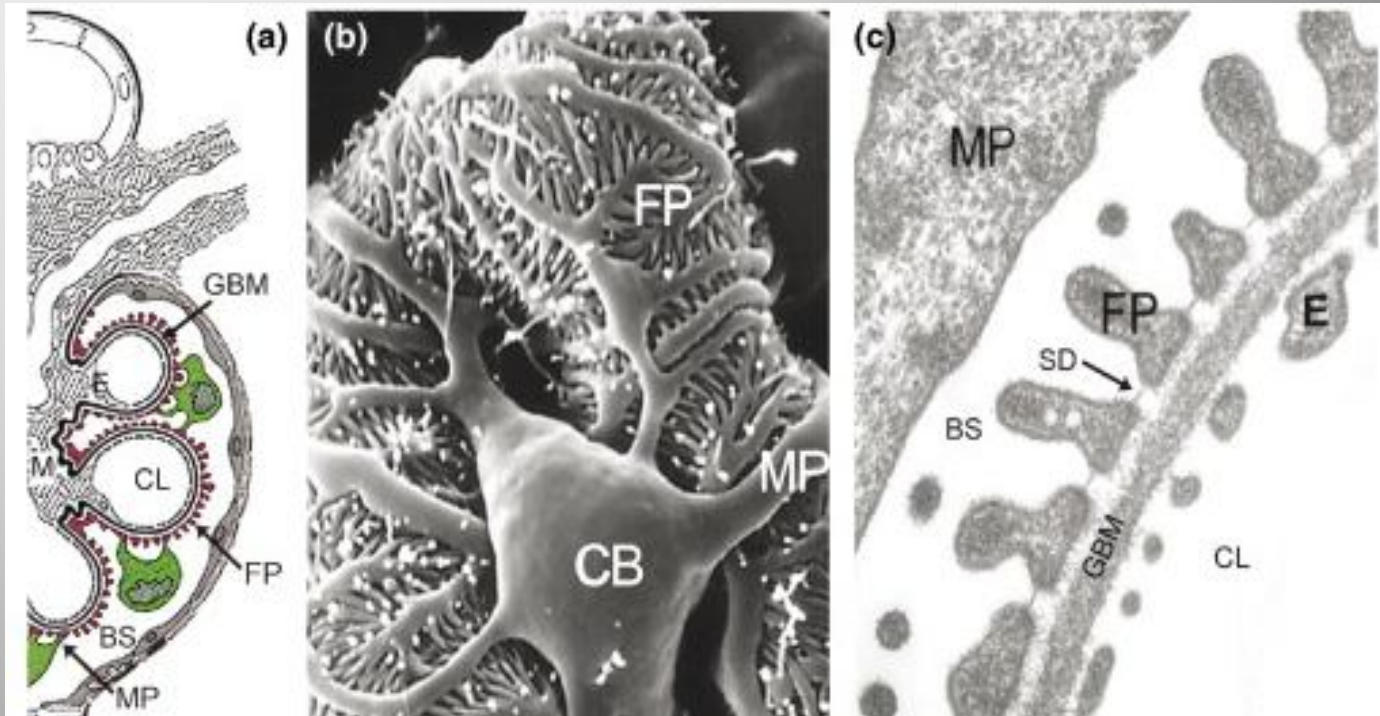
- Θυρίδες δ 70-100 nm- σύντηξη εγκολπώσεων της μεμβράνης (caveolae)
- Διαφράγματα?
- Αρνητικά φορτισμένος γλυκοκάλυκας (ποδοκαλυξίνη) /εκλεκτικότητα ηθμού ως προς το φορτίο.
- Παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών (NO/ενδοθηλίνη)
- Τα Ποδοκύτταρα ελέγχουν την διαφοροποίηση και λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων (VEGF)

ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ



- πάχος 300-400 nm- τρεις ζώνες
- κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη, εντακτίνη και πρωτεογλυκάνες πλούσιες σε θειϊκή ηπαράνη (αγκρίνη και περλεκάνη)
- Παραγωγή από ενδοθηλιακά κύτταρα και ποδοκύτταρα.
- Η δομή ΒΜ συμβάλλει στην λειτουργία του ηθμού
- Μέγεθος: κολλαγόνο τύπου IV, λαμινίνη
- φορτίο: πρωτεογλυκάνες.
- Σ. Alport (α αλυσίδα κολλαγόνου)
Σ. Pierson (β2 αλυσίδα λαμινίνης)

ΠΟΔΟΚΥΤΤΑΡΑ



Τρία διαφορετικά δομικά και λειτουργικά τμήματα: κυτταρικό σώμα, πρωτογενείς και δευτερογενείς αποφυάδες (ποδίσκοι).

Οι ποδίσκοι καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς, προσκολλούμενοι στην GBM, κατά τέτοιο τρόπο ώστε **δύο γειτονικοί ποδίσκοι να προέρχονται από διαφορετικά ποδοκύτταρα**. Οι γειτονικοί ποδίσκοι συνδέονται με ένα λεπτό **διάφραγμα** (slit diaphragm), το οποίο γεφυρώνει την διηθητική σχισμή.

GBM και σπειραματικές παθήσεις

Table 2 | Genes involved in GBM, mesangial, and endocapillary-associated glomerular diseases

Disease (OMIM number)	Genes	Locus	Inheritance	Protein	Function and mechanism
<i>GBM-associated genetic defects</i>					
X-linked Alport syndrome (301050)	COL4A5	Xq22	X-linked	α 5 chain of type IV collagen	Major component of the GBM
Autosomal recessive Alport syndrome (203780)	COL4A3 COL4A4	2q36-37	AR	α 3 or α 4 chain of type IV collagen	Major component of the GBM
Autosomal dominant Alport syndrome (104200)	COL4A3 COL4A4	2q36-37	AD	α 3 or α 4 chain of type IV collagen	Major component of the GBM
Thin basement membrane diseases (141200)	COL4A3 COL4A4	2q36-37	AD	α 3 or α 4 chain of type IV collagen	Major component of the GBM
Pierson syndrome (609049)	LAMB2	3p21	AR	Laminin β 2 chain	Interacts with integrin α 3 β 1; links the GBM to the actin cytoskeleton
Nail-patella syndrome (161200)	LMX1B	9q34.1	AD	LMX1B	Regulates podocyte genes encoding nephrin, podocin, CD2AP and the α 3 and α 4 chains of type IV collagen

Σύνδρομο Alport

Familial progressive hematuric nephritis and hearing loss

EM: Πάχυνση της GBM με διαχωρισμό, τμηματοποίηση και ανώμαλα όρια/λέπτυνση

COL4A5 (X-linked Alport) COL4A3 COL4A4 (AD, AR Alport)

X-linked Alport και AR Alport έχει τη χειρότερη πρόγνωση

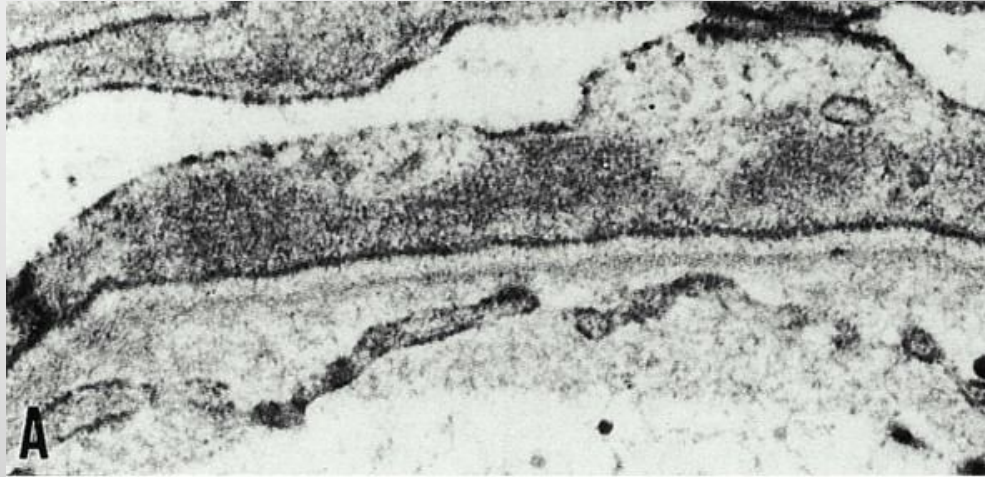
Thin Basement membrane disease

Συχνή νόσος (1% του πληθυσμού)

Μη προοδευτική αιματουρία

Ετερόζυγοι για μεταλλάξεις του COL4A3 COL4A4 (φορείς για AR Alport)

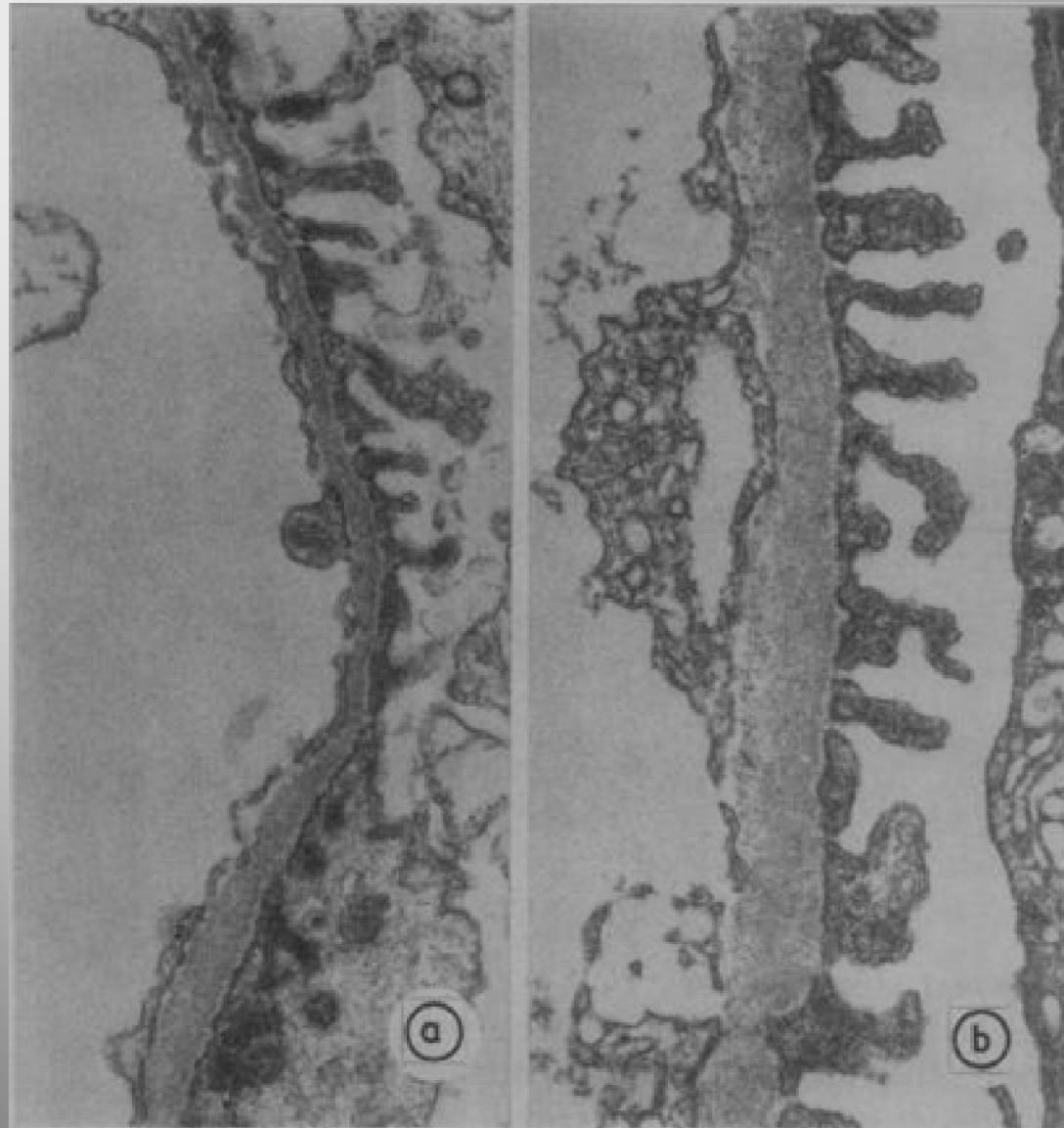
Electron micrographs of GBM from patients with AS showing:
(A) thinning, (B) thinning and splitting



**Electron micrographs of GBM from patients with AS showing:
(C) basket weaving (D) thickening and basket weaving of the
lamina densa.**



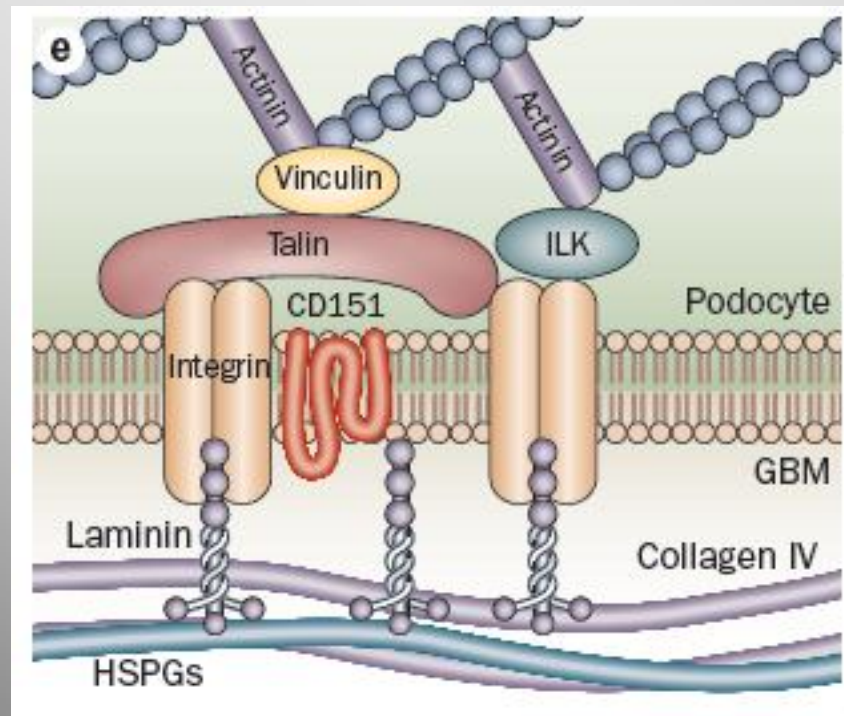
Electron micrographs of GBM from patients with TBMD



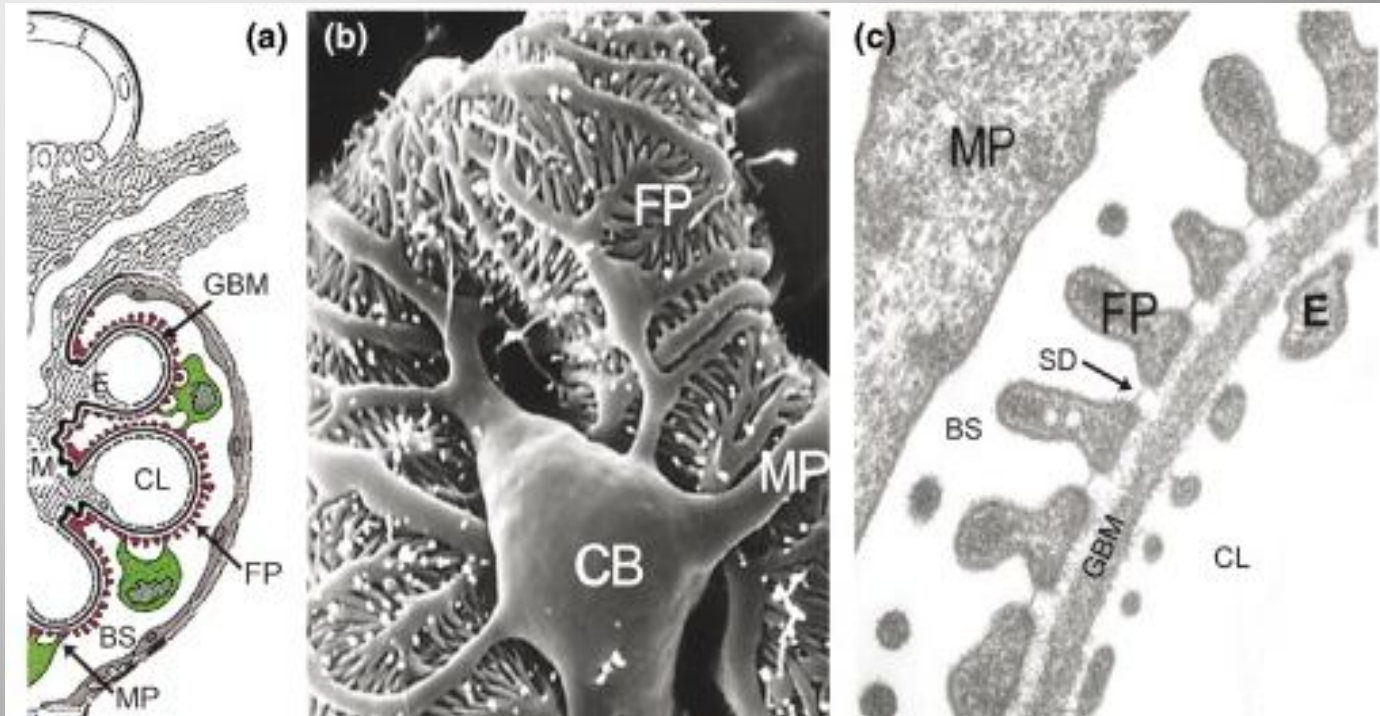
Σύνδρομο Pierson

Μεταλλάξεις του γονιδίου LAMB2 που κωδικοποιεί την laminin β2 isoform. Η laminin11 είναι η κυριότερη λαμινίνη που περιέχει την β2 isoμορφή. Κύριο συστατικό της GBM με σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της δομικής ακεραιότητας της. Συνδέεται επίσης με ιντεγκρίνες διαμεσολαβώντας τη σύνδεση των ποδίσκων στην GBM

Αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα. Μικροκορία, νευρολογικές διαταραχές και πρωτεинуρία



ΠΟΔΟΚΥΤΤΑΡΑ

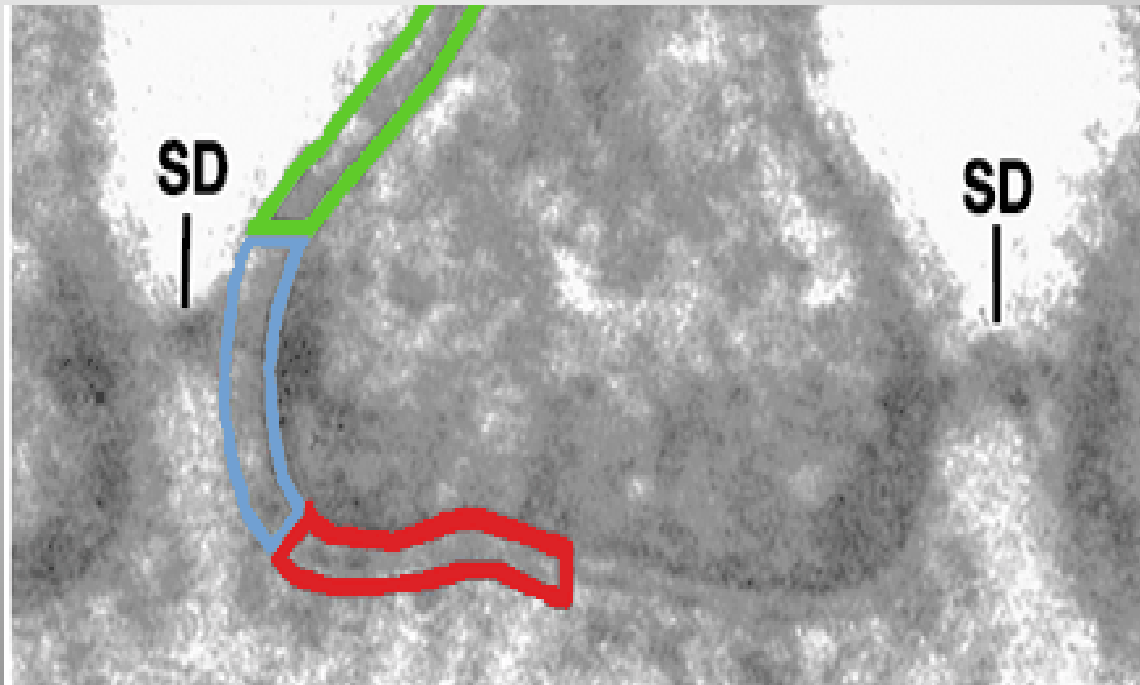


Τρία διαφορετικά δομικά και λειτουργικά τμήματα: κυτταρικό σώμα, πρωτογενείς και δευτερογενείς αποφυάδες (ποδίσκοι).

Οι ποδίσκοι καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος του σπειραματικού τριχοειδούς, προσκολλούμενοι στην GBM, κατά τέτοιο τρόπο ώστε **δύο γειτονικοί ποδίσκοι να προέρχονται από διαφορετικά ποδοκύτταρα**. Οι γειτονικοί ποδίσκοι συνδέονται με ένα λεπτό **διάφραγμα** (slit diaphragm), το οποίο γεφυρώνει την διηθητική σχισμή.

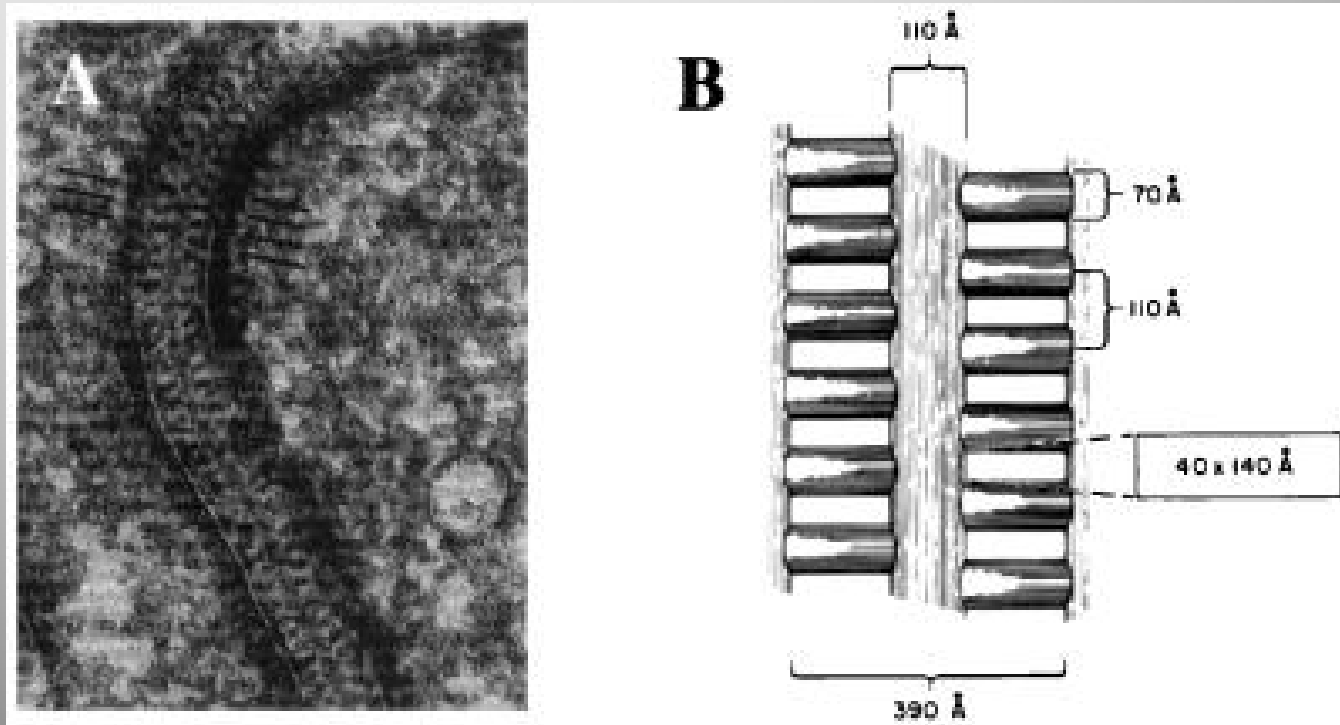
Διακρίνουμε τρεις δομικές-λειτουργικές περιοχές της μεμβράνης των ποδίσκων:

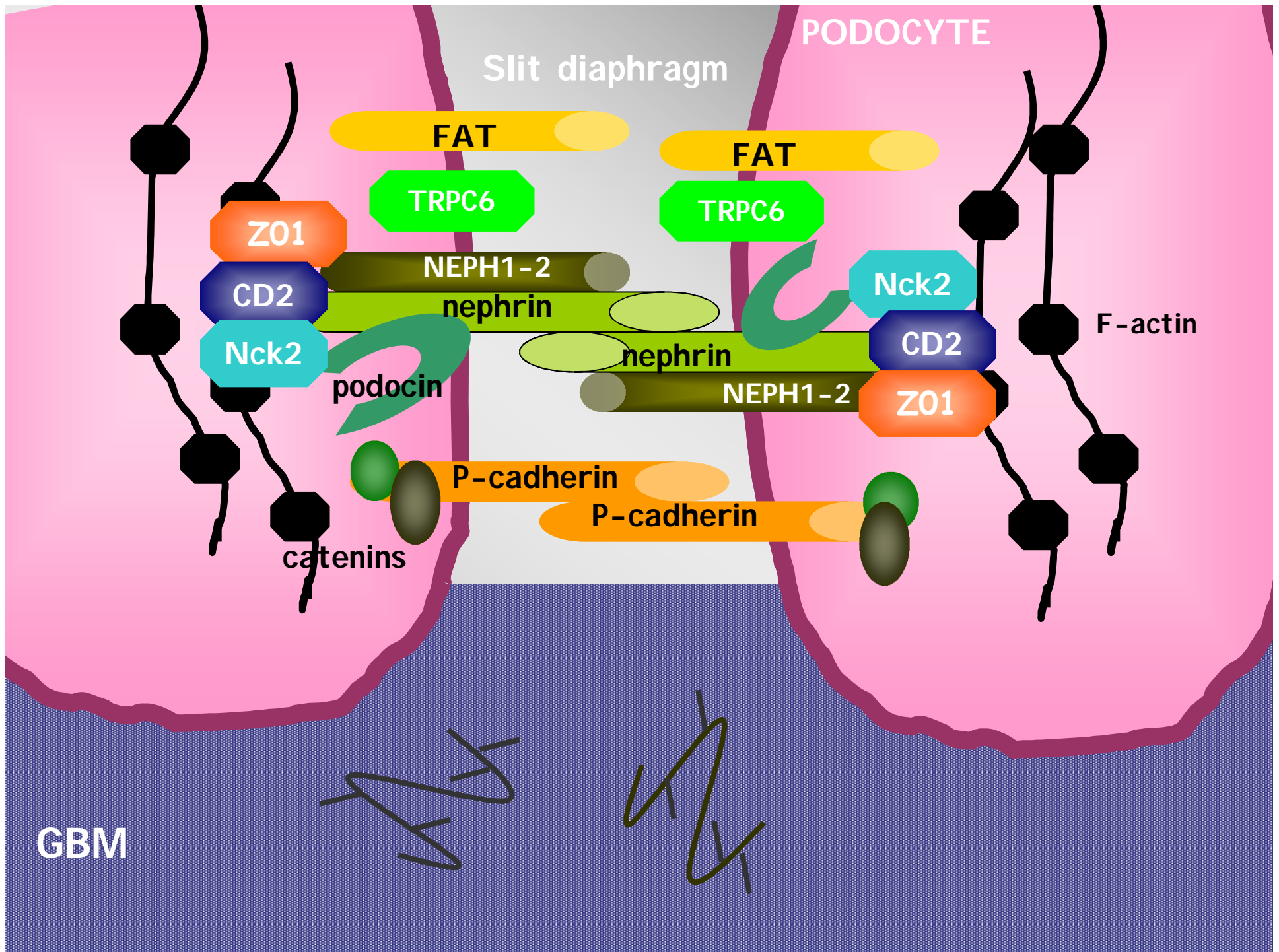
- Περιοχή του διαφράγματος (Slit diaphragm domain).
- Βασική μεμβρανική περιοχή (Basal membrane domain- The sticky sole of the foot).
- Κορυφαία μεμβρανική περιοχή (Apical membrane domain).



ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

1974. Μελέτες Η/Μ -Karnovsky και Rodewall. Διάφραγμα: πορώδης δομή σαν «φερμουάρ».



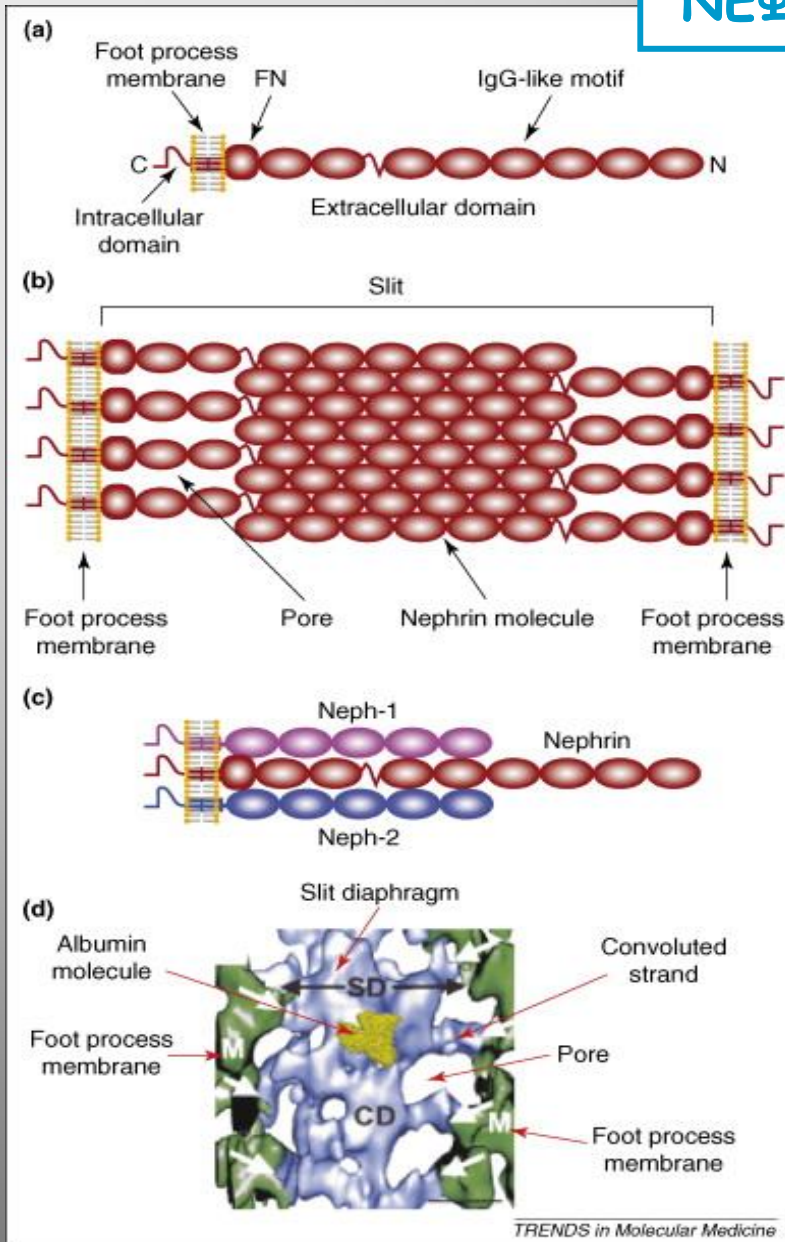


ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ

Πολύ-πρωτεϊνικό σύμπλεγμα

- Συνδέει τις μεμβράνες γειτονικών ποδίσκων (δύο διαφορετικών ποδοκυττάρων) -τροποποιημένη ζώνη πρόσφυσης.
- Συνδέεται με τον κυτταροσκελετό των ποδοκυττάρων
- **Σηματοδοτική** λειτουργία (αισθητήρας-ρυθμιστής των αλλαγών του σχήματος των ποδίσκων και εναρμονίζει τους γειτονικούς ποδίσκους έτσι ώστε να διασφαλίζεται η λειτουργία του ηθμού διήθησης)
- Απώλεια ή διαταραχή του διαφράγματος → πρωτεινουρία

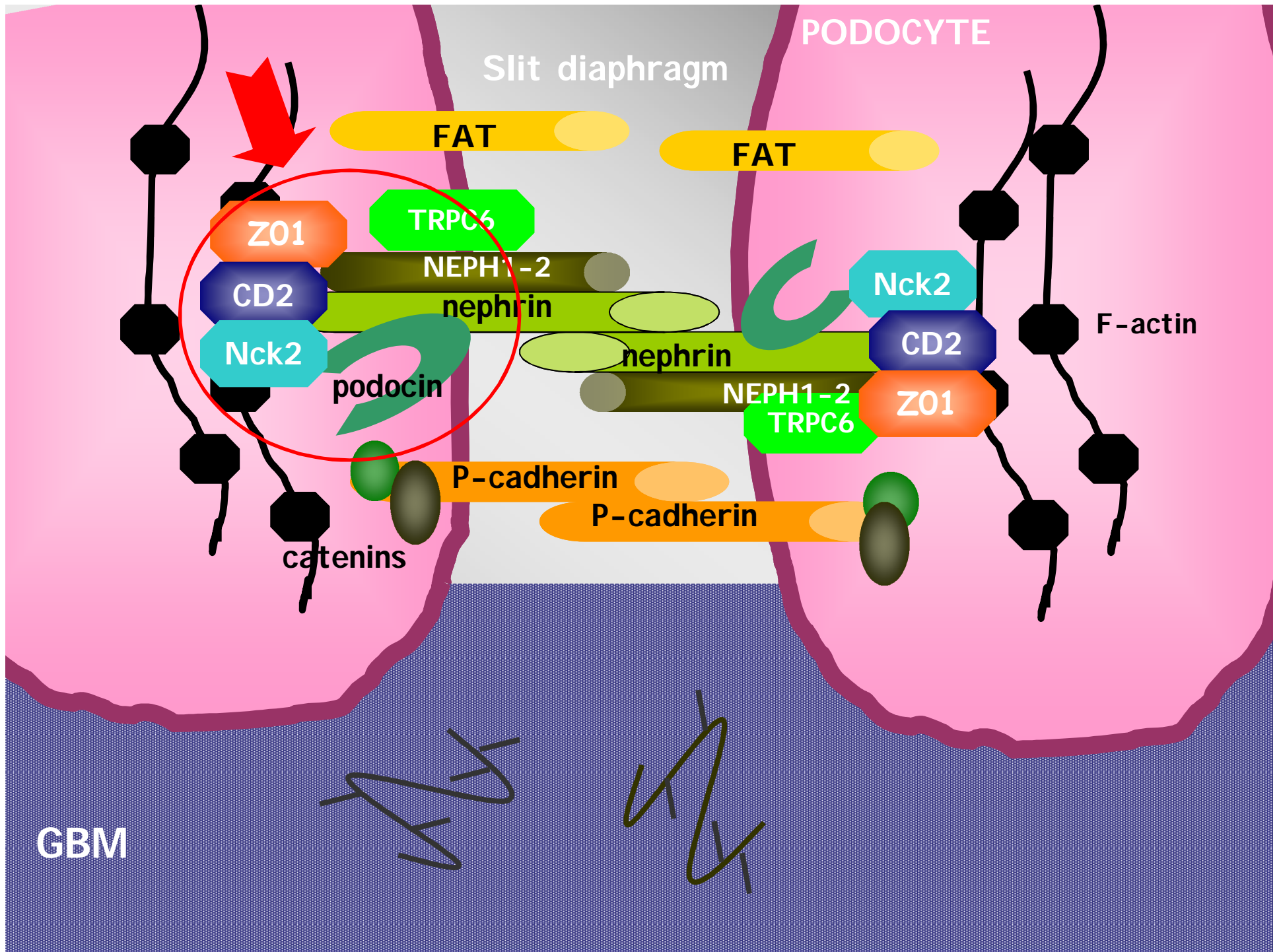
ΝΕΦΡΙΝΗ



1998. Υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινικών μορίων προσκόλλησης.

Βασικό συστατικό του διαφράγματος.

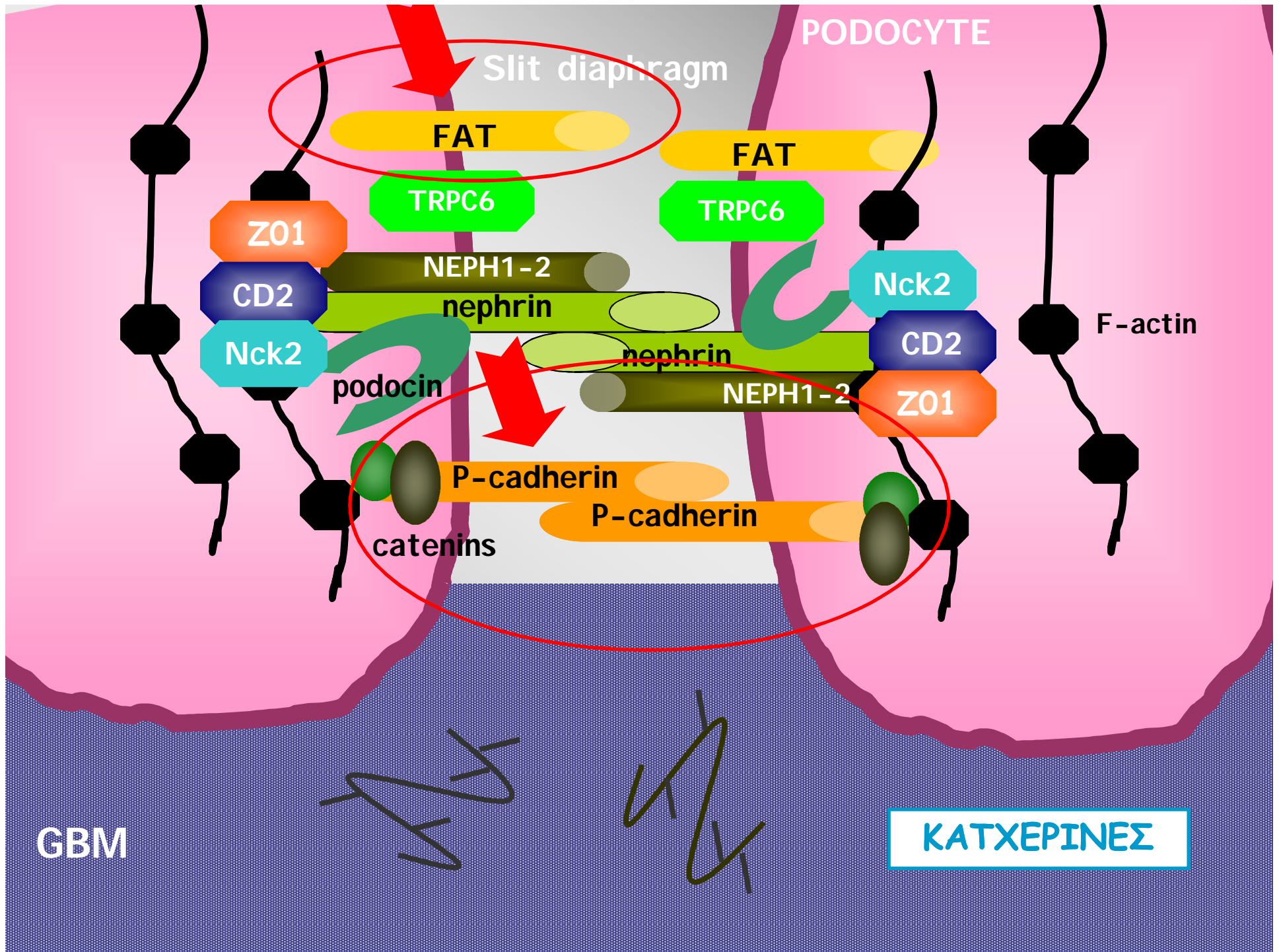
Μόρια νεφρίνης από γειτονικά διαφορετικά ποδοκύτταρα αλληλεπιδρούν ομοφυλικά μέσω των εξωκυτταρίων IgG τμημάτων τους για να δημιουργήσουν την πορώδη δομή σαν φερμουάρ.



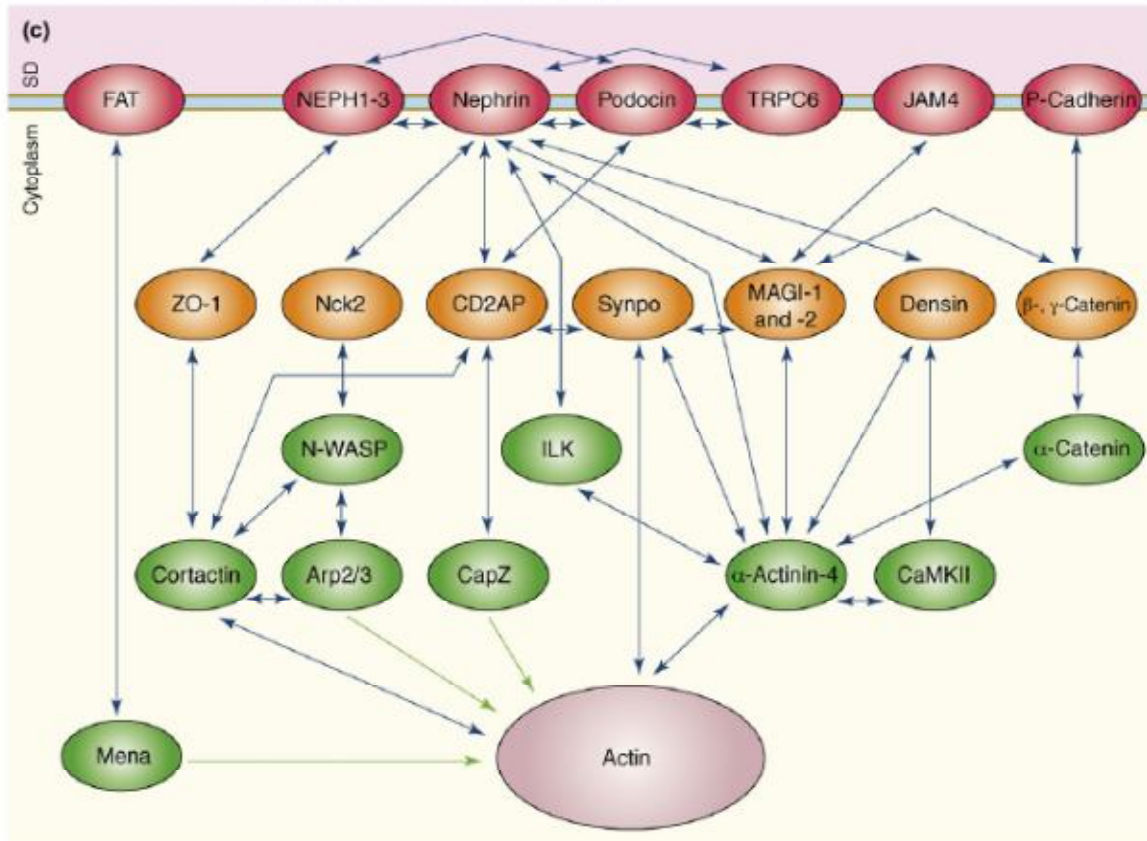
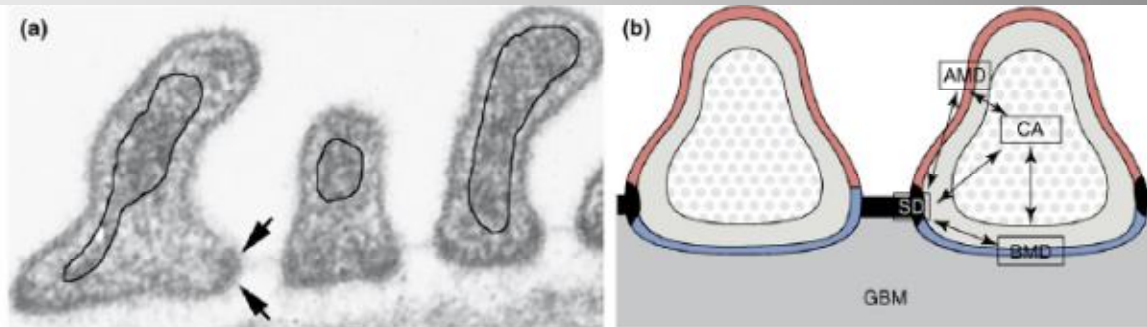
ΝΕΦΡΙΝΗ

Η νεφρίνη εμφανίζει **πολύπλοκες πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις** που εξυπηρετούν:

- Σταθεροποίηση διαφράγματος
- Σύνδεση με κυτταροσκελετό
- Μεταγωγή σημάτων που ελέγχουν την δυναμική του κυτταροσκελετού-δομή/ σχήμα ποδίσκων-διαπερατότητα ηθμού



	SD	AJ
Transmembrane adhesion proteins	P-cadherin FAT Nephrin Neph1-3 JAM4	E-, N-, P- and VE-cadherins (cell type specific)
Adaptor proteins	α -, β - and γ -catenins Synpo α -Actinin Vinculin Talin	α -, β -, γ - and δ -catenins p120-catenin α -Actinin Vinculin Talin
Cytoskeletal proteins	Actin	Actin



Λειτουργική σημασία νεφρίνης και σχετιζόμενων πρωτεϊνών του διαφράγματος στην δομή και λειτουργία του ηθμού της σπειραματικής διήθησης

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της νεφρίνης είναι υπεύθυνες για το συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο Φιλλανδικού τύπου

Μείωση της έκφρασης της νεφρίνης ανευρίσκεται σε διάφορες πειραματικές και μη νεφροπάθειες που συνοδεύονται από πρωτεϊνουρία (πχ διαβητική νεφροπάθεια)

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της ποδοσίνης είναι υπεύθυνες για μία μορφή ανθεκτικού στα στεροειδή CNS που εμφανίζεται σε παιδιά 3μην-5χρ και εξελίσσεται ταχύτατα σε FSGS.

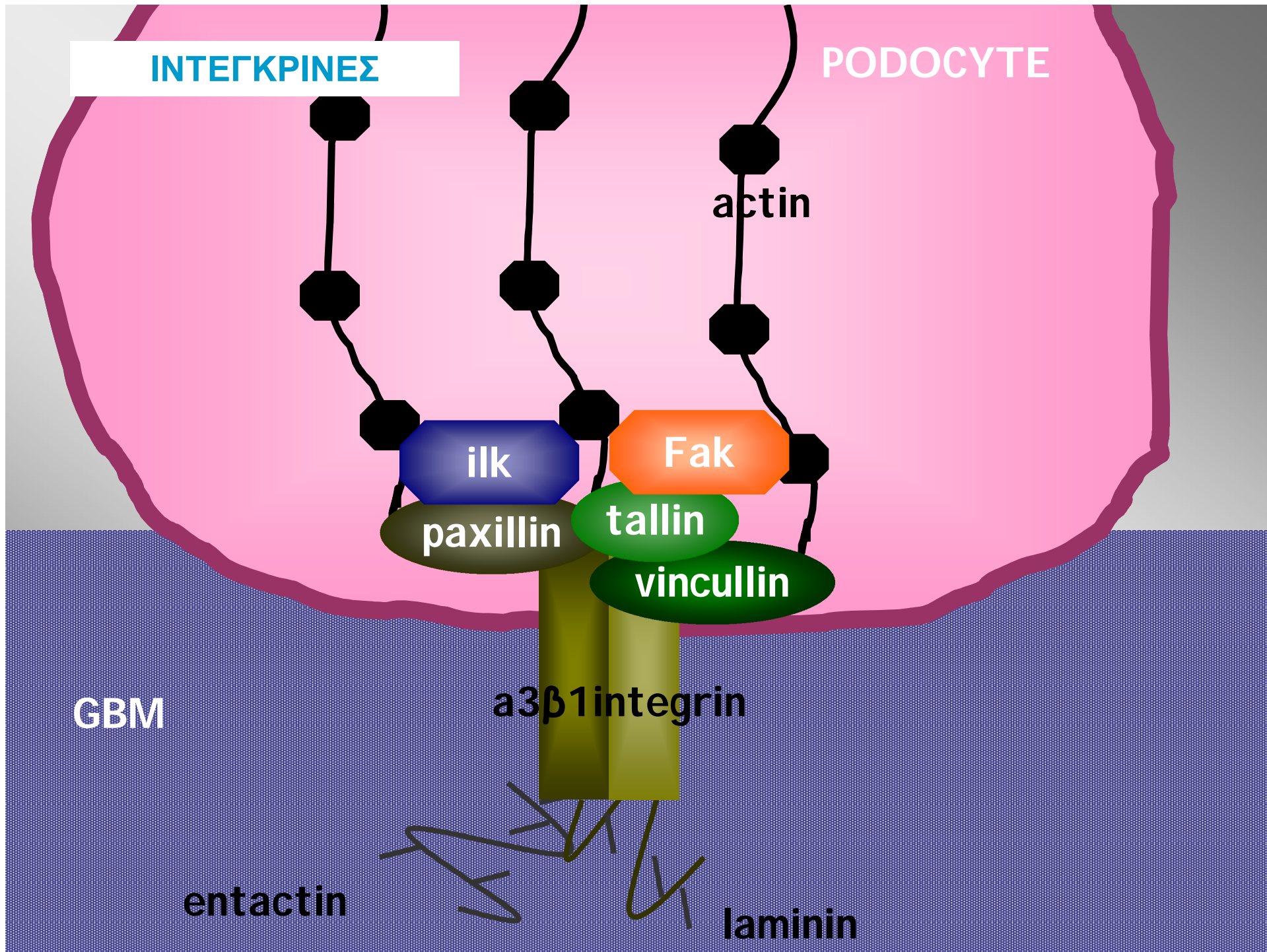
Μεταλλάξεις στο γονίδιο της CD2AP και TRPC6 ευθύνονται για κληρονομικές μορφές FSGS.

ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ (THE STICKY SOLE OF THE FOOT)

Μόρια προσκόλλησης-σύνδεση ποδίσκων με βασική μεμβράνη.

Συμπλέγματα που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, συνδέουν την εξωκυττάρια ουσία της ΒΜ με τον κυτταροσκελετό των ποδίσκων και ρυθμίζουν την δυναμική του κυτταροσκελετού-ηθμό σπειραματικής διήθησης.

- Σύμπλεγμα ιντεγκρίνης.
- Σύμπλεγμα της δυστογλυκάνης.



INTEΓΚΡΙΝΕΣ

Όχι απλοί μηχανικοί συνδέτες- σημαντικός **σηματοδοτικός ρόλος**. Συμμετέχουν σε οδούς μεταγωγής σημάτων από ΒΜ στο εσωτερικό του κυττάρου (outside-in) αλλά και αντίστροφα (inside-out).

outside-in signaling: οι ιντεγκρίνες επηρεάζουν τη δυναμική του κυτταροσκελετού (σχήμα, κινητικότητα, μετανάστευση) σε απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα

inside-out signaling: κυτταρικά ερεθίσματα προκαλούν αλλαγή στην ικανότητα πρόσδεσης των ιντεγκρινών στην ΒΜ-σύστημα μέσω του οποίου τα ποδοκύτταρα ρυθμίζουν την δημιουργία και διατήρηση της δομής της ΒΜ

Focal adhesion Kinase & Integrin-linked kinase (ILK)

ILK

Σηματοδοτικό μόριο κλειδί

- ρύθμιση της αλληλεπίδρασης των ποδοκυττάρων με την εξωκυττάρια ουσία
- λειτουργική σύνδεση της βασικής μεμβρανικής περιοχής με το SD

Μέσω των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων της με πρωτεΐνες όπως οι παρβίνες και το PINCH **ελέγχει την δυναμική του κυτταροσκελετού** ακτίνης-σχήμα- μορφολογία ποδίσκων

Ελέγχει έκφραση μορίων του SD όπως της CD2AP και της p-κατχερίνης

Αλληλεπιδρά με την νεφρίνη και ελέγχει την εντόπιση της

Διαταραχή των επιπέδων έκφρασης της ILK προκαλεί προοδευτική εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και πρωτεϊνουρία

INTEΓΚΡΙΝΕΣ

Σημαντικός ρόλος στην λειτουργία των ποδοκυττάρων:

Χορήγηση αντισωμάτων κατά της β1 ιντεγκρίνης σε ποντίκια προκαλεί εξάλειψη των ποδοκυττάρων και πρωτεϊνουρία.

Η έλλειψη α3-ιντεγκρίνης από τα ποδοκύτταρα οδηγεί σε αδυναμία δημιουργίας ποδίσκων και αποδιοργάνωση της βασικής μεμβράνης.

ΔΥΣΤΡΟΓΛΥΚΑΝΗ

PODOCYTE

actin

SD

Urotrophin

β
dystroglyca

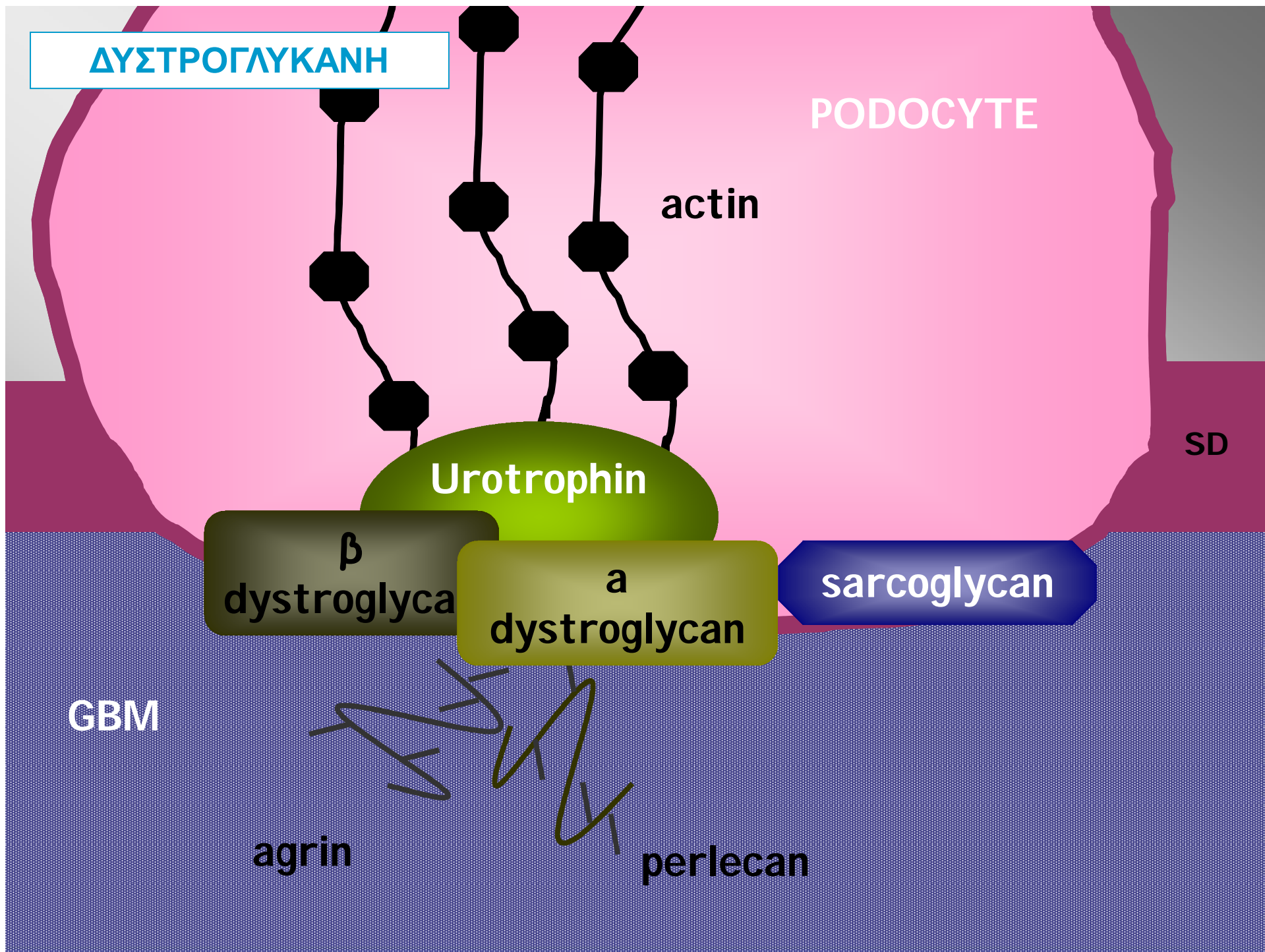
α
dystroglycan

sarcoglycan

GBM

agrin

perlecan



ΔΥΣΤΡΟΓΛΥΚΑΝΗ

Ρόλος

- Σύστημα μέσω του οποίου τα ποδοκύτταρα ελέγχουν τη πυκνότητα των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας και συνεπώς την διαπερατότητα της BM
- Οργάνωση της λειτουργικής αλληλεπίδρασης των συμπλεγμάτων προσκόλλησης στην βασική μεμβρανική περιοχή.

Μειωμένη έκφραση της α και β δυστρογλυκάνης έχει συσχετιστεί με εξάλειψη των ποδίσκων και πρωτεϊνουρία (MCD και νεφροπάθεια από αδριαμυκίνη).

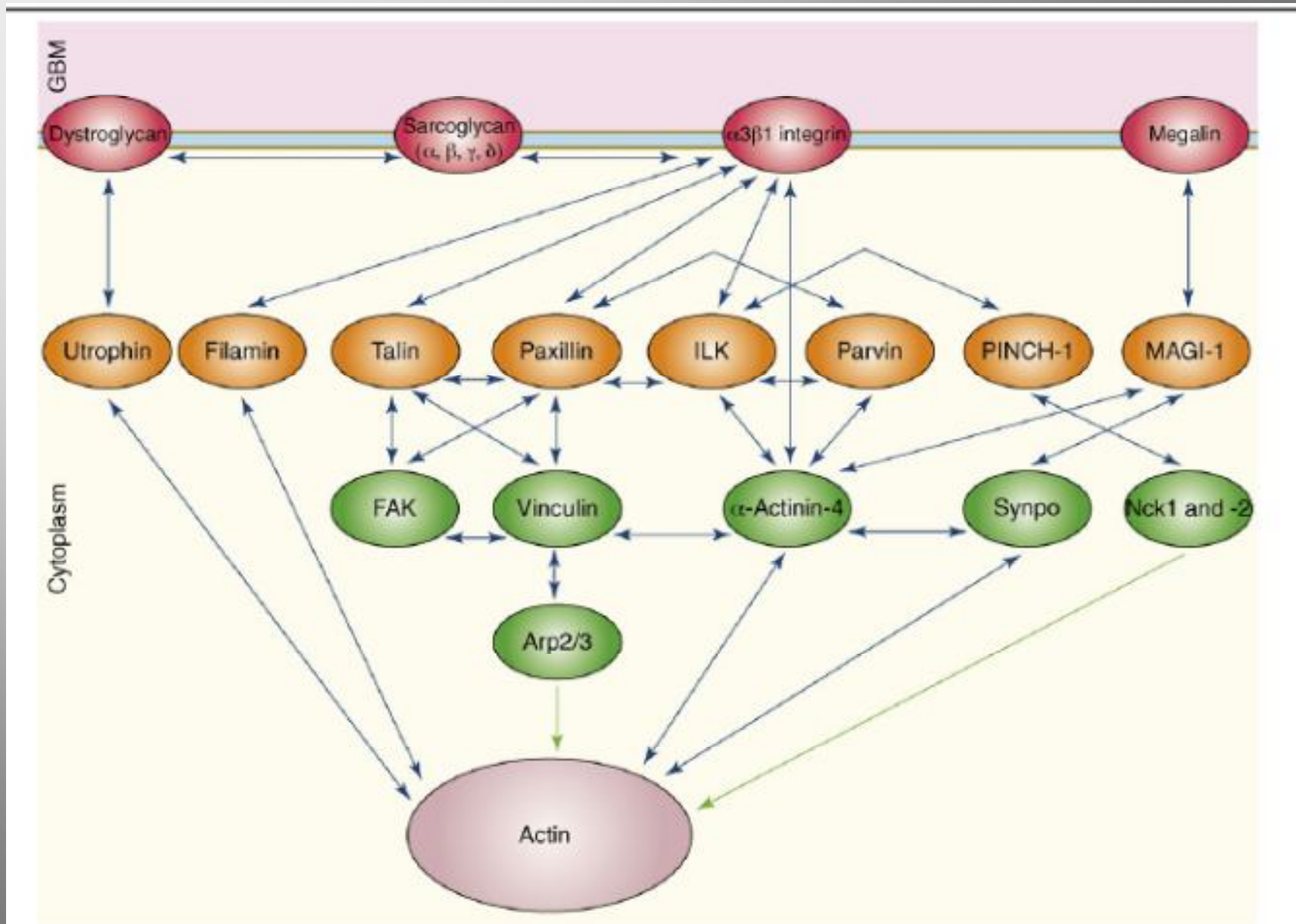
ΠΟΔΟΠΛΑΝΙΝΗ -ΜΕΓΑΛΙΝΗ

Ποδοπλανίνη. Σε καρκινικά κύτταρα ελέγχει την δυναμική του κυτταροσκελετου αλλά η ακριβής φυσιολογική λειτουργία της στο ποδοκύτταρο δεν είναι γνωστή. Ωστόσο σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του σχήματος-δομικής ακεραιότητας ποδίσκων και κατά συνέπεια στην διαπερατότητα του σπειράματος:

Μείωση της έκφρασης της ποδοπλανίνης στην νεφροπάθεια από πουρομυκίνη (MCD model)

Πρωτεινουρία και εξάλειψη των ποδίσκων μετά από χορήγηση πολυκλωνικού αντισώματος κατά της ποδοπλανίνης σε ποντίκια

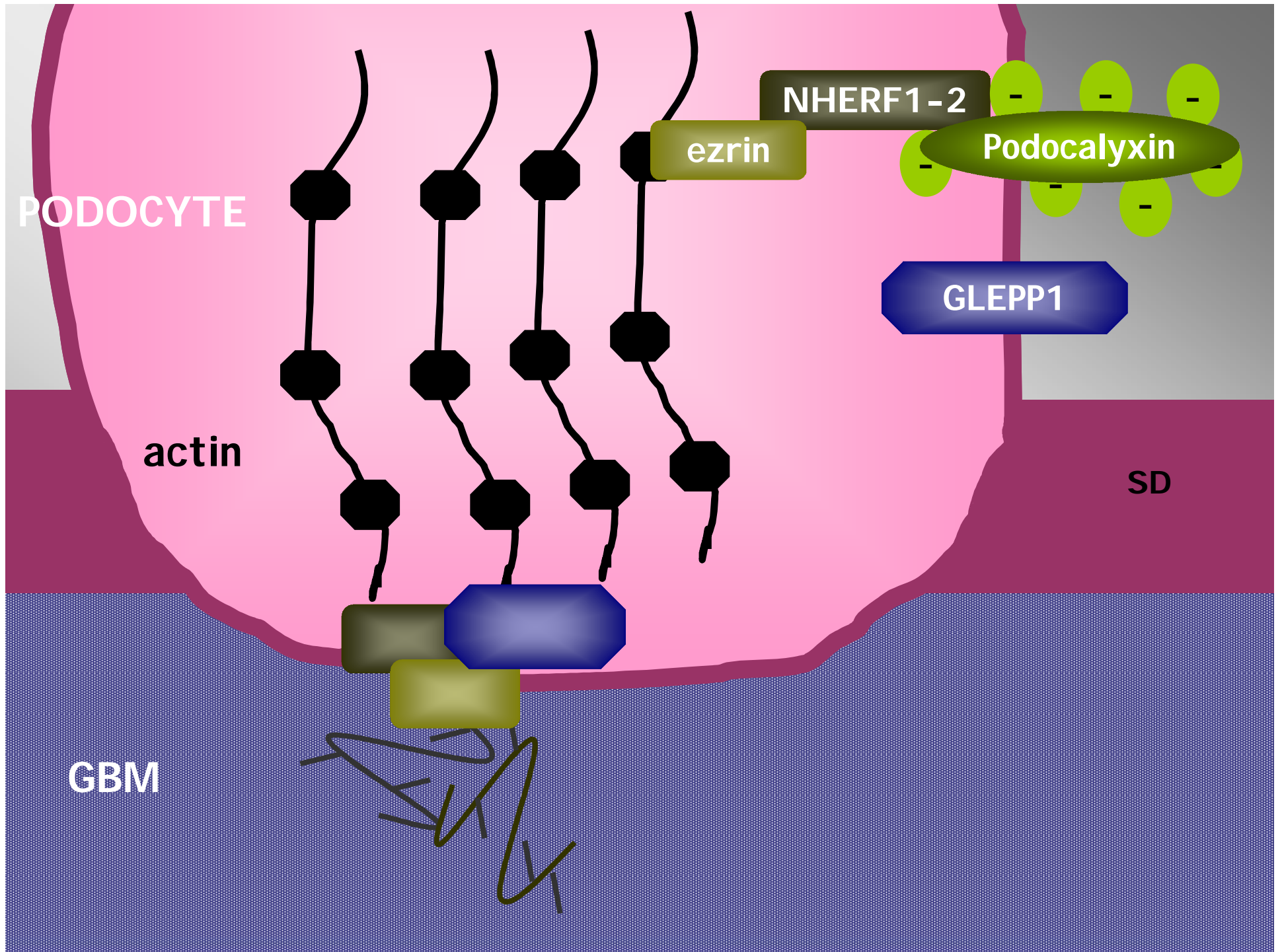
Μεγαλίνη. Ανήκει στην οικογένεια των LDL υποδοχέων. Σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση στο εγγύς. Στα ποδοκύτταρα ενδοκυττάρωση λιποπρωτεϊνών και σύνδεση με τον κυτταροσκελετό ακτίνης. Είναι το υπεύθυνο αντιγόνο στην νεφρίτιδα Heymann.



ΚΟΡΥΦΑΙΑ ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

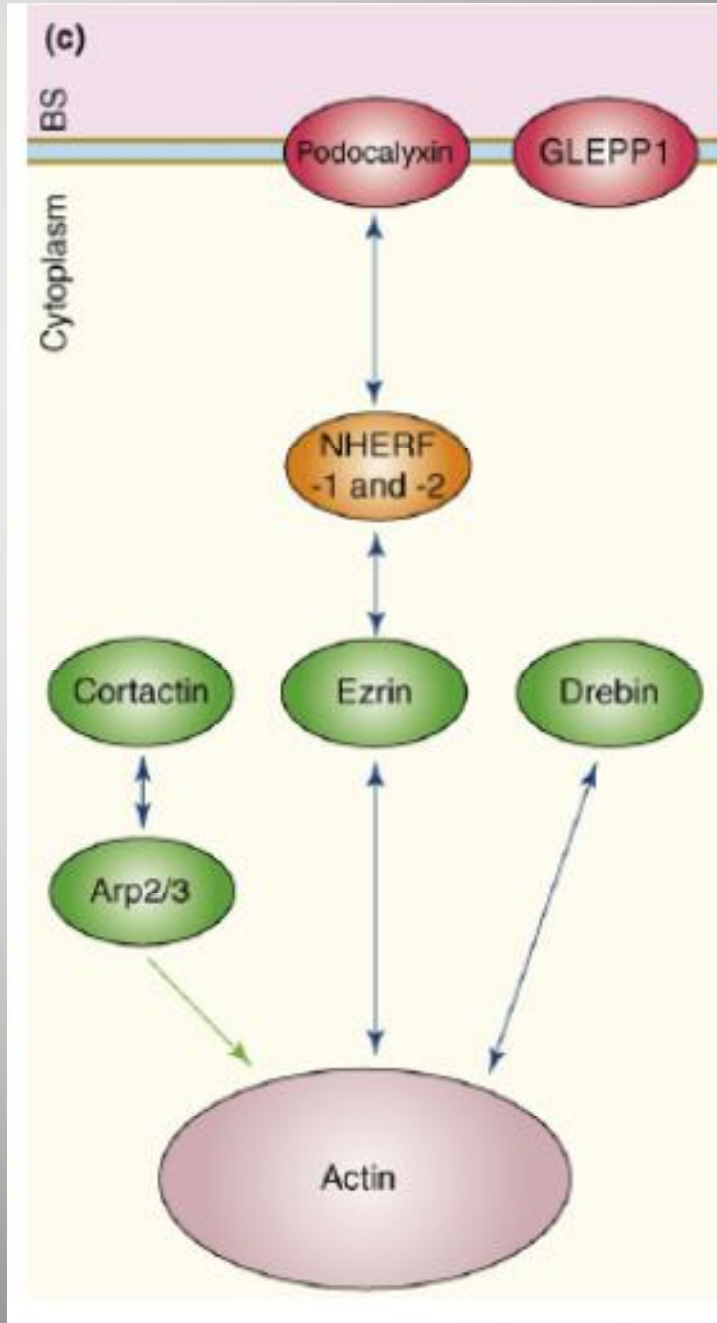
Η περιοχή αυτή καλύπτεται από ένα (-) φορτισμένο στρώμα γλυκοπρωτεϊνών το οποίο συμβάλλει στην εκλεκτικότητα του ηθμού διήθησης ως προς το φορτίο αλλά και διατηρεί την αρχιτεκτονική των ποδίσκων εμποδίζοντας λόγω απώθησης την σύμπτωση γειτονικών ποδίσκων

Ποδοκαλυξίνη και Glomerular epithelial protein1 (GLEPP1)



ΠΟΔΟΚΑΛΥΞΙΝΗ

- Σιαλογλυκοπρωτεΐνη - κύριο συστατικό του γλυκοκάλυκα.
- Συμβάλλει στην **εκλεκτικότητα του ηθμού ως προς το φορτίο**.
 - **Εμποδίζει την προσκόλληση** γειτονικών ποδίσκων καθώς και των ποδοκυττάρων με τα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα του έξω πετάλου, διατηρώντας έτσι ανοικτά την διηθητική σχισμή και τον ουροφόρο χώρο.
 - Διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ποδίσκων μέσω της **σύνδεσης της με τον κυτταροσκελετό**. Αυτή διαμεσολαβείται από τις πρωτεΐνες NHERF2 και ezrin.
 - Η αποσύνδεση της ποδοκαλυξίνης από τον κυτταροσκελετό οδηγεί σε απώλεια των ποδίσκων/knock out ποντίκια αποτυγχάνουν να σχηματίσουν ποδίσκους και διαφράγματα και πεθαίνουν από ανουρική νεφρική ανεπάρκεια.



GLOMERULAR EPITHELIAL PROTEIN1 (GLEPP1)

Είναι μία μεμβρανική πρωτεΐνη με δραστηριότητα φωσφατάσης τυροσίνης.

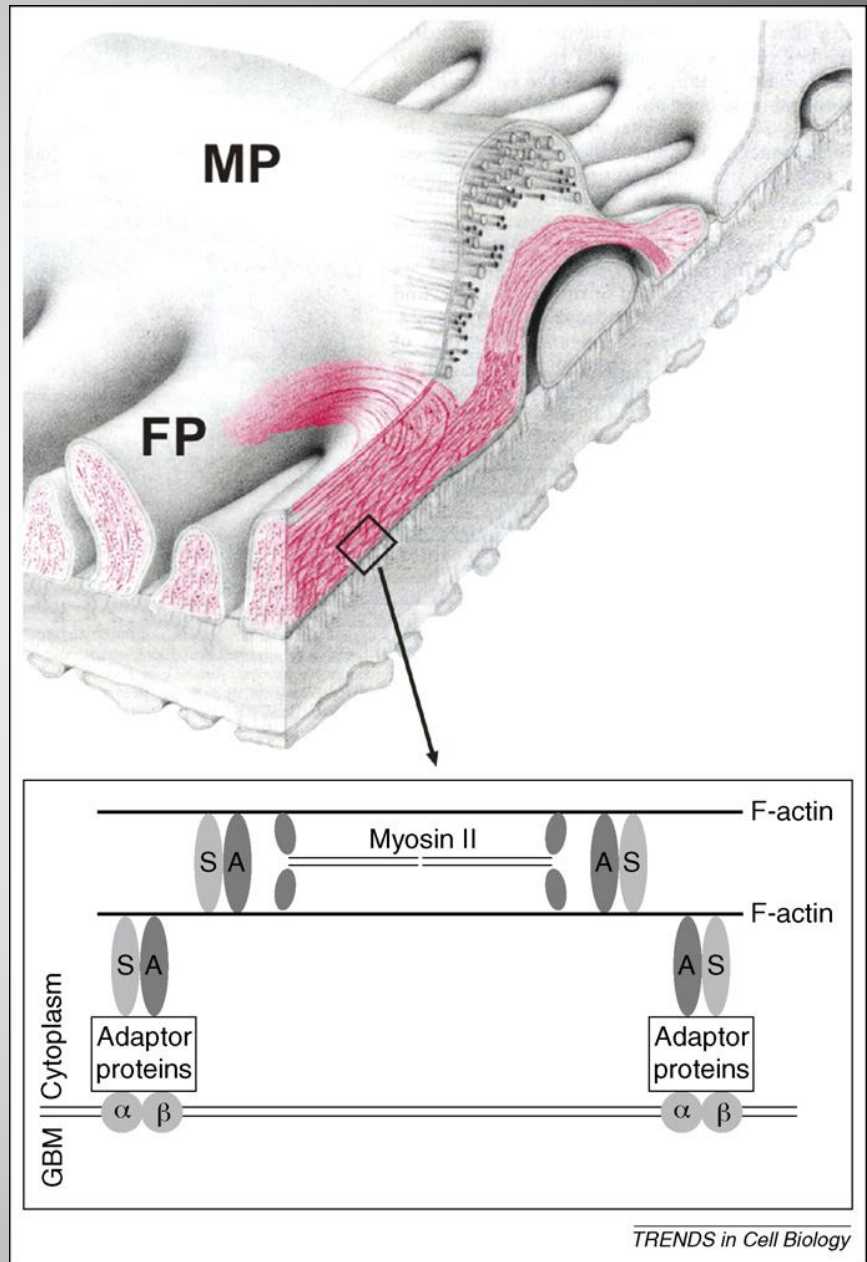
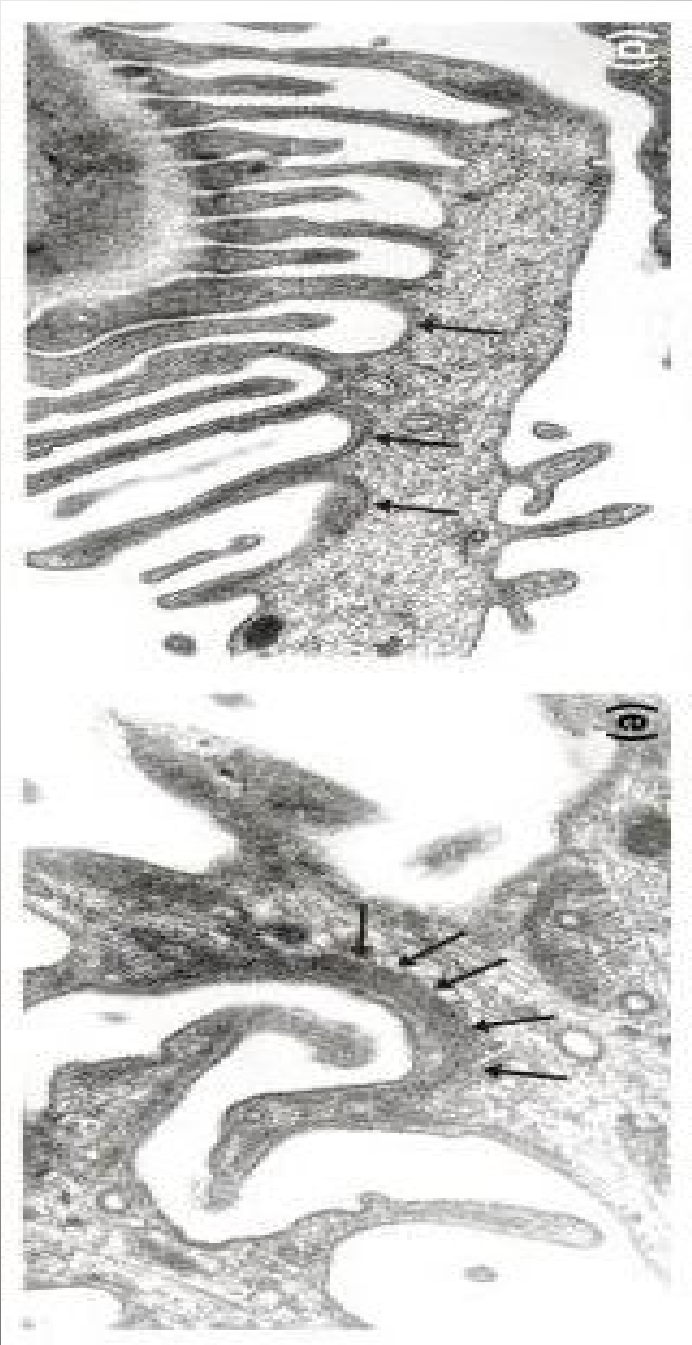
- Συμβάλλει στη διατήρηση της δομής των ποδίσκων πιθανότατα ρυθμίζοντας την φωσφορυλίωση σε κατάλοιπα τυροσίνης πρωτεϊνών των ποδοκυττάρων.
- Τα ποντίκια στα οποία λείπει η πρωτεΐνη αυτή εμφανίζουν δομικές αλλαγές των ποδοκυττάρων (αμοιβαδοειδής μορφολογία, αποπλάτυνση ποδίσκων) και χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης.
- Απώλεια της έκφρασης της GLEPP1 παρατηρείται στην Νόσο Ελαχίστων Αλλοιώσεων και στην νεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς

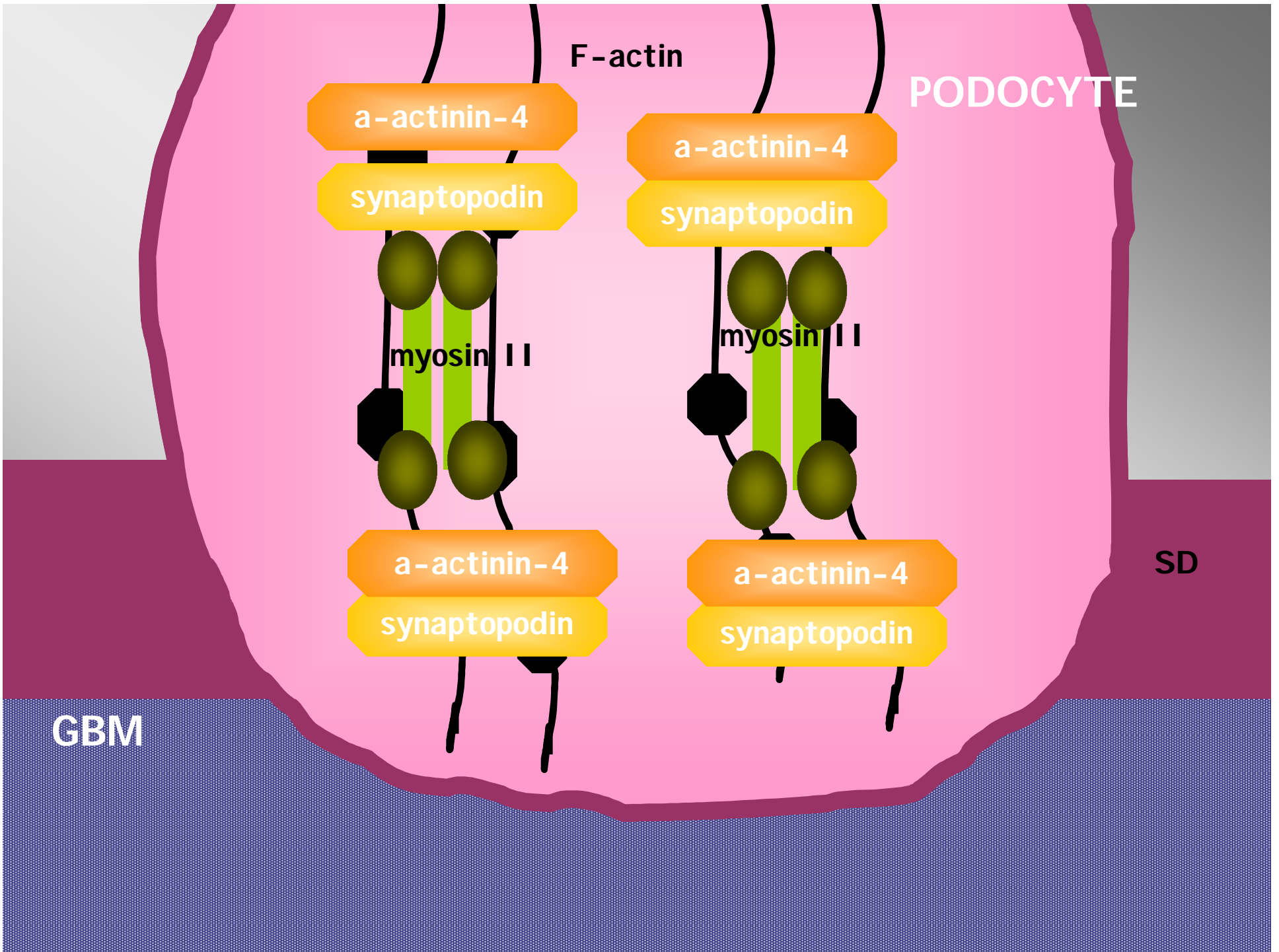
ΚΥΤΤΑΡΟΣΚΕΛΕΤΟΣ

Οι ποδίσκοι χαρακτηρίζονται από έναν πολύ καλά αναπτυγμένο συστατικό κυτταροσκελετό ο οποίος αποτελείται από δεσμίδες ινιδίων ακτίνης σε παράλληλη διάταξη (σε αντίθεση με πρωτογενείς αποφυάδες ο κυτταροσκελετός των οποίων αποτελείται κυρίως από μικροσωληνίσκους και ενδιάμεσα νημάτια)

Τα ινίδια F-ακτίνης συνδέονται μεταξύ τους με την μυοσίνη II, την α-ακτινίνη-4 και την συναπτοποδίνη.

Ο κυτταροσκελετός συνδέεται με την μεμβράνη των ποδίσκων και ρυθμίζει την διαπερατότητα του ηθμού της σπειραματικής διήθησης τροποποιώντας την μορφολογία των ποδίσκων.





α-ακτινίνη 4

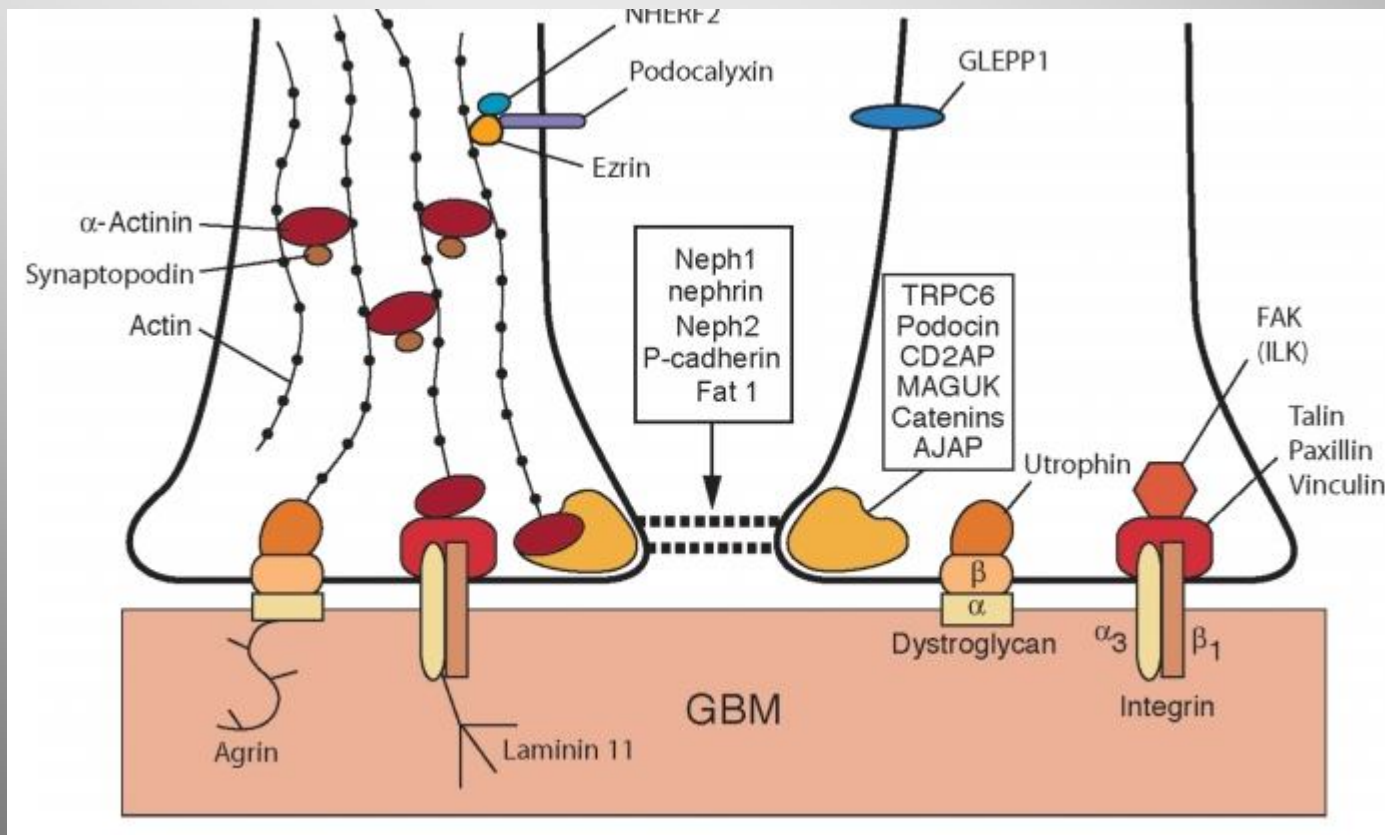
- Συνδέει τα ινίδια ακτίνης.
- Μεταλλάξεις της οδηγούν σε διαταραχή της δυναμικής του κυτταροσκελετού και ευθύνονται για μία μορφή κληρονομικής FSGS.

Συναπτοποδίνη

- αλληλεπιδρά με την α-ακτινίνη και ελέγχει την ικανότητα της να πολυμερίζει τα ινίδια ακτίνης.
- Μέσω επίσης της αλληλεπίδρασης της με την CD2AP και την MAGI-1 συνδέει τον κυτταροσκελετό με πρωτεϊνικά συμπλέγματα στην μεμβράνη της περιοχής του διαφράγματος και στην μεμβράνη της βασικής περιοχής.
- Εκτός όμως από ρόλο συνδετικό έχει ρόλο σηματοδοτικό ρυθμίζοντας έτσι την δυναμική του κυτταροσκελετού
- Η έκφραση της χάνεται στη FSGS, στην HIV-νεφροπάθεια και άλλες νεφροπάθειες

Η πολύπλοκη αρχιτεκτονική των ποδίσκων ευθύνεται για την διατήρηση του ηθμού της σπειραματικής διήθησης

Διαταραχή της δομής των ποδίσκων οδηγεί σε διαταραχή του ηθμού, αυξημένη διαπερατότητα και πρωτεϊνουρία



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ

Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Διαμεσολαβούμενοι από αντισώματα κατά ενδογενών ή εξωγενών αντιγόνων (κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλεγμάτα, σχηματισμός in situ ανοσοσυμπλεγμάτων)

Μη ανοσολογικοί μηχανισμοί

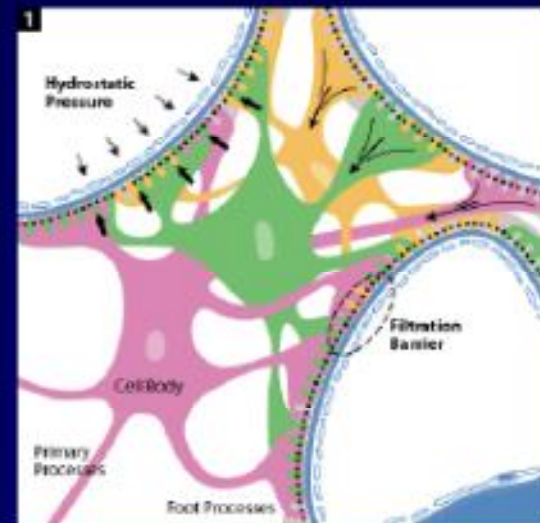
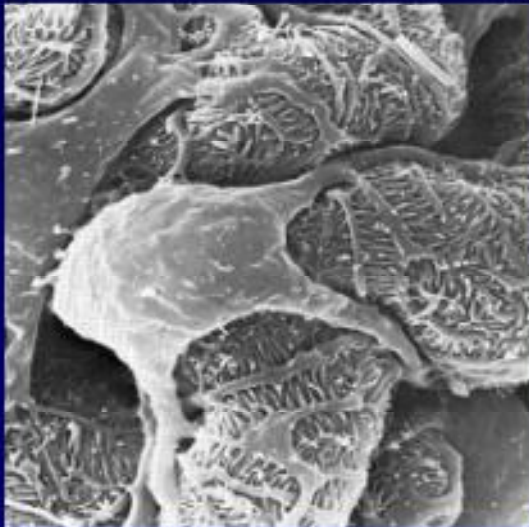
Βλάβη ποδοκυττάρων

Η γνώση των τελευταίων χρόνων της βιολογίας των ποδοκυττάρων έχει οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας τους και των μηχανισμών που οδηγούν σε βλάβη των ποδοκυττάρων και πρωτεϊνουρία. Νέα ταξινόμηση ποδοκυτταροπαθειών

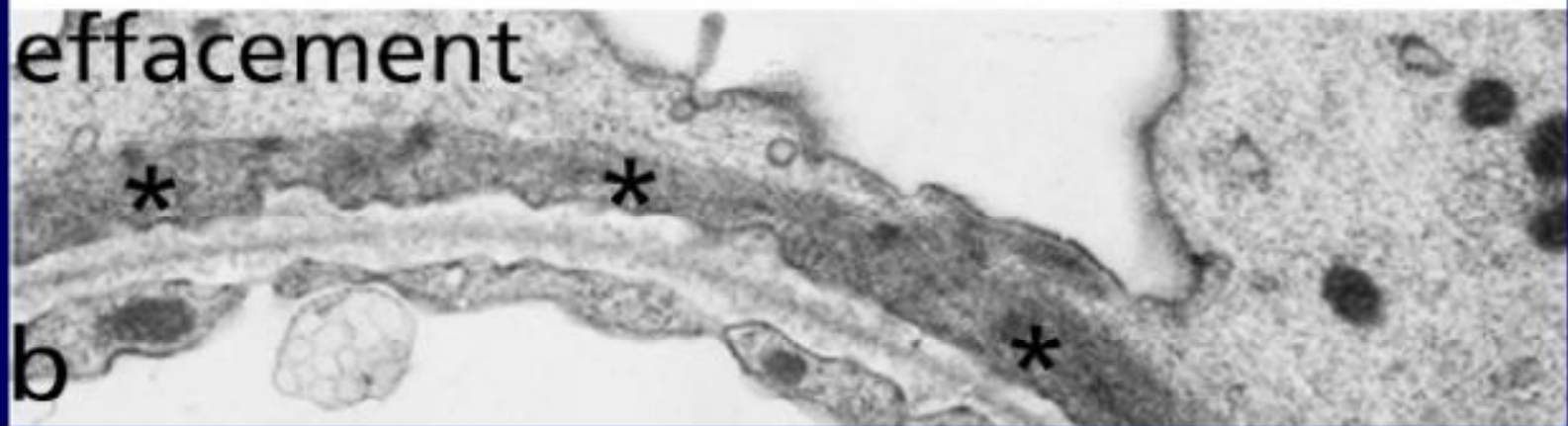
Podocytopathies αποτελούν την κύρια αιτία πρωτεϊνουρίας -νεφρωσικού συνδρόμου

Podocytopathies

DEFINITION: Proteinuric diseases in which pathologic processes arise from intrinsic or extrinsic “primary” podocyte injury and where the podocyte genotype/phenotype is altered.



Κύριος παρονομαστής όλων των ποδοκυτταροπαθειών είναι η βλάβη των ποδοκυττάρων και η εξάλειψη των ποδίσκων στο ΗΜ



Μορφολογικά διακρίνουμε 4 μοτίβα βλάβης ποδοκυττάρων

Normal Histology



MCN

Segmental Sclerosis



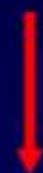
FSGS

Mesangial Sclerosis



DMS

Collapse of the GBM



CG

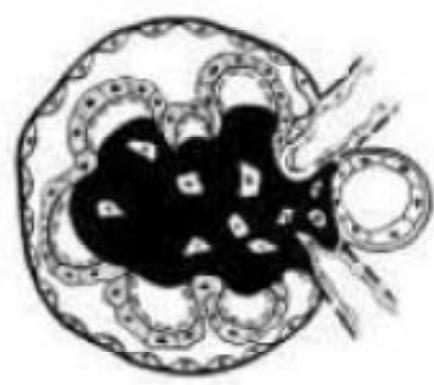


Table 1: Causes of foot process effacement

Intrinsic causes of foot process effacement	Extrinsic causes of foot process effacement
<ul style="list-style-type: none">○ Impaired formation of the slit diaphragm complex○ Abnormalities of the adhesive interaction between podocytes and GBM○ Alterations of transcription factors○ Abnormalities of the actin-based cytoskeleton○ Alterations of the apical domain of podocytes○ Mitochondria abnormalities○ Abnormalities of cell metabolism	<ul style="list-style-type: none">○ Mechanical stress○ Viral infection○ Acute ischemic injury○ Toxic / metabolic effect○ Immunologic stimuli

TAXONOMY OF PODOCYTOPATHIES

	idiopathic	genetic	reactive
MCN	Idiopathic <ul style="list-style-type: none"> •Steroid-sensitive •Steroid-resistant 	Non-syndromic <ul style="list-style-type: none"> •NPHS1 •NPHS2 Syndromic <ul style="list-style-type: none"> •DYSF 	Clinical association <i>(immunologic stimuli, Tumors)</i> Medications <i>(NSAID, gold, penicillamine, lithium, IF, pamidronate)</i>
FSGS	Idiopathic <ul style="list-style-type: none"> •Steroid-sensitive •Steroid-resistant 	Non-syndromic <i>ITGB4, NPSH2, NPHS3, NPHS1 + NPHS2, COQ2, MHY9, ACTN4, CD2AP, TRCP6, WT-1, SYNPO, INF2</i> Syndromic <i>MIDNA, WT1, PAX2, COQ6, COL4, GLA, LMBX1</i>	Post-adaptive <ul style="list-style-type: none"> •nephron mass •Initially normal nephron mass Medications <i>(tacrolimus, lithium, IF, pamidronate)</i>
DMS	Idiopathic	Non-syndromic <i>WT1, NPHS1, NPSH2, NPHS3, LAMB2,</i> Syndromic <i>WT1, LAMB2, COQ6,</i>	
CG	Idiopathic	Non-syndromic <i>COQ2</i> <i>MHY9</i> Syndromic <i>SCARB</i>	Infections <i>(viruses, TB, others)</i> Clinical association <ul style="list-style-type: none"> •Autoimmune, TMA, tumors Medications <i>(IF, pamidronate, valproic acid)</i>

Minimal Change Nephropathy

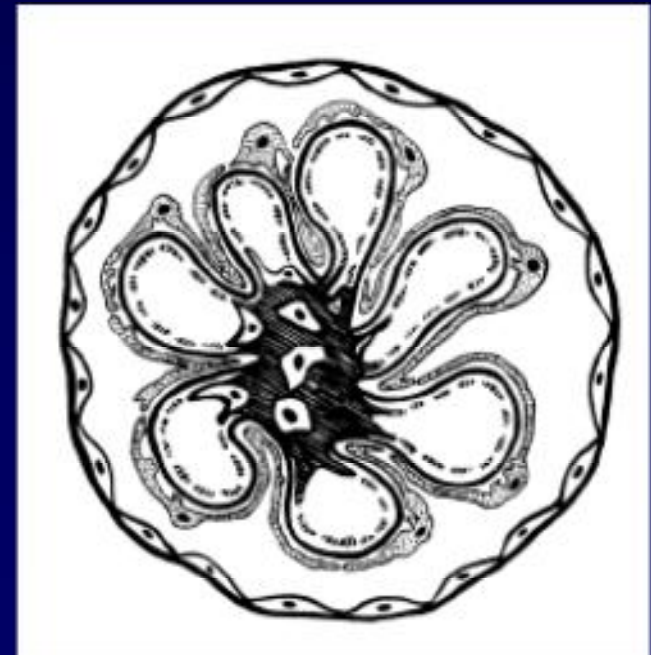
DEFINITION

Normal histology.

Extensive foot process effacement, but preserved number of podocytes.

ETIOLOGY AND CLINICAL ASSOCIATION

- **Idiopathic**
- **Inherited**
 - Non-Syndromic (NPHS1, NPHS2)
 - Syndromic (DYSF)
- **Reactive**
 - **drug-induced**
(NSAID, pamidronate, interferon, others)
 - **dysregulation of the immune system**
 - **hematologic malignancy**



- **Reversible – Steroid sensitive**

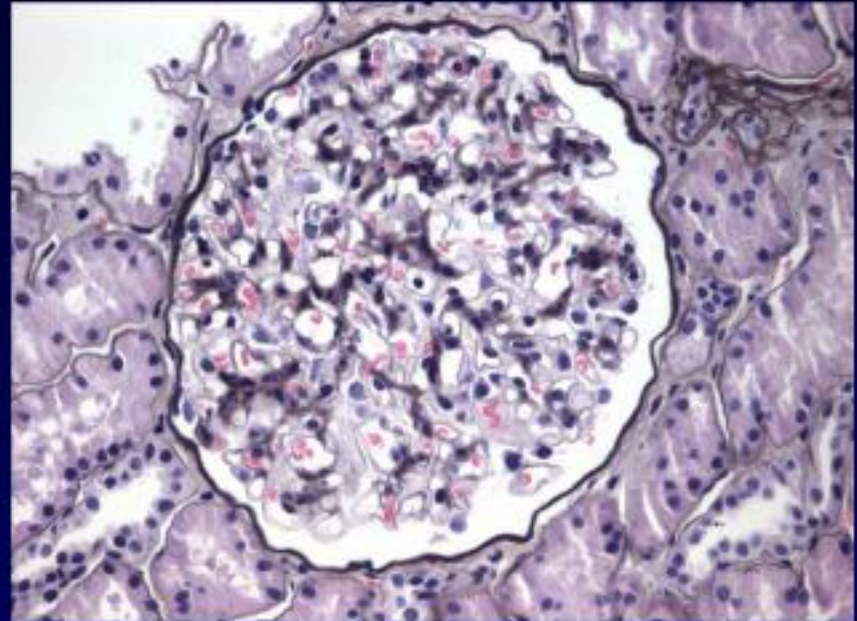
- idiopathic

- reactive (secondary)

- drug-induced (NSAID, pamidronate, interferon, others)

- dysregulation of the immune system

- hematologic malignancy



- **Irreversible - Steroid resistant**

- idiopathic

- genetically determined

- NPHS2

- DYSF



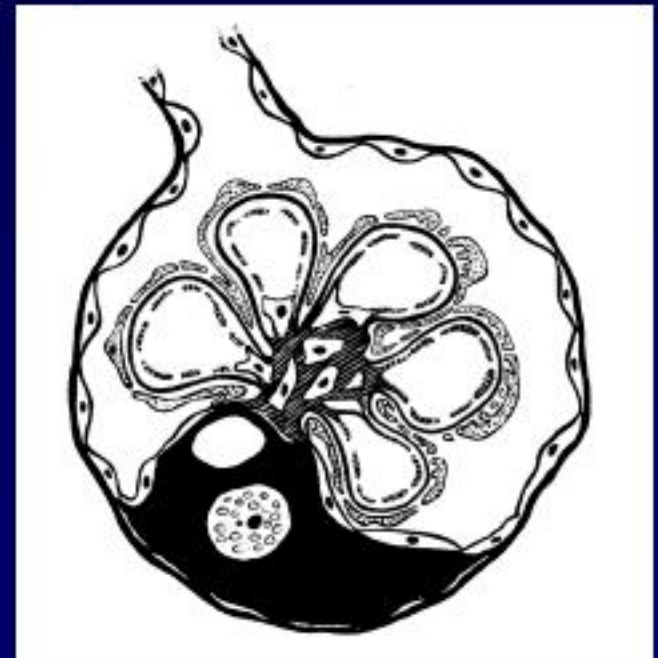
FSGS

DEFINITION

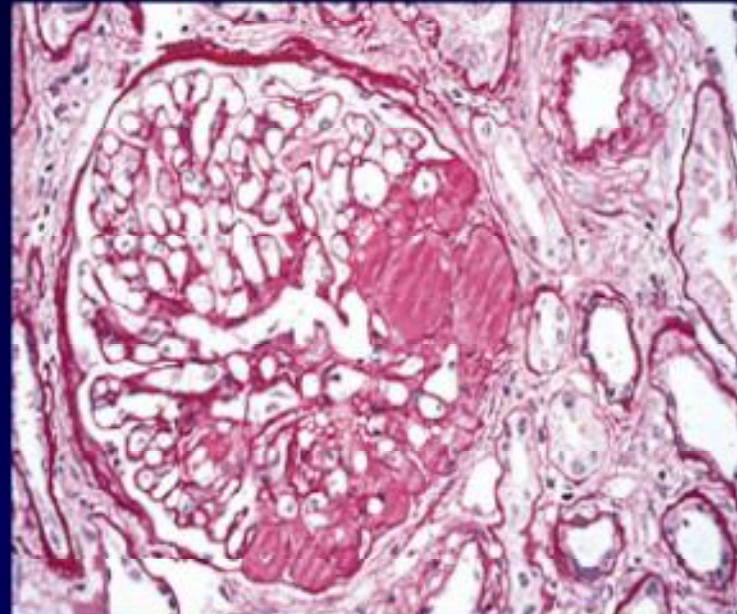
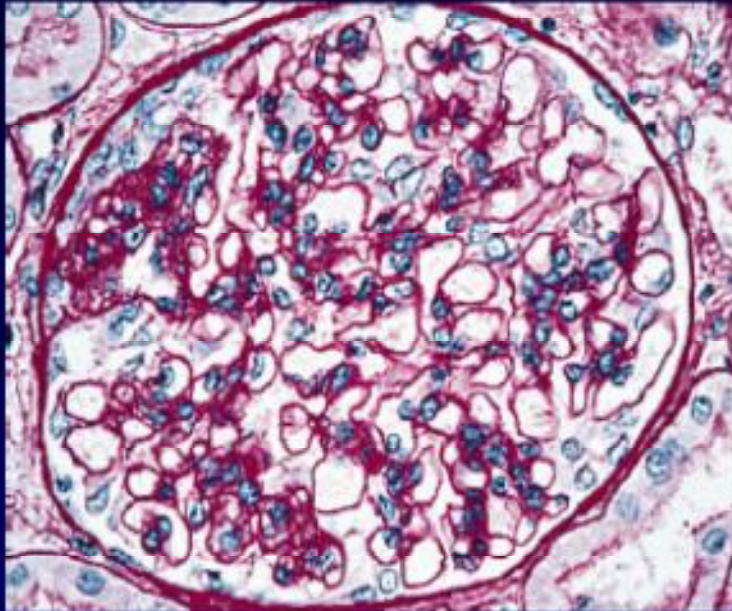
Segmental solidification of the tuft accompanied by sinechiae. Hyalinosis and foam cells can also be present. Low number of podocytes (podocytopenia).

ETIOLOGY AND CLINICAL ASSOCIATION

- **Idiopathic**
- **Inherited**
 - syndromic
 - non-syndromic
- **Reactive**
 - hyperfiltration-mediated
 - normal renal mass
 - reduced renal mass
 - medication-induced
 - permeability factor (?)



Idiopathic FSGS



Is idiopathic really idiopathic?

MYH9 is a major-effect risk gene for FSGS.

(Kopp et al. Nat Genet. 2008)

MYH9 risk alleles are more frequent in AA. MYH9 protective alleles are more frequent in EA.

Genetic forms of FSGS

- **Associated with other organ abnormalities (syndromic):**
 - Freiser Syndrome (WT-1).
 - Nail-patella syndrome (LMX1B)
 - Renal-coloboma syndrome with oligomeganephronia (PAX2)
 - Alport's disease (COL4A3, A4, A5)
 - Metabolic disorders (GLA – Fabry's)
 - Mitochondriopathies (mtDNA tRNA^{Leu} and tRNA^{Tyr}, CoQ2 NP, CoQ6 NP)
- **Limited to the kidney (non-syndromic):**
 - NPHS1 – nephrin – autosomal recessive
 - NPHS2 – podocin – autosomal recessive
 - NPHS3 – phospholipase C ϵ 1 – autosomal recessive
 - CD2AP – susceptibility to FSGS
 - MYH9 – susceptibility to FSGS
 - ACTN4 – α -actinin-4 - autosomal dominant
 - INF2 – autosomal dominant
 - TRPC6 – Transient Receptor Potential channel 6 - autosomal dominant
 - WT1 – sporadic/isolated FSGS

Table 1 | Genes Involved In podocyte-associated genetic glomerular diseases

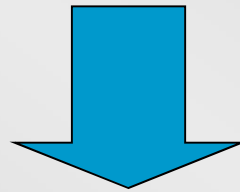
Disease (OMIM number)	Gene	Locus	Inheritance	Protein	Function and mechanism
Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (256300)	<i>NPHS1</i>	19q13.1	AR	Nephrin	Anchors the SD to the cytoskeleton
Congenital nephrotic syndrome type 2 (604766)	<i>NPHS2</i>	1q25–q31	AR	Podocin	Scaffold protein that links the plasma membrane to the cytoskeleton
Familial nephrotic syndrome type 3 (610725)	<i>PLCE1</i>	10q23	AR	Phospholipase C ϵ 1	Involved in cell junction signaling and glomerular development
Frasier syndrome and Denys–Drash syndrome (136680 and 194080)	<i>WT1</i>	11p13	AD	Wilms' tumor 1	Zinc finger transcription factor acts as a tumor suppressor gene and as a critical regulator of kidney and gonadal development
Schimke immuno-osseous dysplasia (242900)	<i>SMARCAL1</i>	2q35	AR	hHARP	ATP-dependent annealing helicase that rewinds stably unwound DNA
Nephrotic syndrome caused by mutations in <i>CD2AP</i> (604241)	<i>CD2AP</i>	6p12.3	AD/AR*	CD2AP	Adapter protein that anchors the SD to the actin cytoskeleton
Nephrotic syndrome caused by mutations in actinin-4 (604638)	<i>ACTN4</i>	19q13	AD	α -Actinin-4	Actin filament cross-linking protein
Nephrotic syndrome caused by mutations in <i>TRPC6</i> (603652)	<i>TRPC6</i>	11q21–22	AD	TRPC6	Receptor-activated nonselective calcium-permeable cation channel with mechanosensation
Epstein and Fechtner syndrome (153640 and 153650)	<i>MYH9</i>	22q12.3	Complex	NMMHC-A	Cellular non-muscle-type myosin; can affect cytokine synthesis and modify cell morphology

*Only one case carrying two mutated alleles has been identified; segregation analysis revealed that heterozygotes had no proteinuria. Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CD2AP CD2-adaptor protein; hHARP human hepA-related protein; NMMHC-A, nonmuscle myosin heavy chain IIA; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; SD, slit diaphragm; TRPC6, transient receptor potential-like channel 6.

Τα ποδοκύτταρα κατέχουν τον σημαντικότερο ρόλο στην λειτουργία του ηθμού της σπειραματικής διήθησης

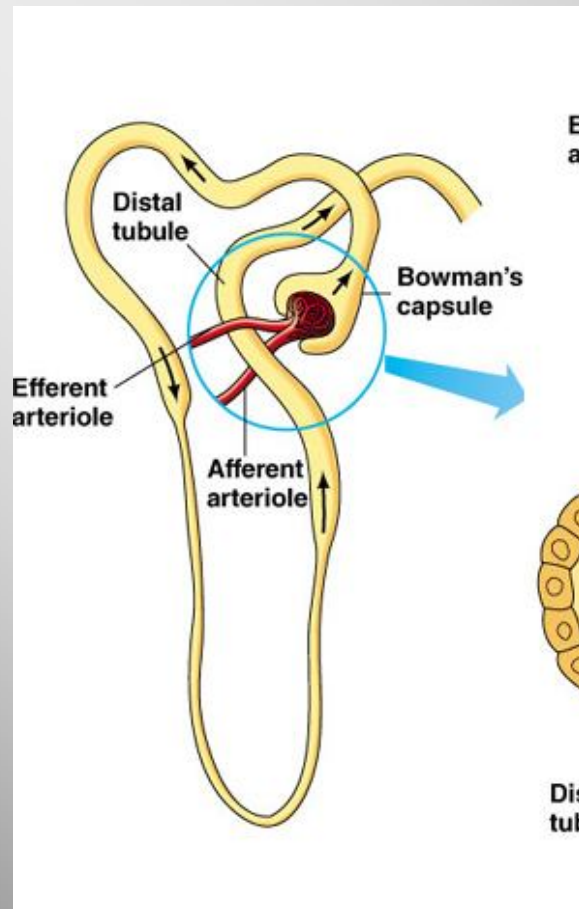
- **Χαρακτηριστικές δομικές ανωμαλίες ποδίσκων (απόσυρση από BM και εξάλειψη): τυπική αλλοίωση σπειραματοπαθειών που εκδηλώνονται με πρωτεϊνουρία**
- **Βλάβη ποδοκυττάρων: πρωτοπαθές αίτιο της MCD και της FSGS**
- **Μεταλλάξεις πρωτεϊνών των ποδοκυττάρων: κληρονομικές παθήσεις του σπειράματος**

**Μοριακή ανατομική νεφρικού
σπειράματος/ποδοκυττάρων**



**Κατανόηση
παθήσεων σπειράματος-
μηχανισμών πρωτεϊνουρίας**

Παρασπειραματική συσκευή

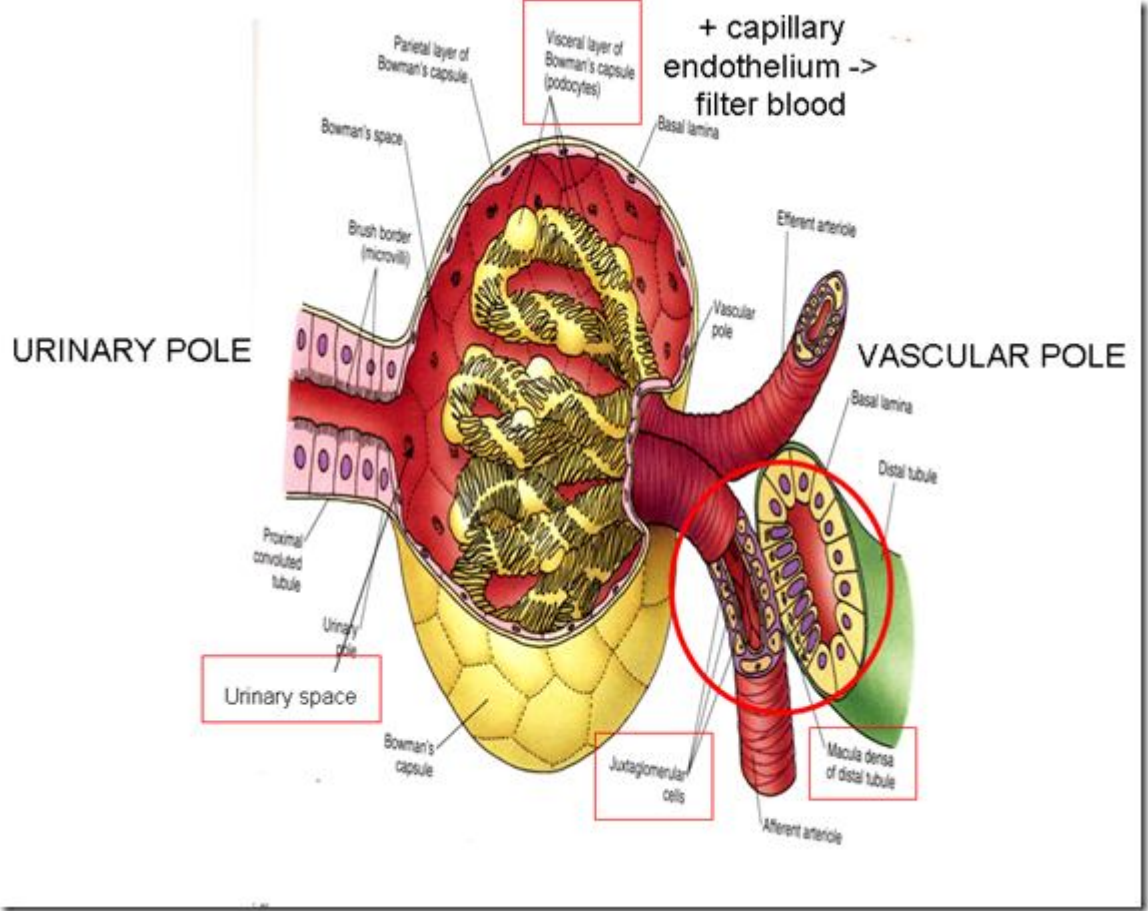


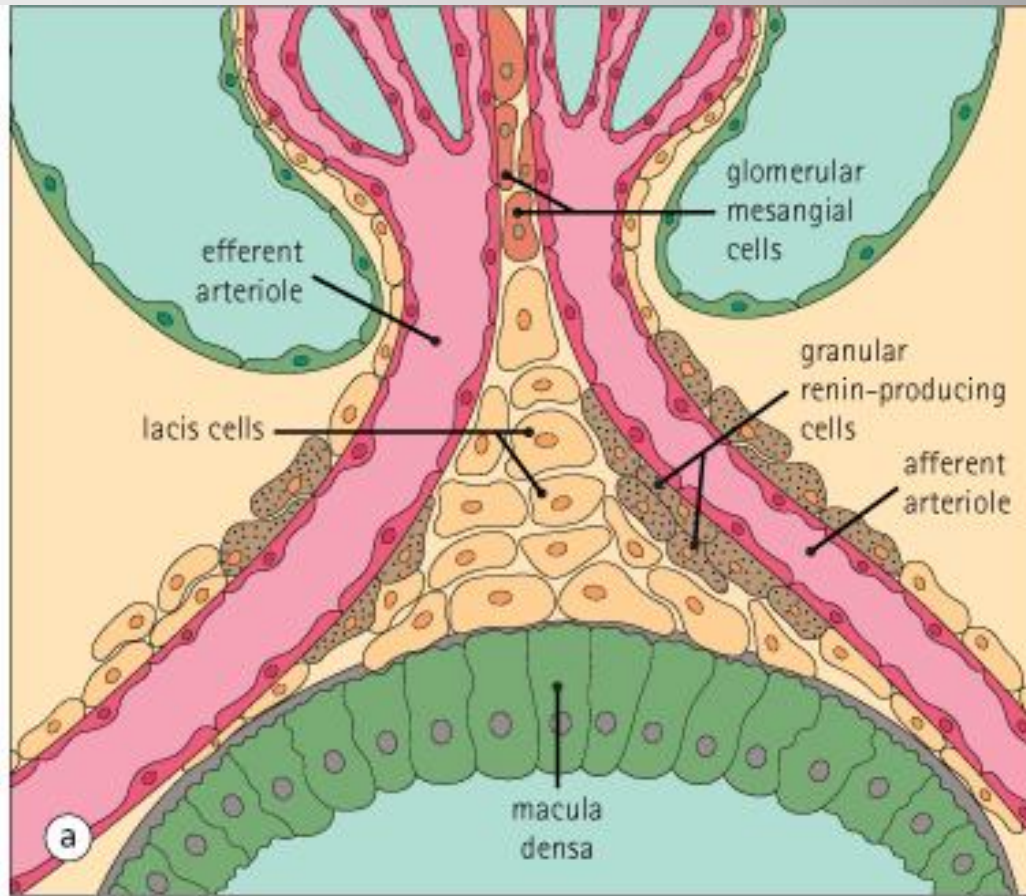
Εντοπίζεται στον αγγειακό πόλο του νεφρικού σωματίου όπου το άπω τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου έρχεται σε στενή επαφή με το προσαγωγό αρτηρίδιο. Αποτελείται

1. Πυκνή κηλίδα (κύτταρα του άπω σωληναρίου)

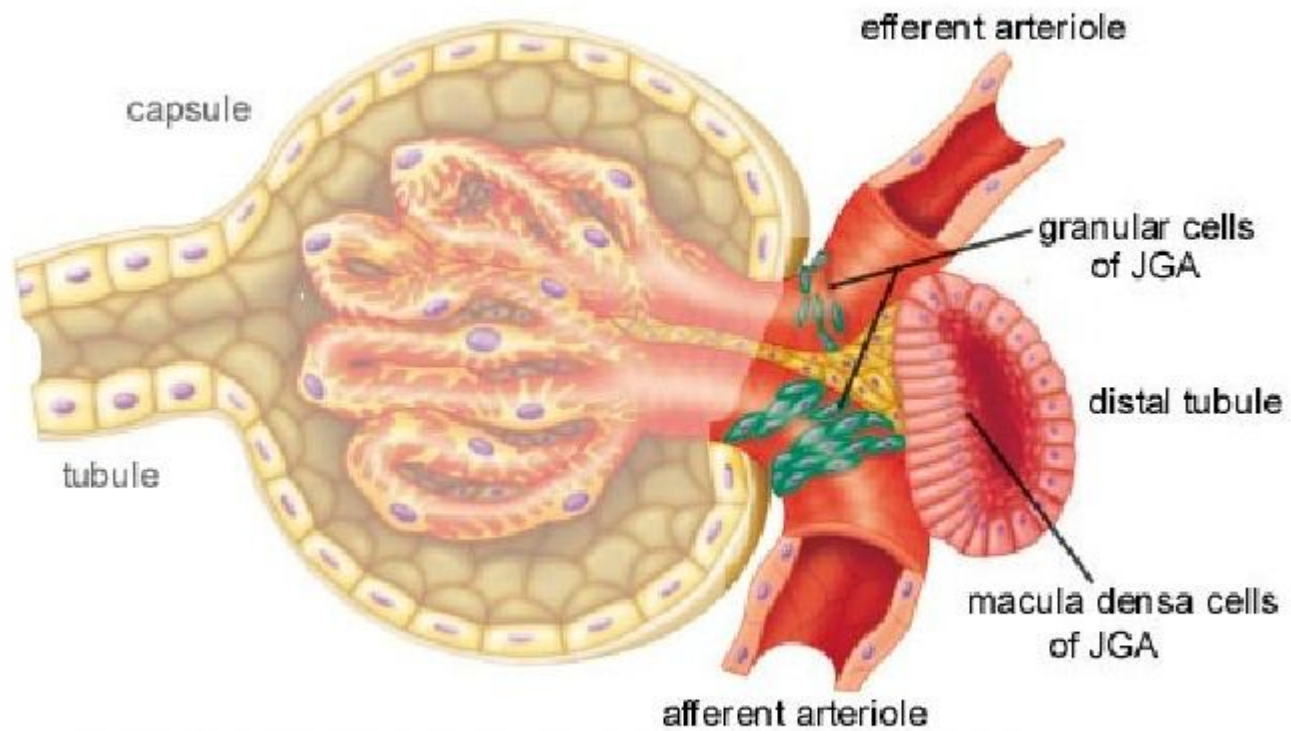
2. Παρασπειραματικά κύτταρα (τροποποιημένα λεία μυικά κύτταρα του προσαγωγού αρτηριδίου)

3. Εξωσπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα ή δαντελωτά κύτταρα



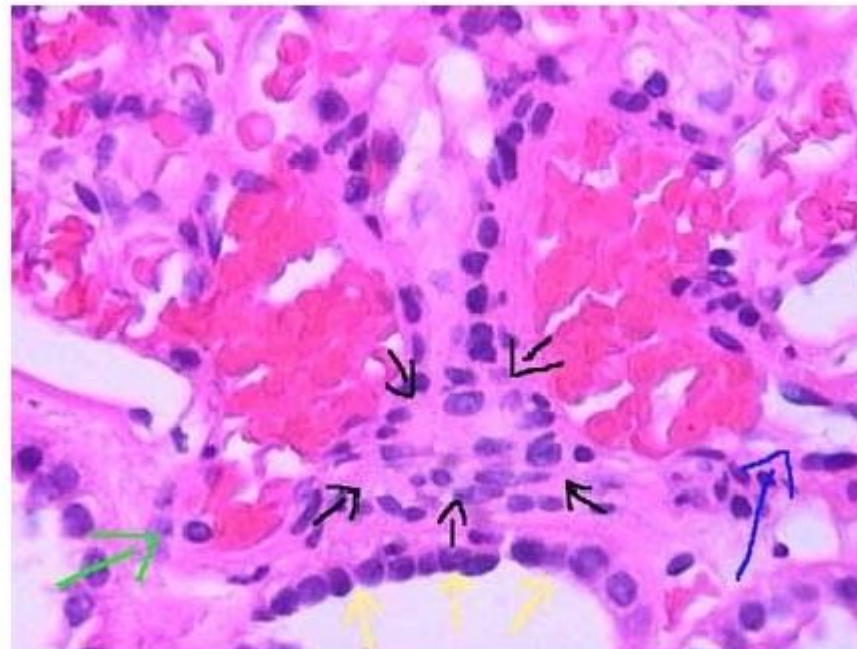


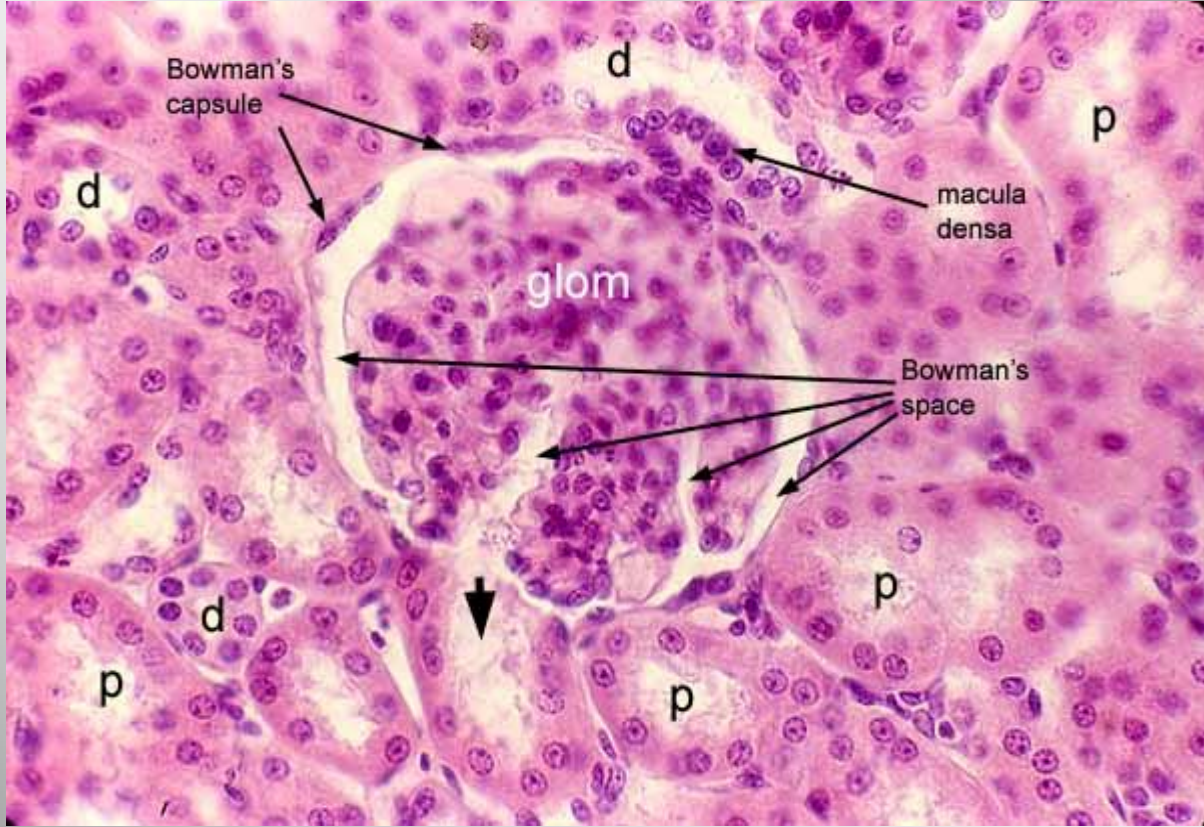
© Elsevier Ltd. Stevens & Lowe: Human Histology 3E www.studentconsult.com

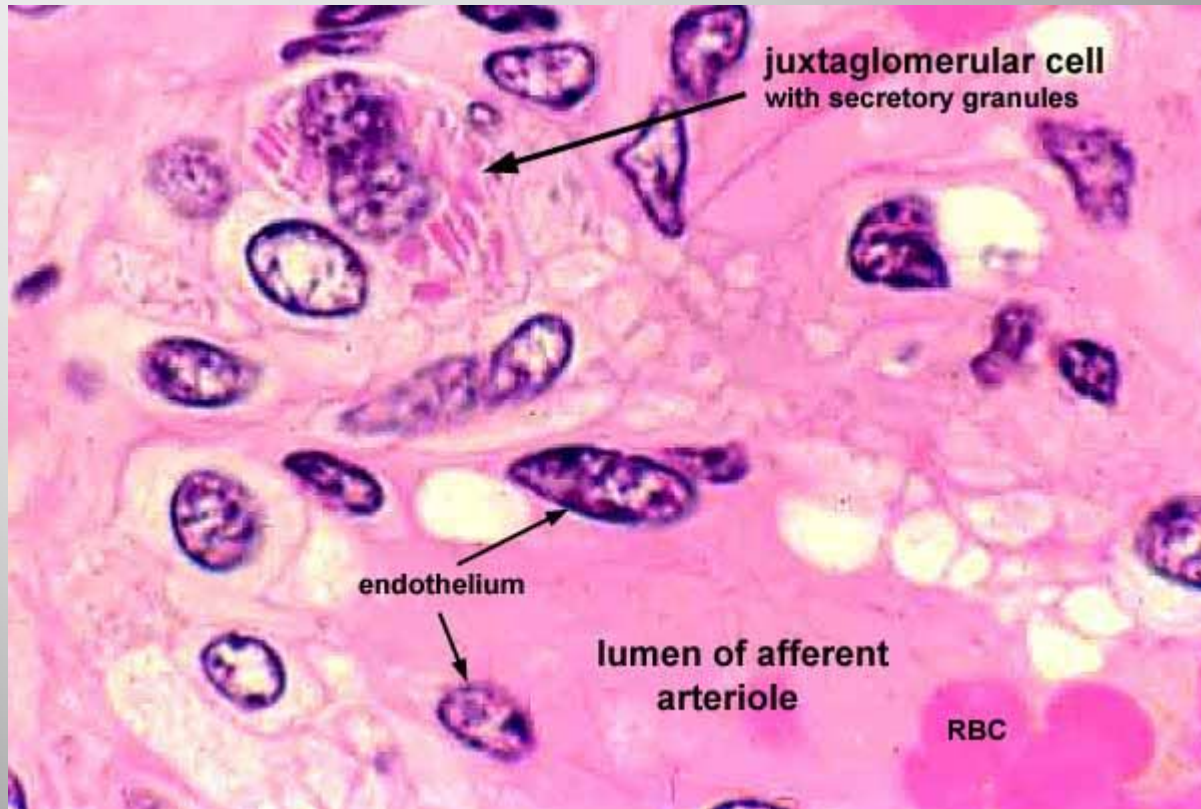


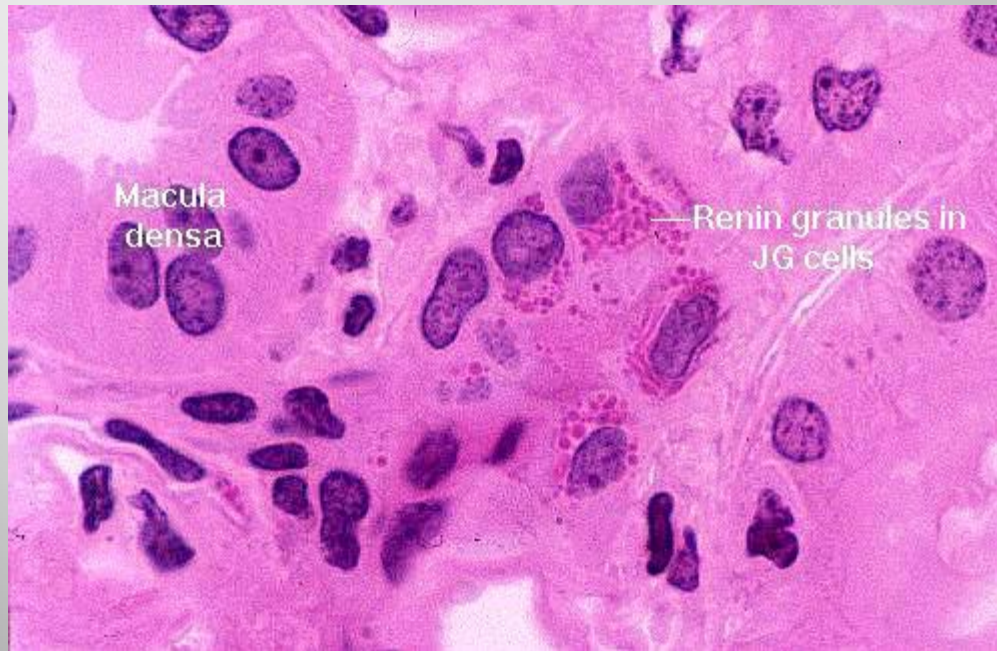
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

JGA: The yellow arrows indicate the macula densa, see the apical nuclei.
Almost in contact with macula densa cells is the extraglomerular mesangium indicated with the black arrows.
The green arrow marks the efferent arteriole and the blue arrow the afferent arteriole. The Peripolar cells are located exactly in the angle in which parietal epithelium contacts visceral epithelium (H&E, X.400).









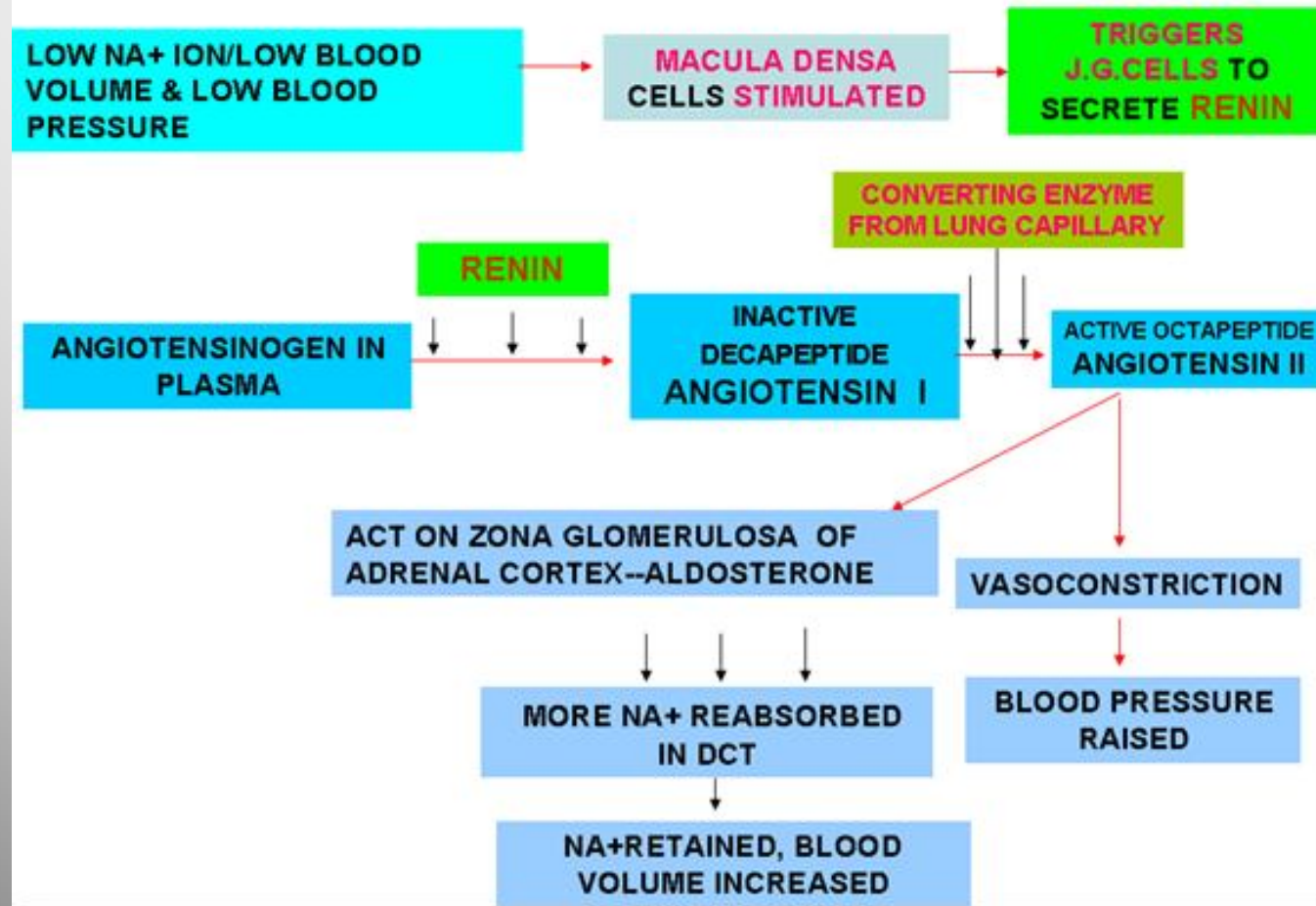
Παρασπειραματική συσκευή

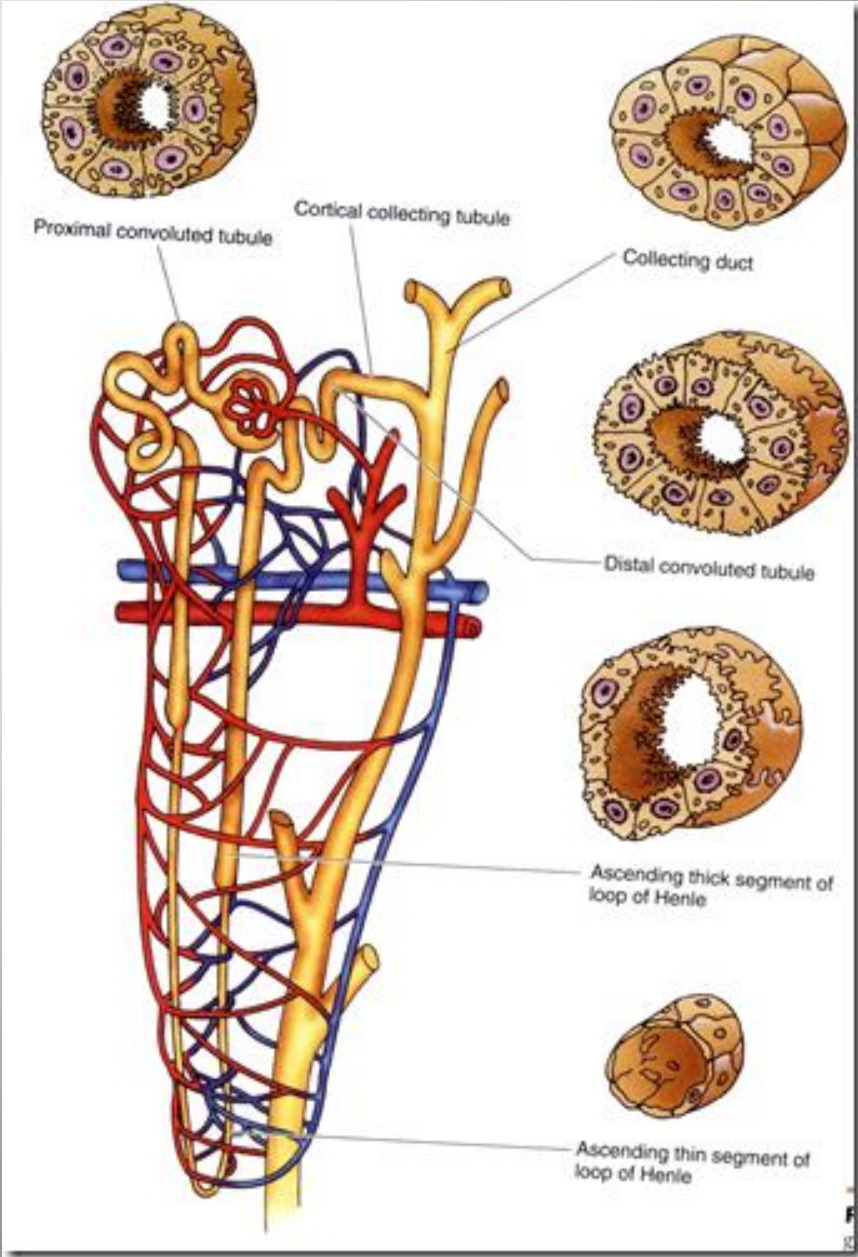
Τα παρασπειραματικά κύτταρα εκκρίνουν **ρενίνη** σε απόκριση στην μείωση του όγκου του πλάσματος (υποδοχείς τάσης στα παρασπειραματικά κύτταρα) ή της συγκέντρωσης του Na (ερέθισμα για κύτταρα πυκνής κηλίδας)

Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Ρυθμίζει αρτηριακή πίεση, τον όγκο του πλάσματος και τη συγκέντρωση του Na πλάσμα

MECHANISM OF ACTION OF J.G. APPARATUS





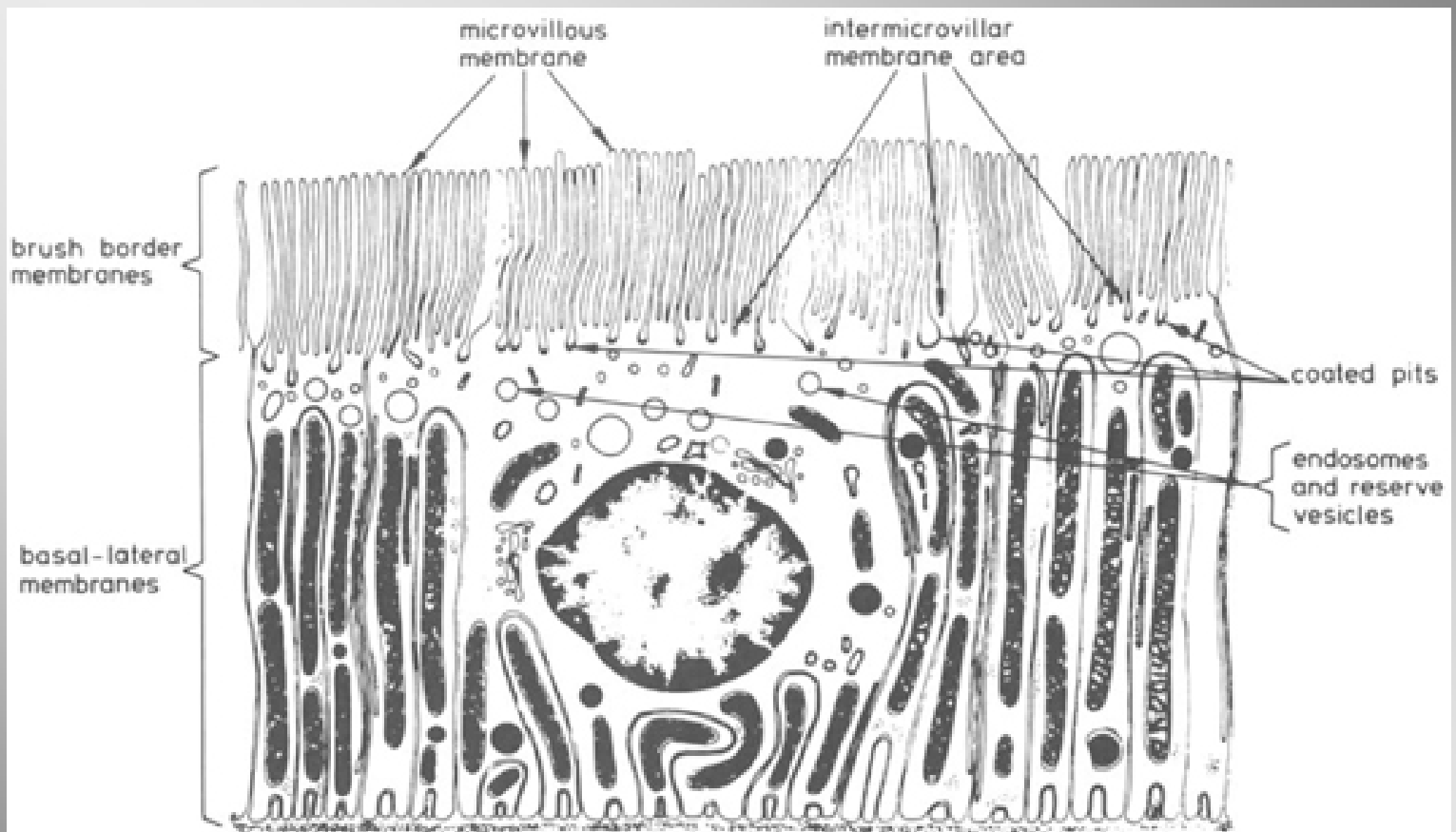
Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

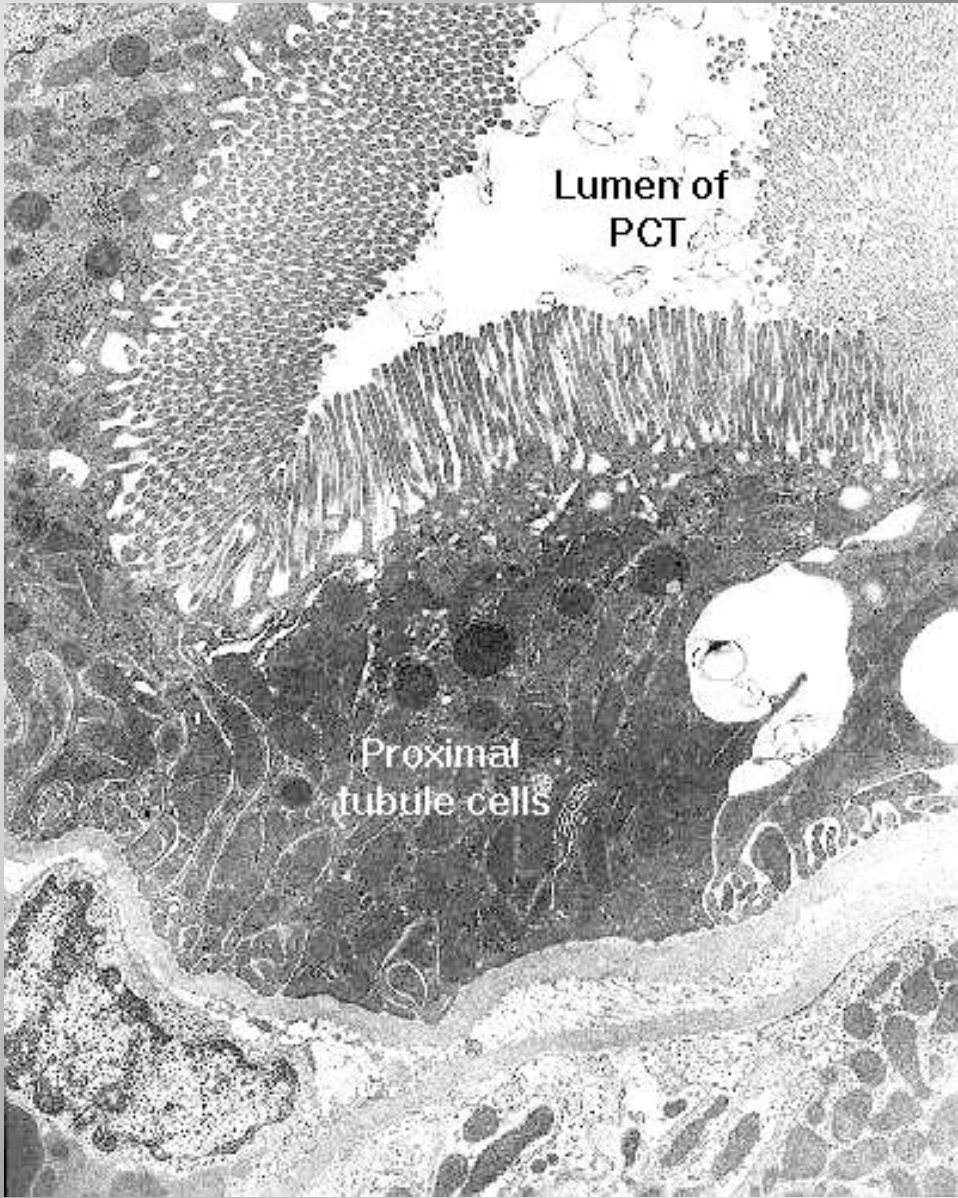
Θέση επαναρόφησης NaCl , αμινοξέων, γλυκόζης πεπτιδίων

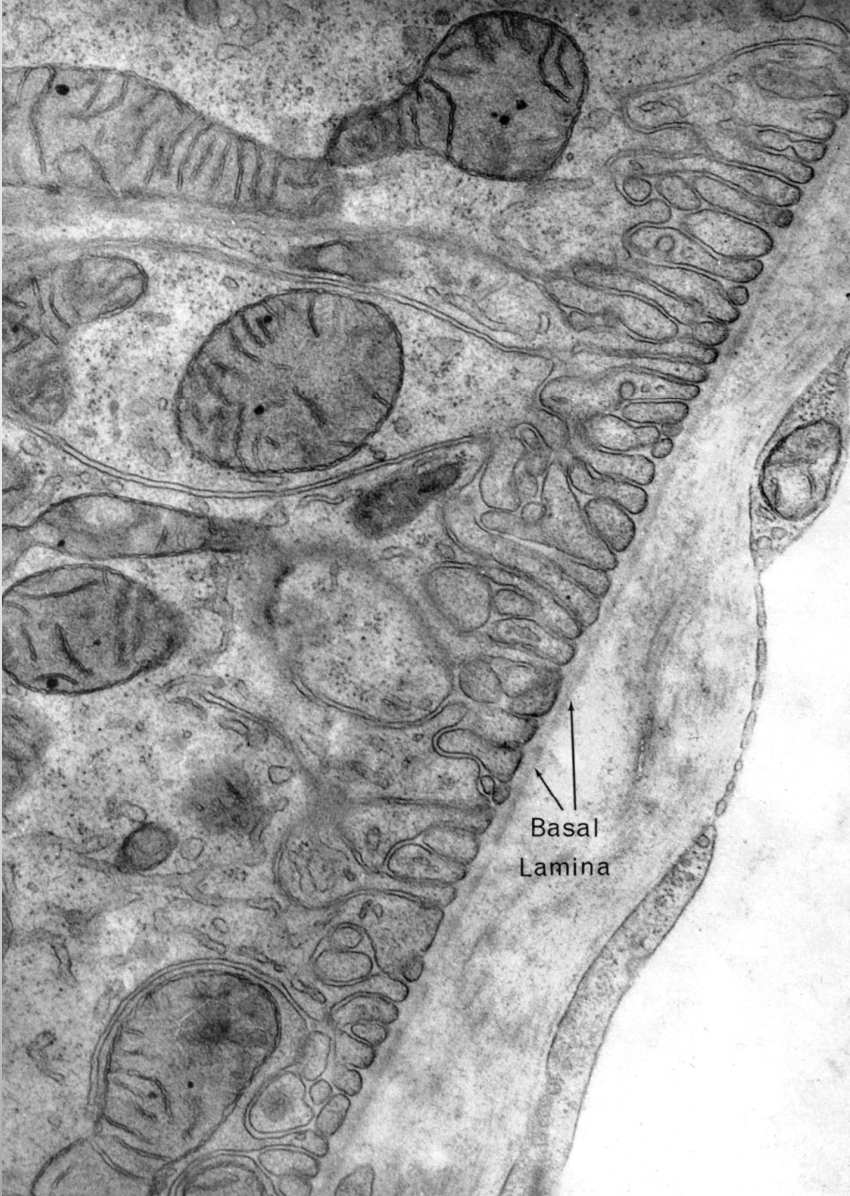
Εντοπίζεται στον φλοιό (φλοιώδεις λαβύρινθοι)

Μικροσκοπικά και υπερμικροσκοπικά χαρακτηριστικά κυττάρων που απορροφούν και μεταφέρουν υγρά:

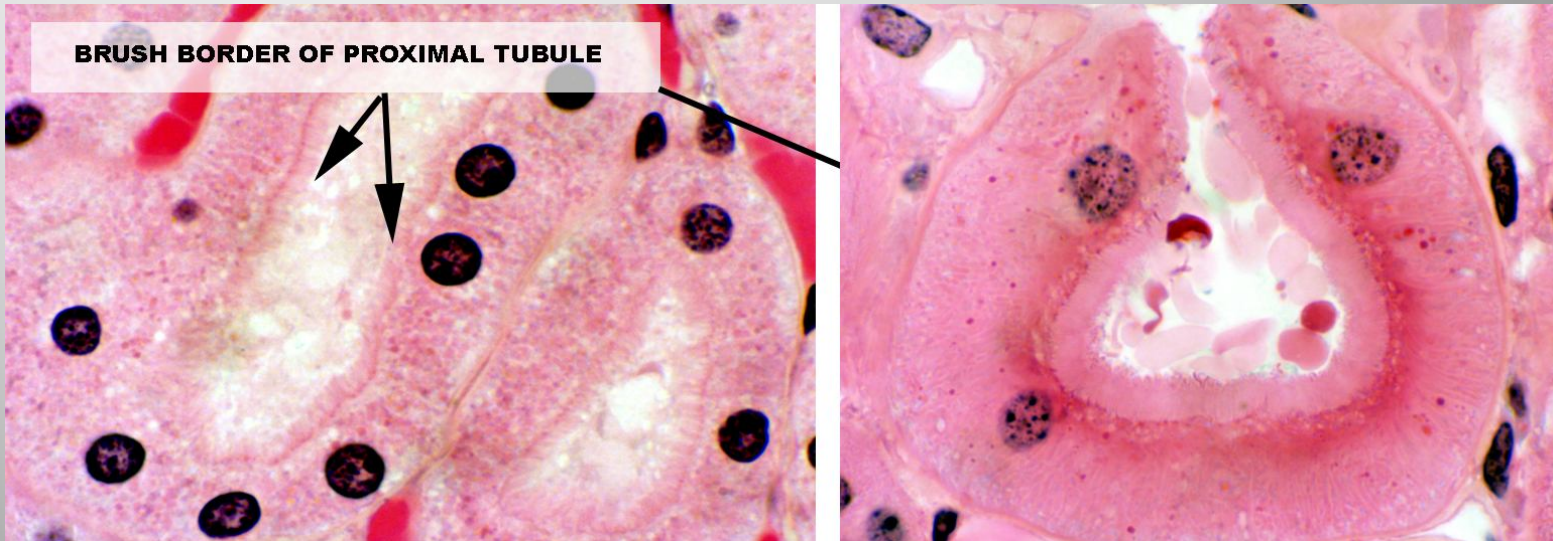
- Ψηκτροειδής παρυφή (μικρολάχνες). Γλυκοκάλυκας με ένζυμα (δισακχαριδάσες, πετιδάσες)
- Συμπλέγματα σύνδεσης (αποφρακτικές ζώνη, ζώνη πρόσφυσης)
- Βασικές γραμμώσεις (επιμήκη μιτοχόνδρια κάθετα προς την βασική επιφάνεια του κυττάρου)
- Πτυχές στην πλάγια επιφάνεια
- Προσεκβολές της βασικής επιφάνειας



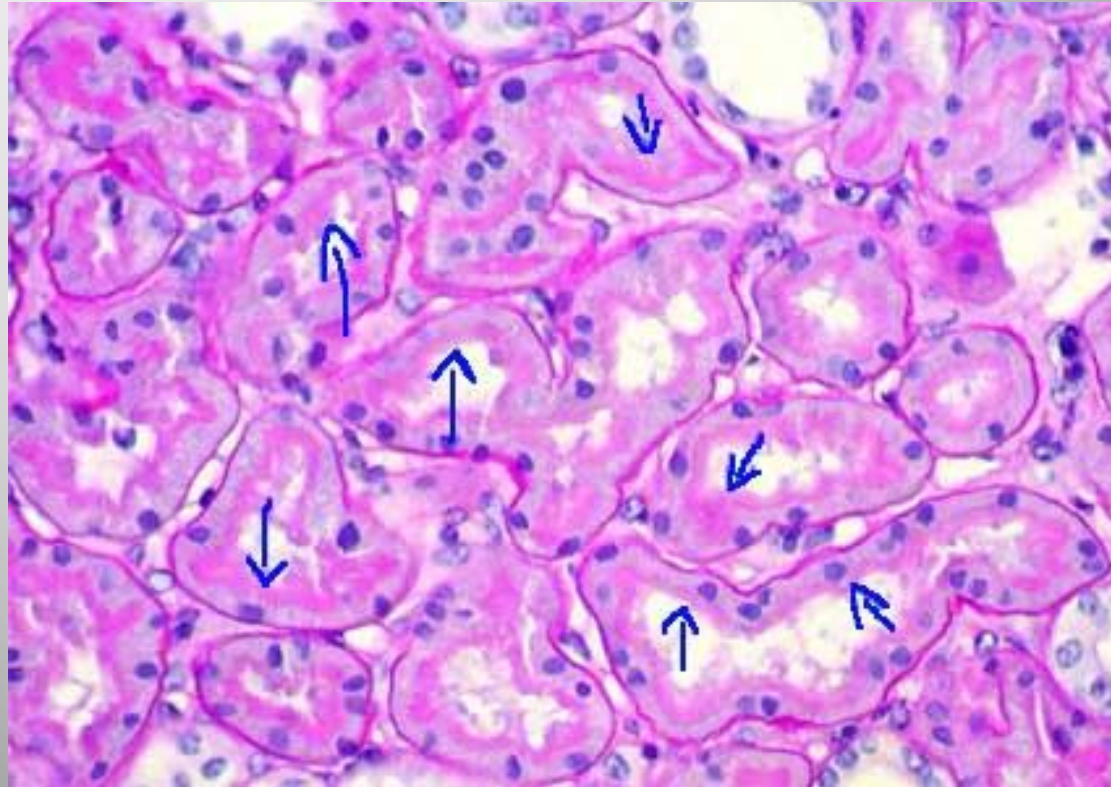


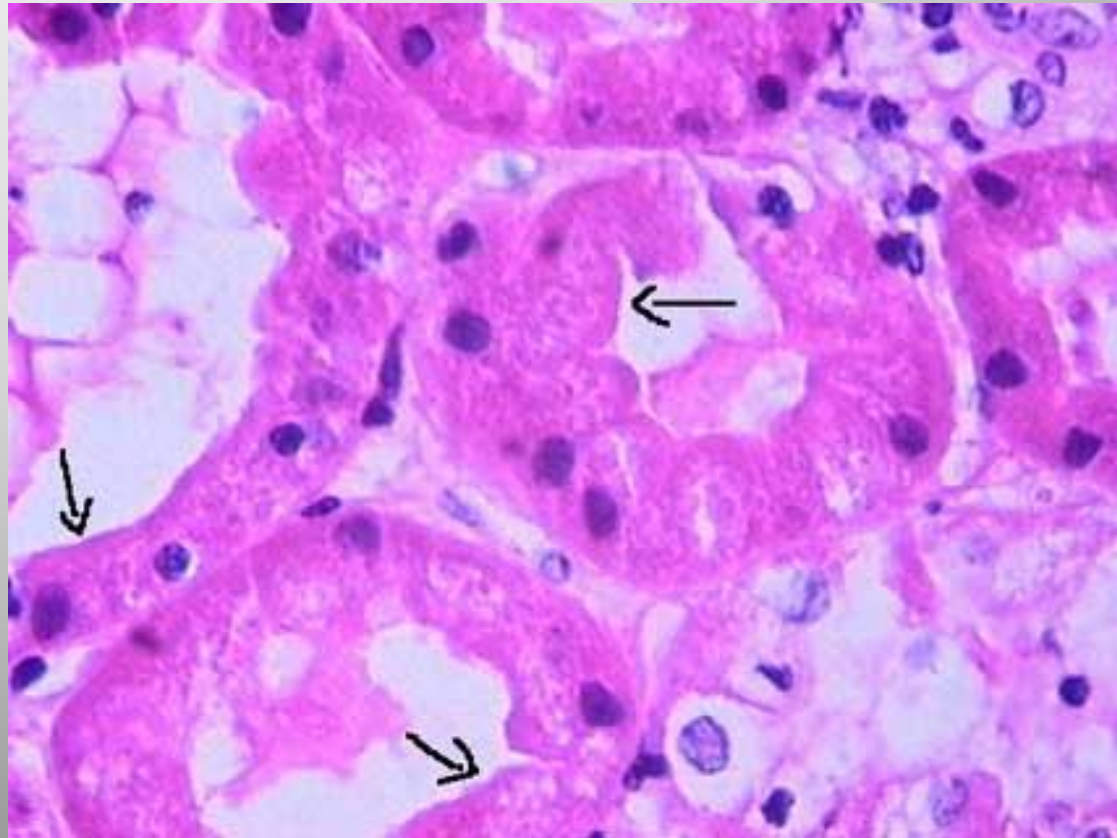


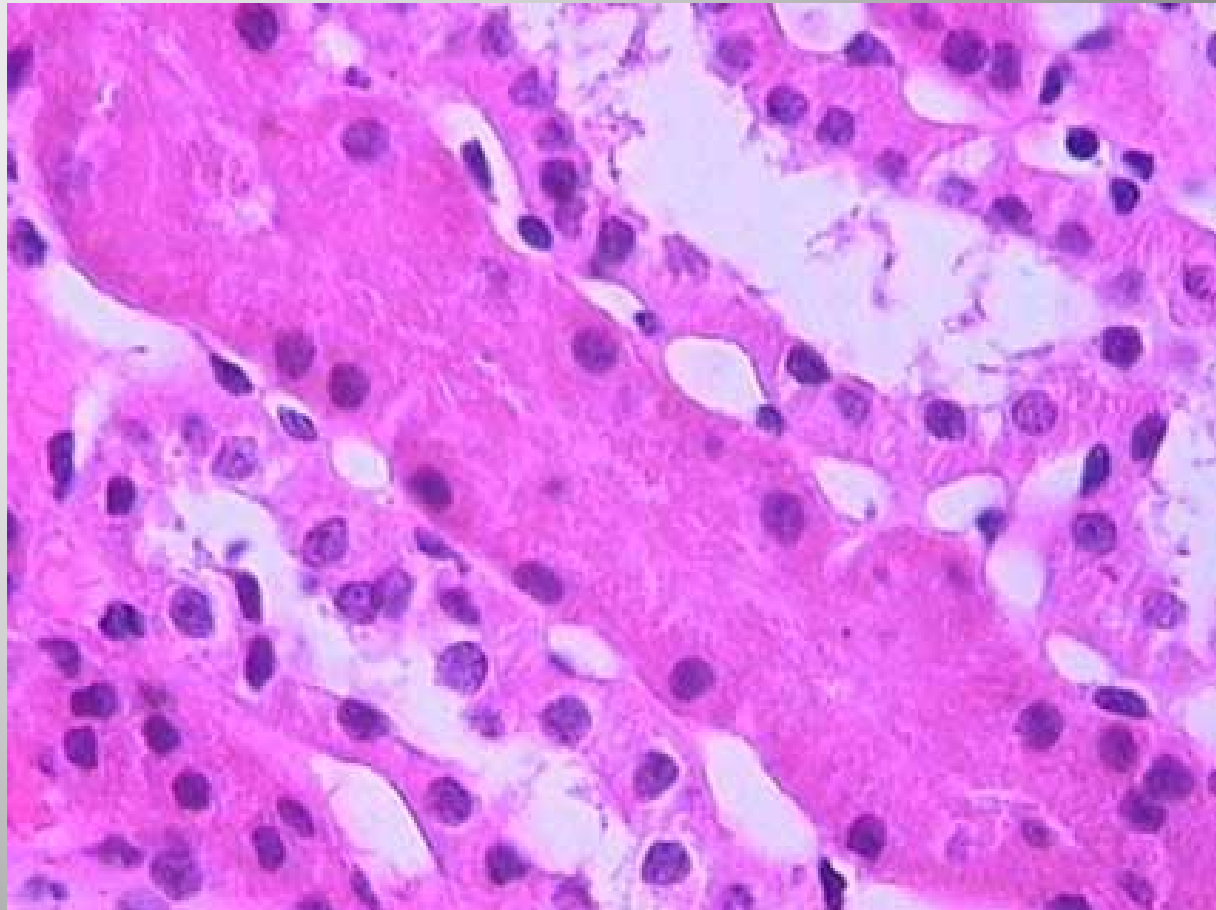
Εγγύς εσπειραμένο -χρώση PAS



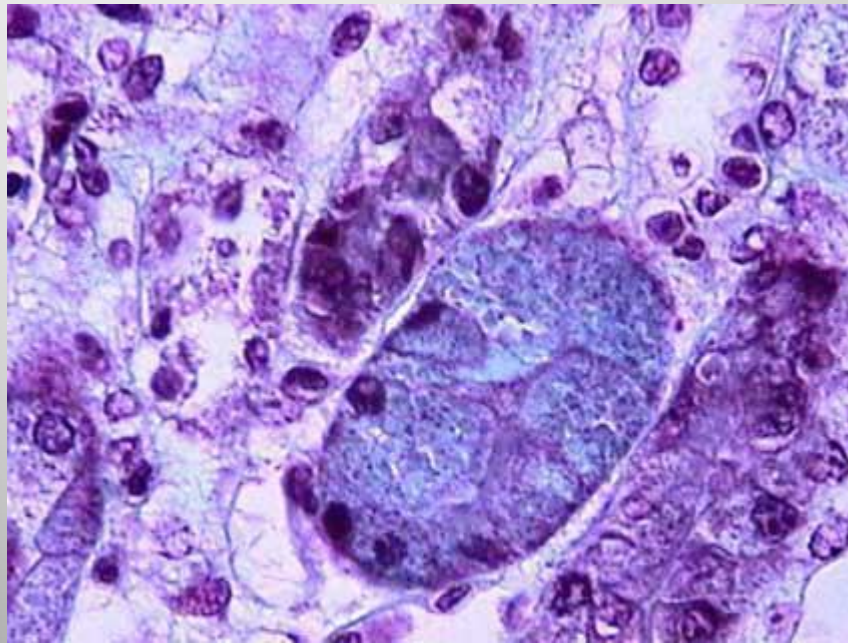
Εγγύς εσπειραμένο -χρώση PAS







Σταγονίδια πρωτεΐνης στο κυτταρόπλασμα κυττάρων εγγύς



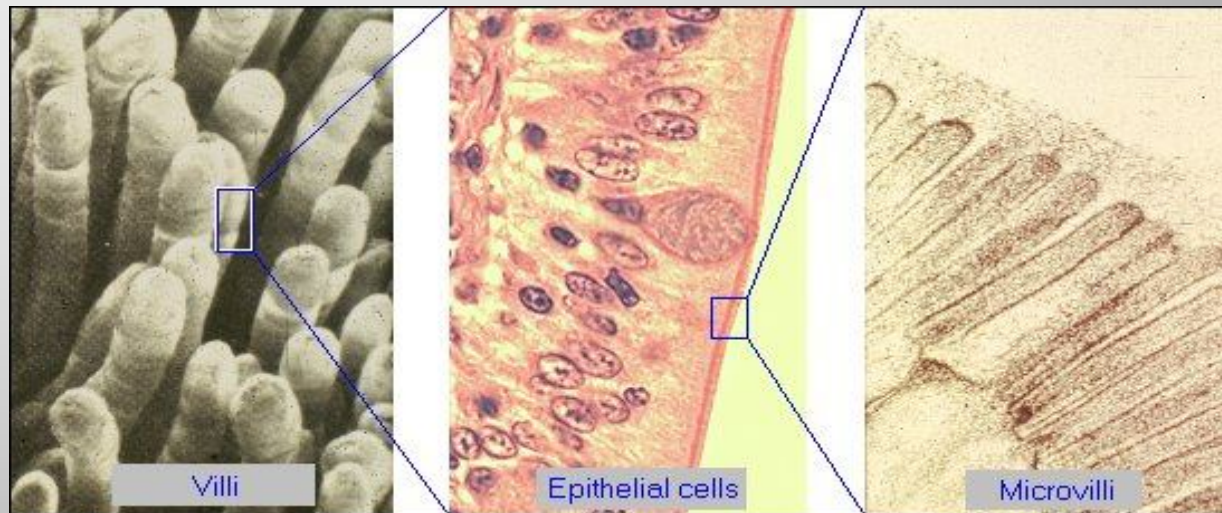
Μικρολάχνες: Εξειδικεύσεις της κορυφαίας μεμβρανικής περιοχής που εξυπηρετούν συγκεκριμένες λειτουργίες

Σε όλα τα διαφοροποιημένα κύτταρα. Μορφολογία ποικίλει: ακανόνιστες μικρές προεκβολές ή πυκνές ομοιόμορφες υψηλές προεκβολές σαν τρίχες ορατές στο φωτονικό μικροσκόπιο(πχ ψηκτροειδής παρυφή λεπτού εντέρου). Κεντρικός σκελετός ακτίνης.

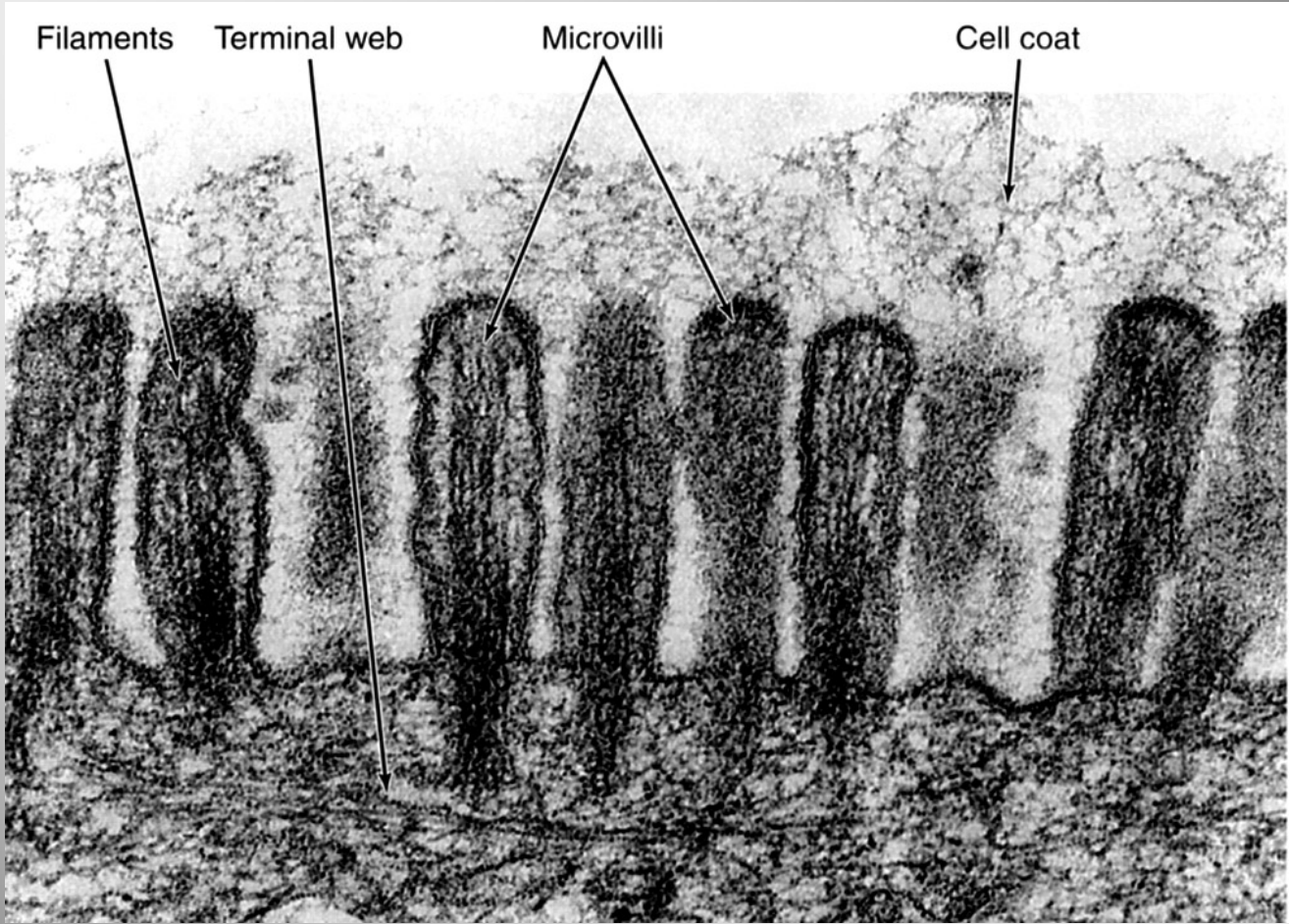
Μικρολάχνες

- Αυξάνουν την επιφάνεια, παίζουν ρόλο στην απορρόφηση, υποδεκτικότητα ήχου, γεύσης, φωτός, αίσθηση ροής υγρού κα.
- Πολλές εξειδικευμένες πρωτεΐνες (ένζυμα, μεταφορείς ιόντων, μεταφορείς γλυκόζης, P450 κα) εντοπίζονται στις μικρολάχνες.
- Οι μικρολάχνες εμπλέκονται σε **πολλές βασικές λειτουργίες του κυττάρου** (μεταφορά μεταβολιτών και ιόντων, μεταφορά και αποθήκευση Ca^{2+} , μεταβολισμός τοξικών ουσιών κα) και φαίνεται επίσης ότι λειτουργούν ως εκλεκτικός φραγμός διάχυσης ιόντων και μικρών μορίων.
- Ιδιαίτερα άφθονες (ομοιόμορφα υψηλές και πυκνές) σε επιθηλιακά κύτταρα με ρόλο στην μεταφορά υγρών και στην απορρόφηση (εντεροκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα νεφρικών σωληναρίων).

Μικρολάχνες





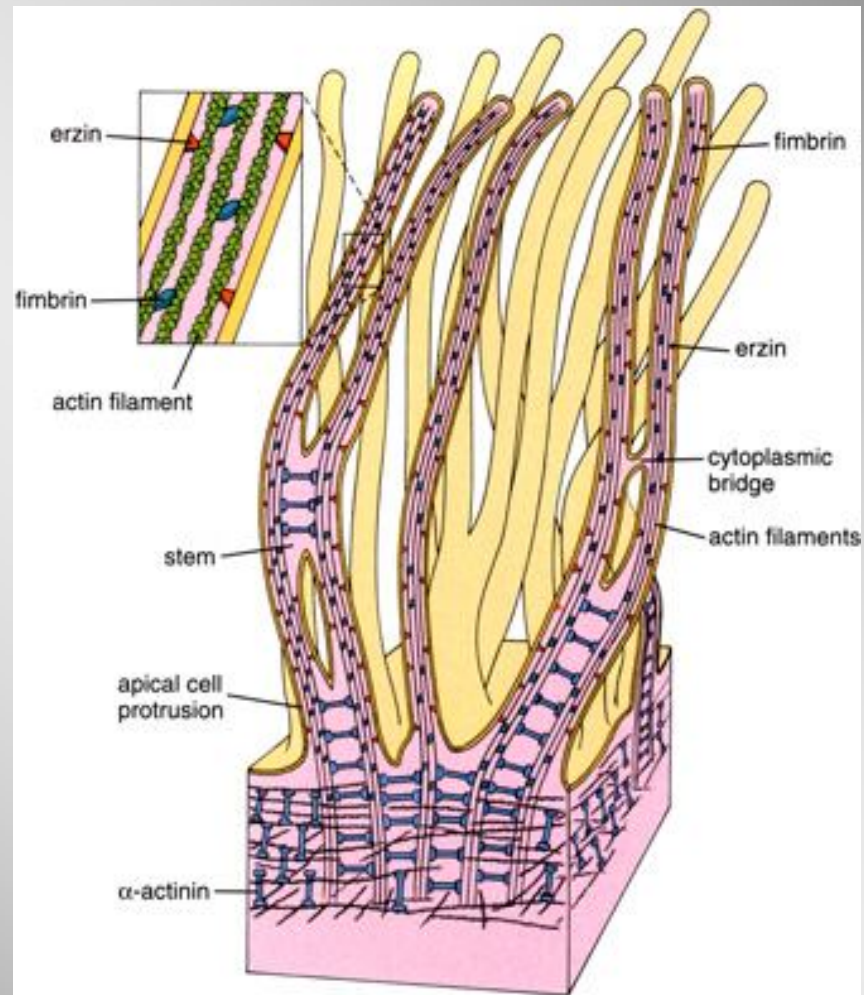


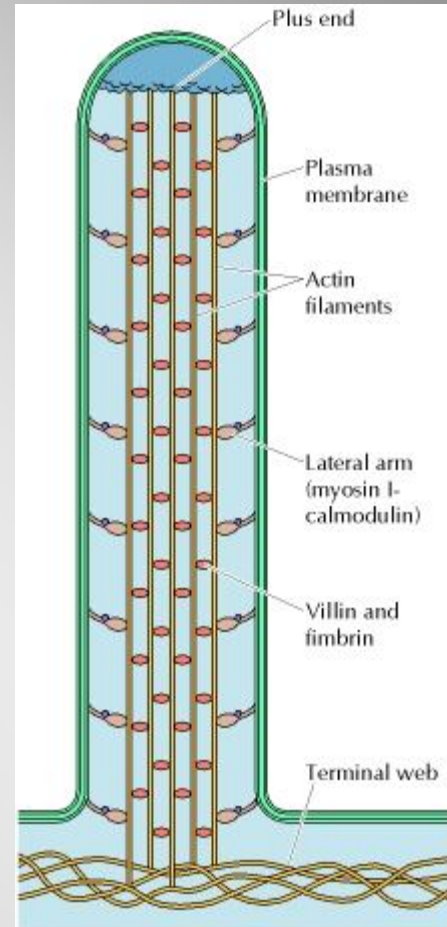
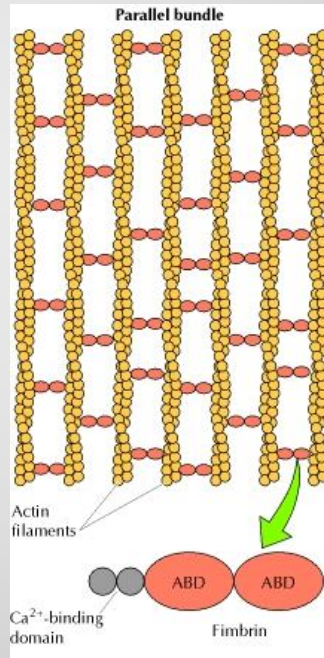
Μικρολάχνες

Δομή

- Προσεκβολή της κυτταρικής μεμβράνης της κορυφαίας επιφάνειας
- Κεντρικός «σκελετός» νηματίων ακτίνης -μικρονημάτια παράλληλα μεταξύ τους και κάθετα στην κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου.
- Πρωτείνες που αλληλεπιδρούν με την ακτίνη: πρωτείνες που προσδένουν τα νημάτια μεταξύ τους (πχ fibrin, espin, villin) πρωτείνες που προσδένουν τα νημάτια στην μεμβράνη (ERM-ezrin), μυοσίνη I
- Terminal web (οριζοντίως διατεταγμένα νημάτια ακτίνης spectrin, myosin II, τροπομυοσίνη)

-





Αγκύλη του Henle

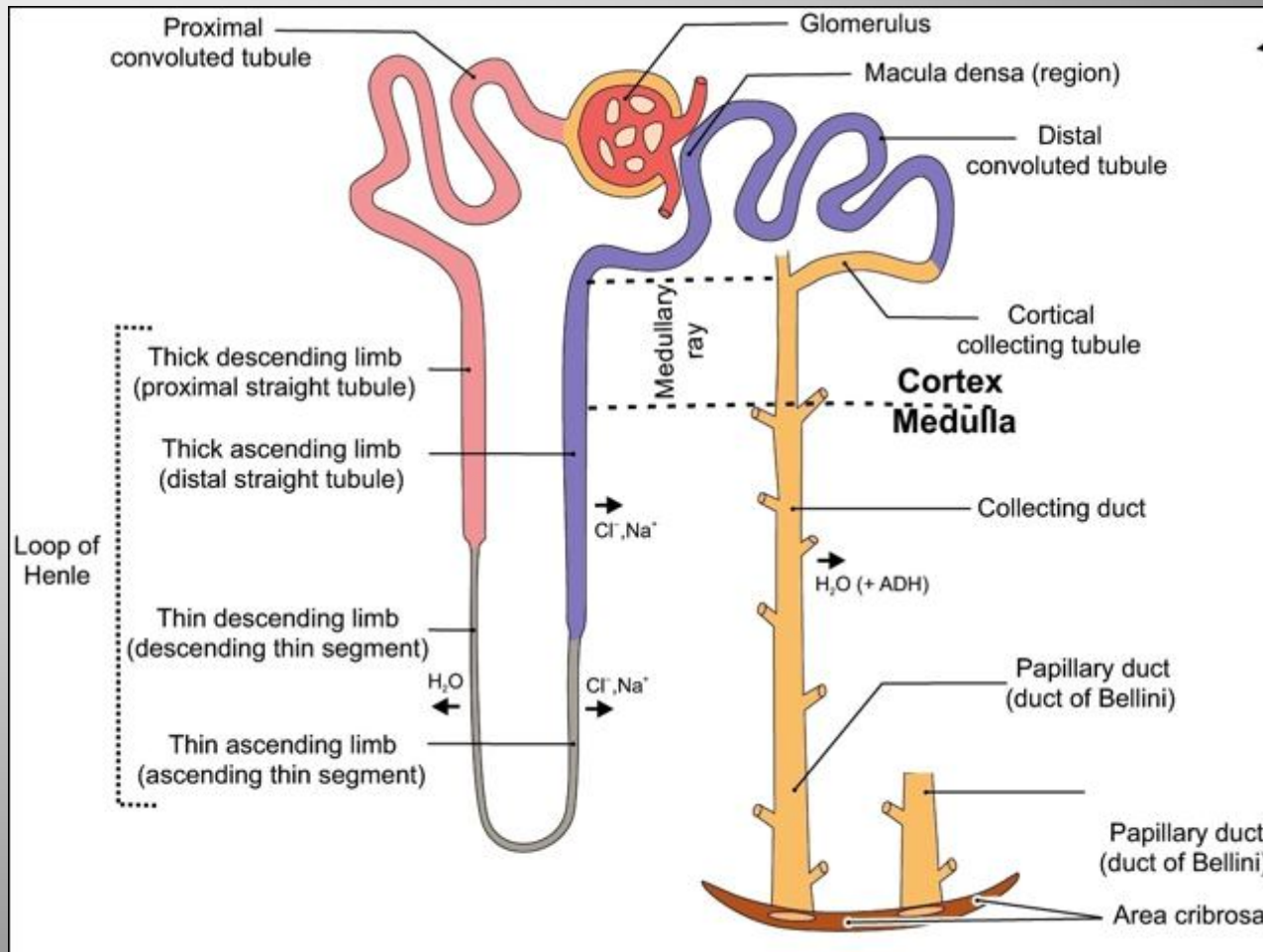
- Παχύ κατίον, λεπτό κατίον, λεπτό ανιόν και παχύ ανιόν σκέλος.
- Τμηματά της εντοπίζονται και στον φλοιό (μυελικές ακτίνες) και στο μυελό
- Στα παχιά σκέλη τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν την μορφολογία των κυττάρων του άπω σωληναρίου.
- Το λεπτό τμήμα της αγκύλης σχηματίζει αγκύλη U στο μυελό και το μήκος του εξαρτάται από το είδος των νεφρώνων (μεγαλύτερο μήκος οι παραμυελικοί νεφρώνες).
- Το λεπτό ανιόν και κατίον σκέλος διαφέρουν δομικά και λειτουργικά
- 4 τύποι επιθηλιακών κυττάρων στα λεπτά σκέλη. Πλακώδη επιθηλιακά χωρίς μικρολάχνες και λίγα οργανίδια έως ψηλότερα κύτταρα με μικρές μικρολάχνες και κάποια οργανίδια

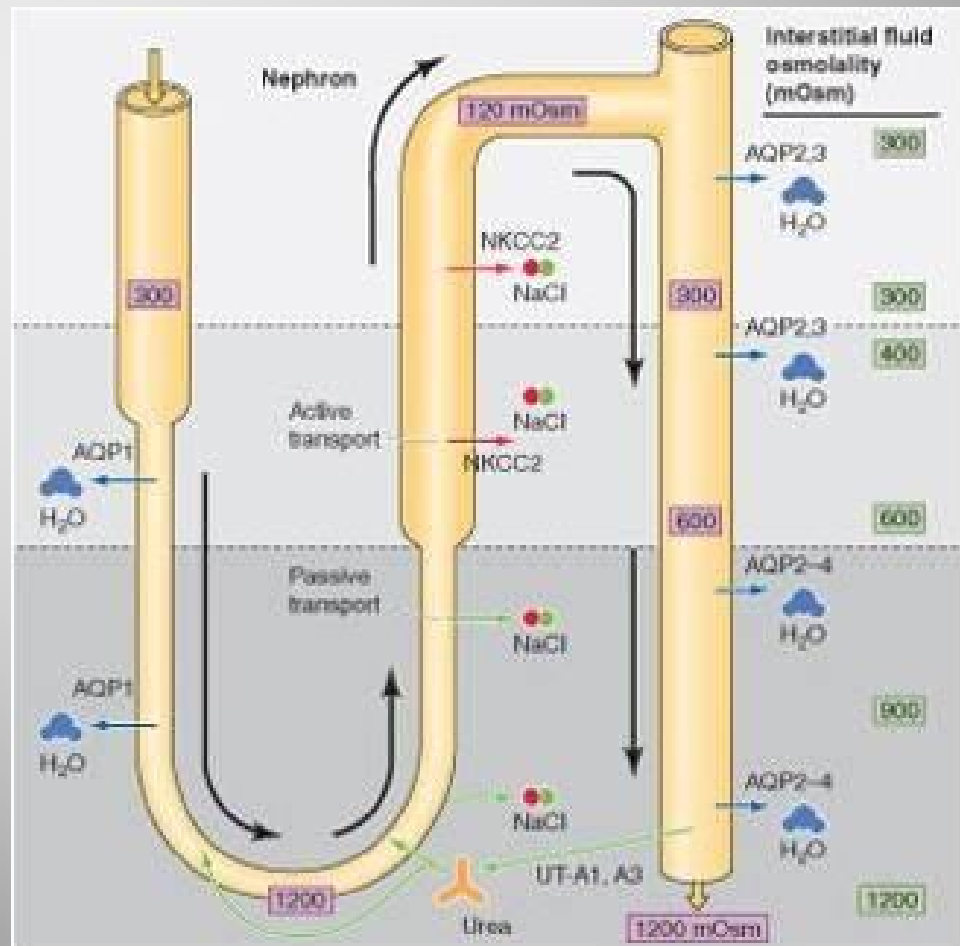
Αγκύλη του Henle

Το λεπτό ανιόν και κατιόν σκέλος διαφέρουν δομικά και λειτουργικά

-Το κατιόν σκέλος είναι πολύ διαπερατό στο νερό και λιγότερο στο NaCl. Νερό εξέρχεται στο διάμεσο ιστό λόγω της κλίσης υπερτονικότητας του μυελού

-Το ανιόν είναι πολύ διαπερατό στο NaCl και αδιαπέραστο στο νερό (NaCl εξέρχεται στο διάμεσο ιστό χωρίς να ακολουθείται από νερό). Δημιουργεί την κλίση υπερτονικότητας στον μυελό που είναι υπεύθυνη για την συμπύκνωση των ούρων.

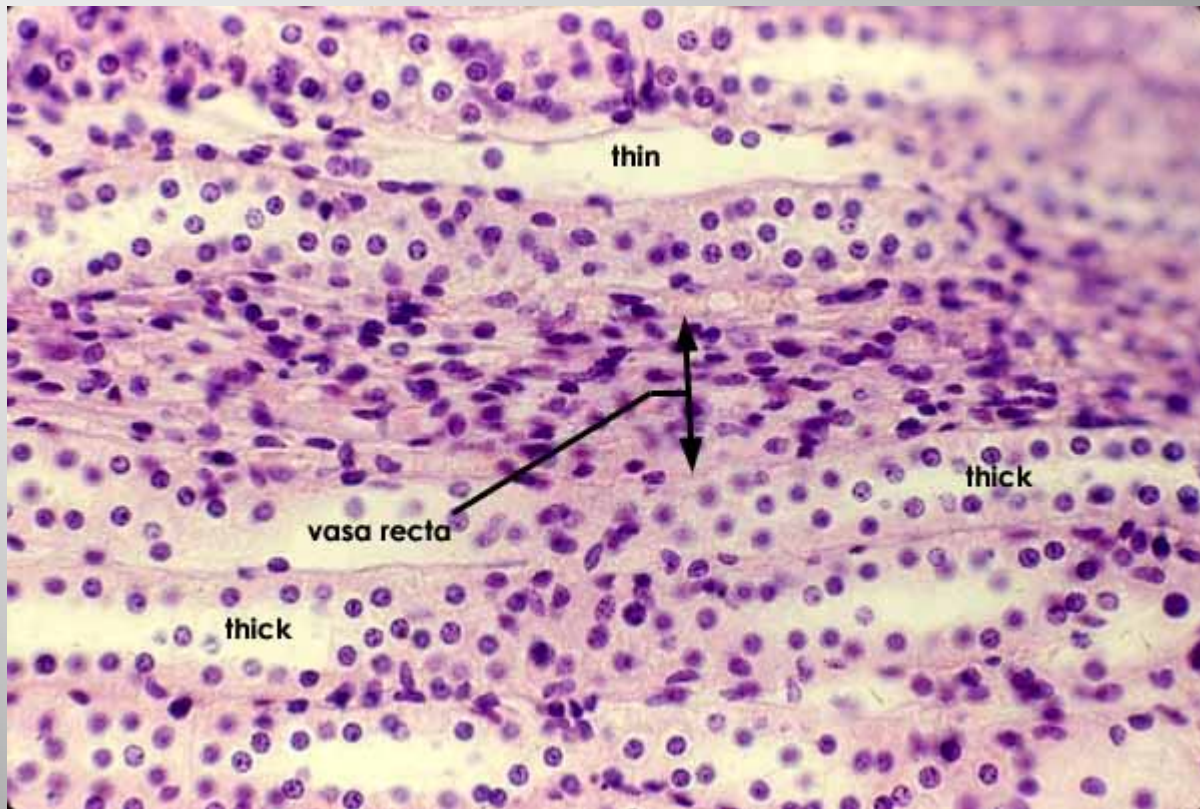


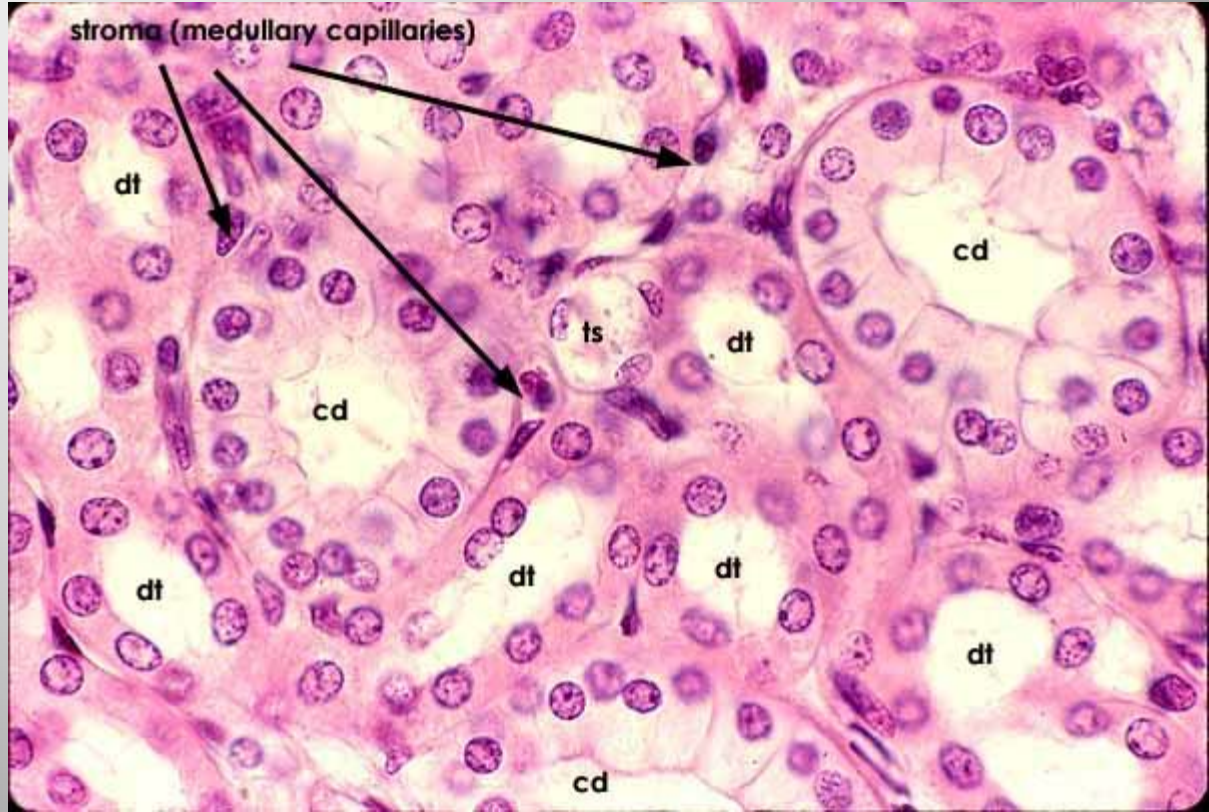


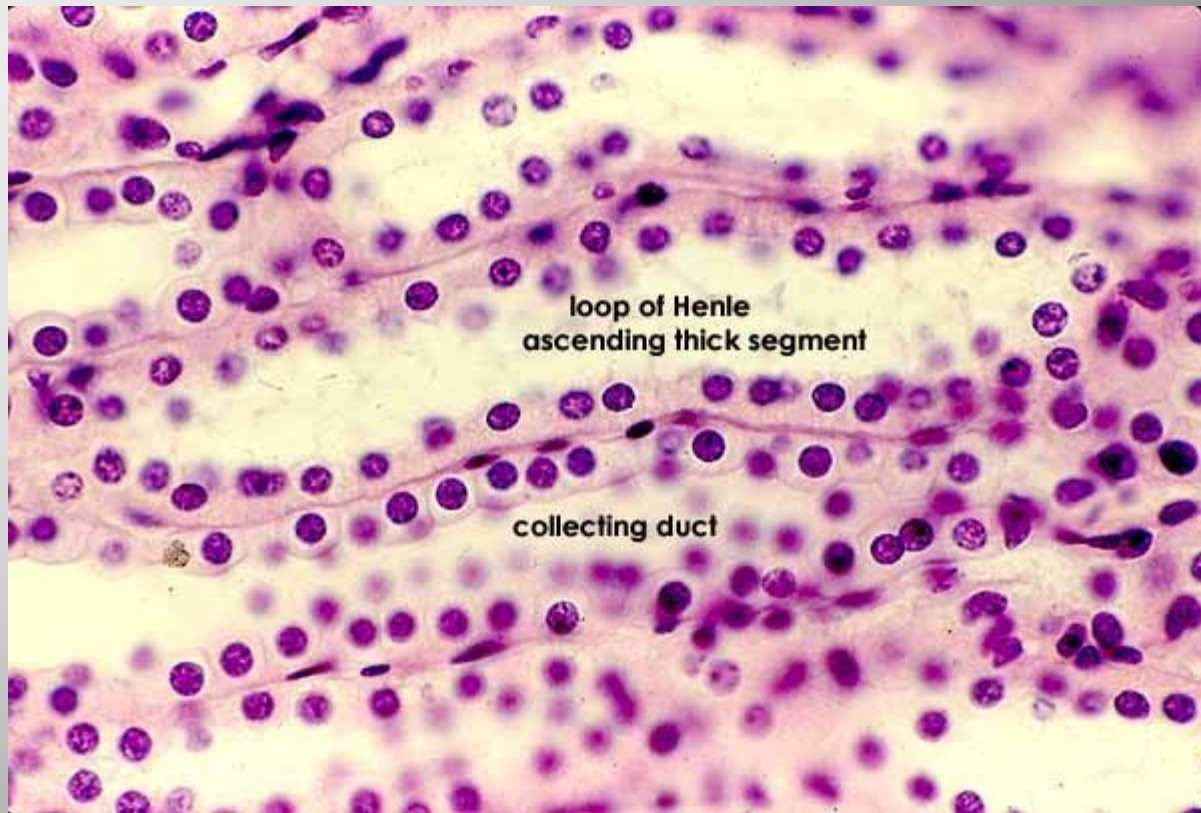
Slide 35 Kidney



**Thin limb of
loop of Henle**



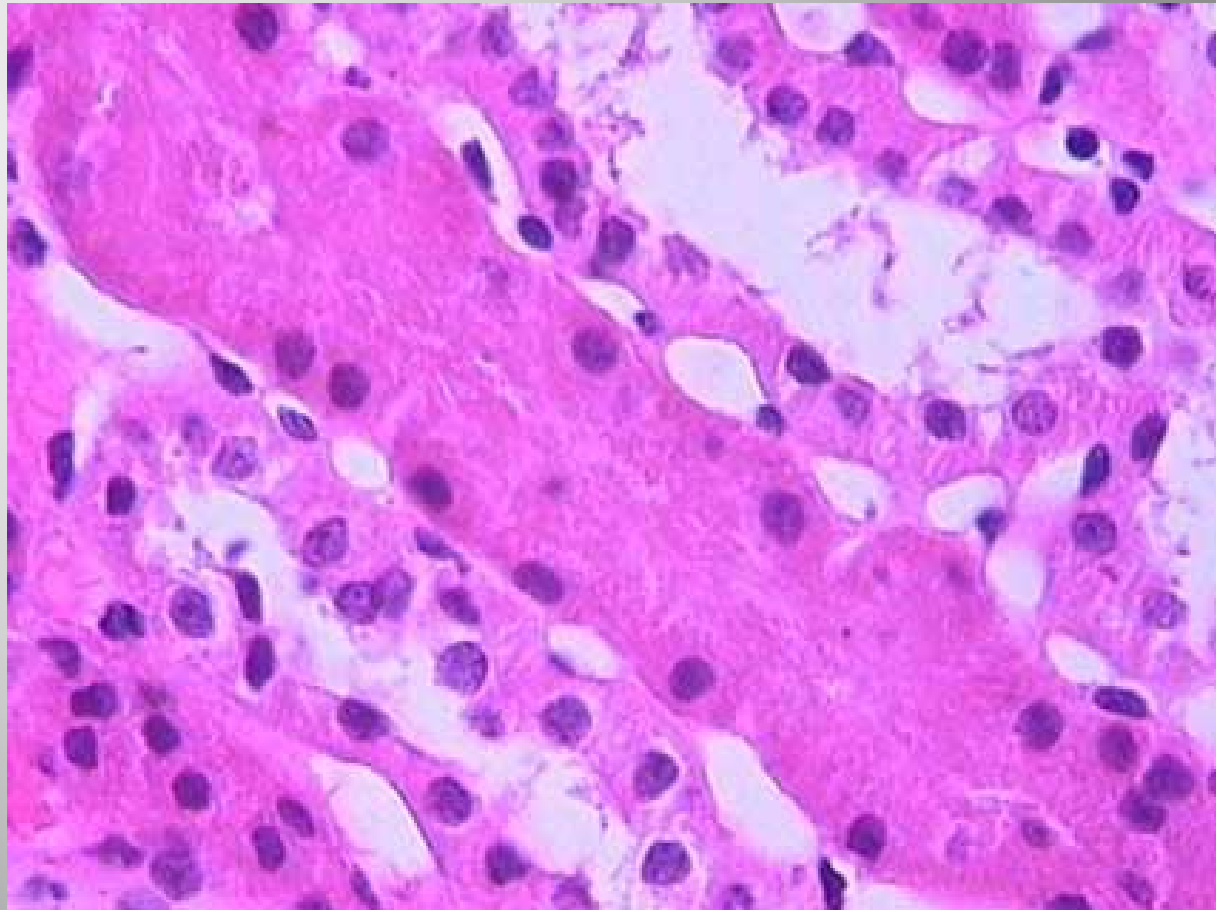


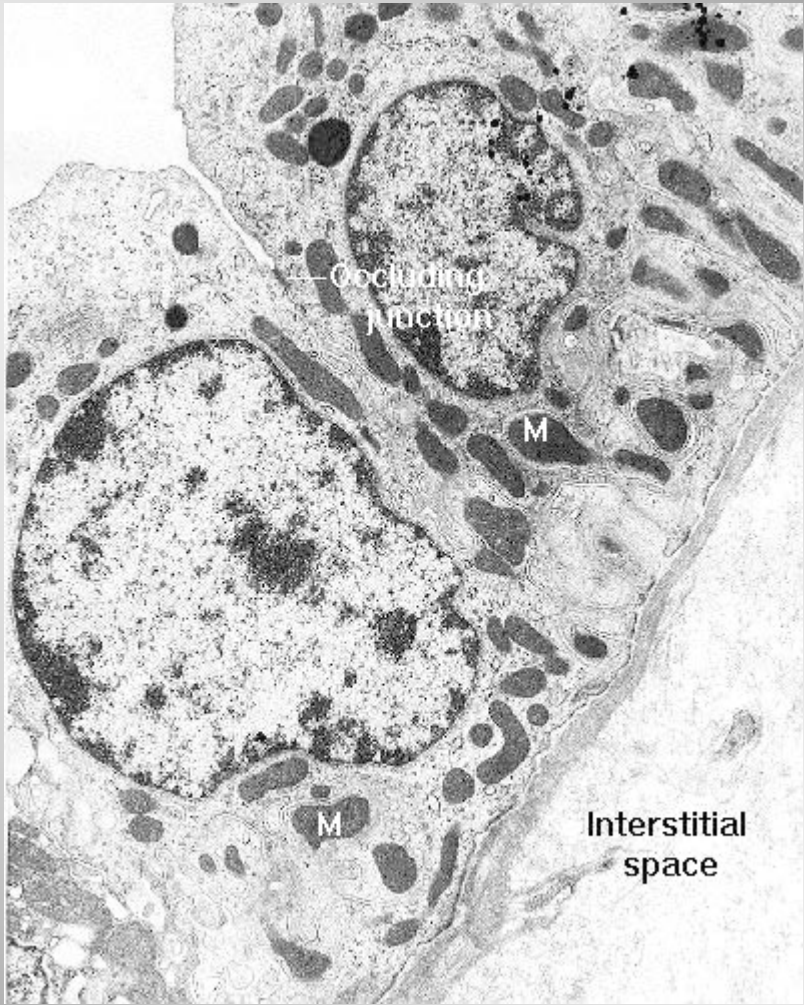




Άπω εσπειραμένο σωληνάριο

- Εντοπίζεται στο φλοιό (φλοιώδεις λαβύρινθοι)
- Έχει μικρό μήκος (5 χιλ-το 1/3 του μήκους του εγγύς)
- Λειτουργία:
 - Επαναρροφά Na και απεκκρίνει K σε απόκριση στην αλδοστερόνη
 - Επαναρροφά διττανθρακικά (οξινοποίηση ούρων)
 - Απεκκρίνει αμμωνία
- Μορφολογία: μονόστιβο κυβοειδές επιθήλιο (όχι ψηκτροειδής παρυφή και εξειδικεύσεις εγγύς)
- Πυκνή κηλίδα





Αθροιστικά σωληνάρια και πόροι

-Επαναρρόφηση νερού-συμπυκνωμένα ούρα

-Μονόστιβο επιθήλιο κυβοειδές που αυξάνει σε ύψος όσο πιο βαθιά στο μυελό-κυλινδρικό στην περιοχή της νεφρικής θηλής

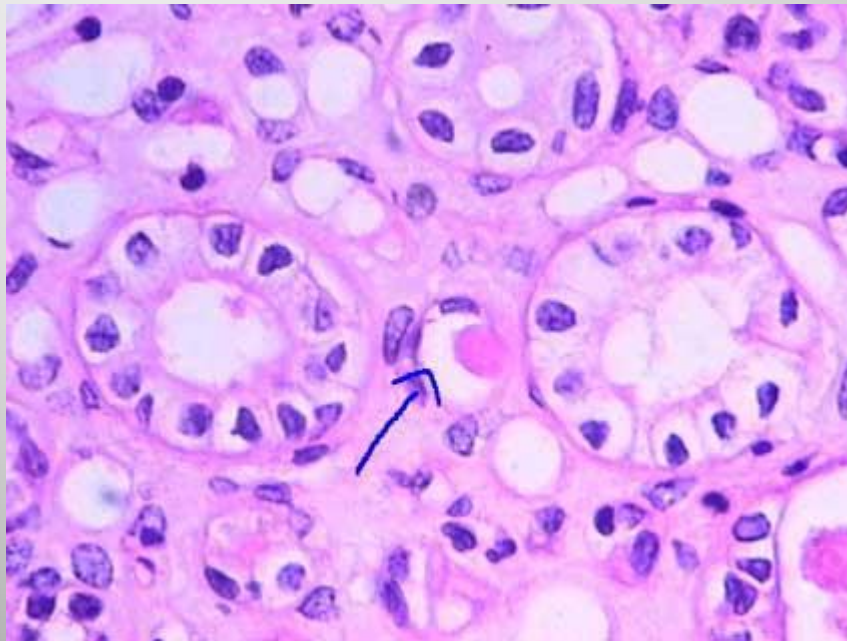
-Εμφανή κυτταρικά όρια

-Δύο τύποι κυττάρων

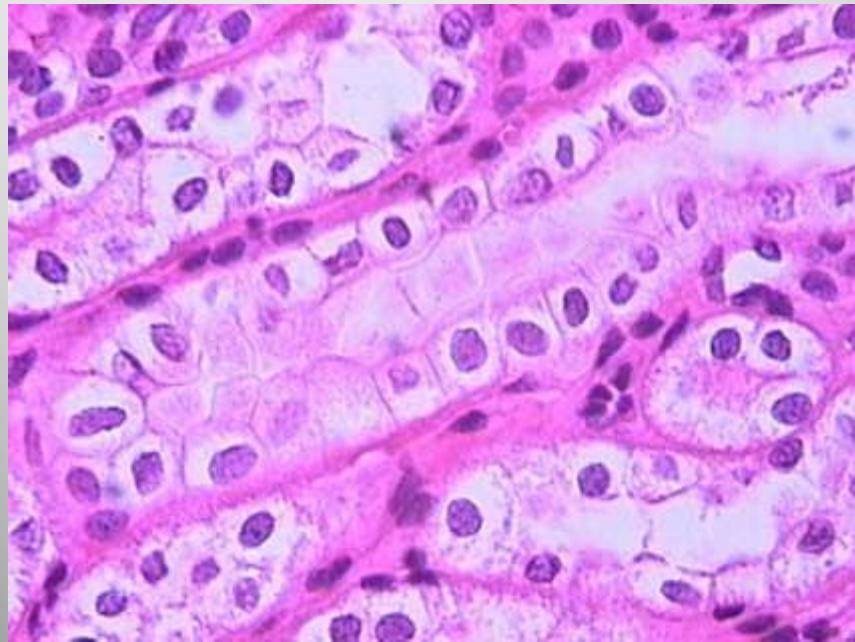
-Αραιοχρωματικά κύτταρα η κύτταρα αθροιστικών πόρων. Επαναρρόφηση νερού μέσω διαύλων νερού (AQP-2) σε απόκριση στην ADH. Φέρουν πρωτογενείς κροσσούς.

-Σκουρόχρωμα κύτταρα ή εμβόλιμα. Έκκριση H^+ και διττανθρακικών

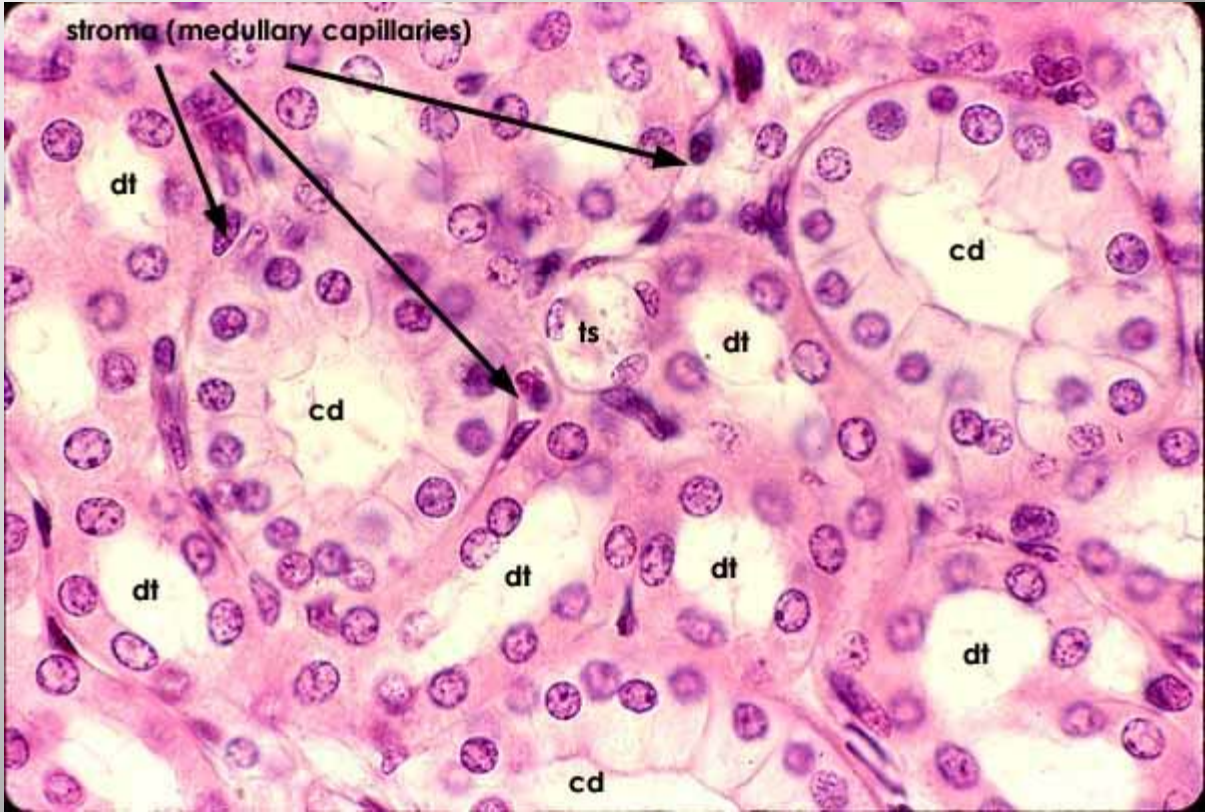
Αθροιστικά σωληνάρια και Λεπτό τμήμα της αγκύλης του Henle (hyaline cast)



Αθροιστικοί πόροι





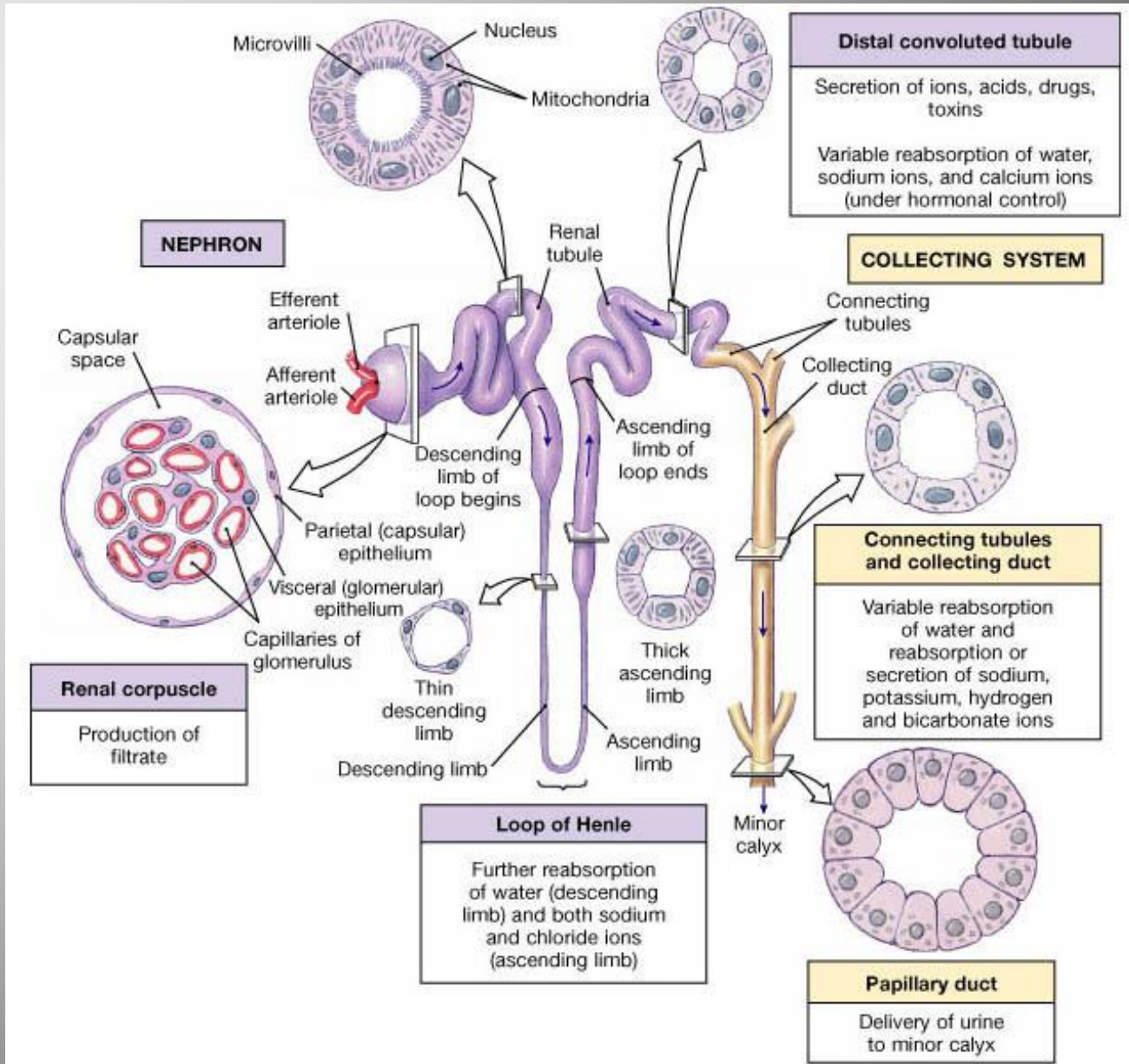


Αθροιστικά σωληνάρια και πόροι

Νεφρογενής άποιος διαβήτης

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της AQP-2 ή στον γονίδιο του υποδοχέα της ADH

Παράγεται ADH αλλά δεν μπορεί να δράσει-αδυναμία συμπύκνωσης των ούρων-πολυουρία-πολυδιψία-υπογκαιμία



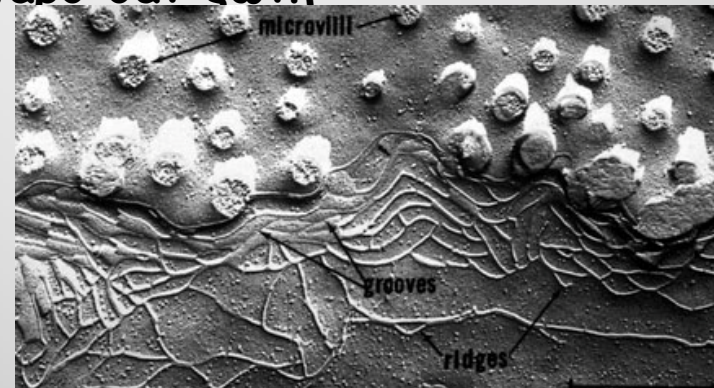
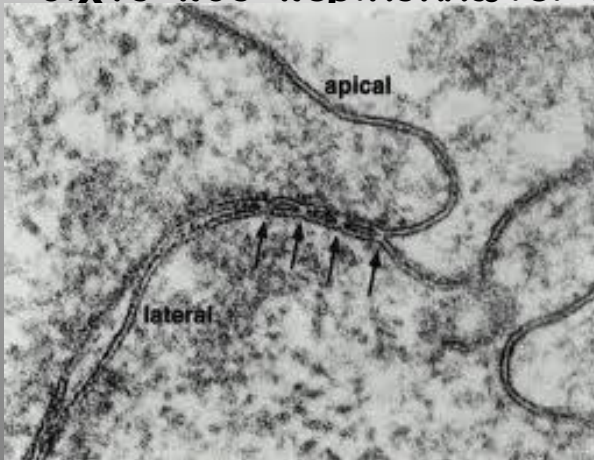
Αποφρακτικές συνάψεις και νεφρικά σωληνάκια

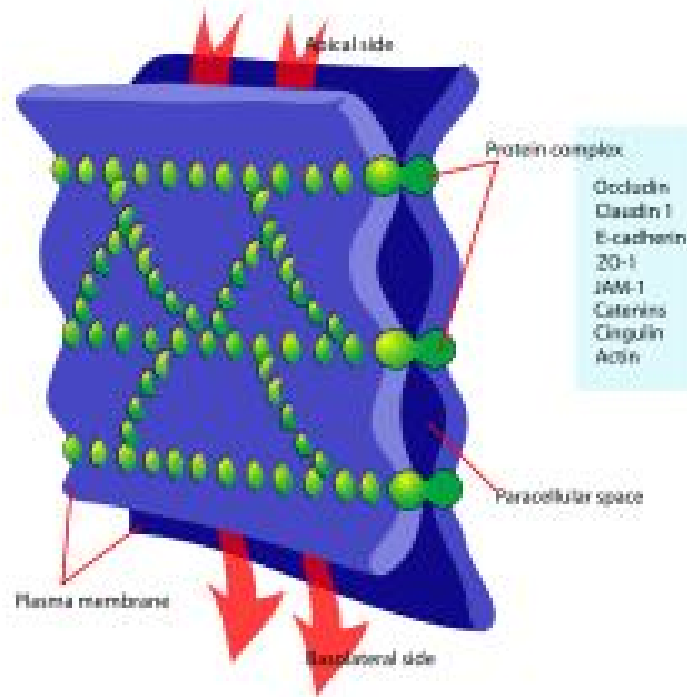
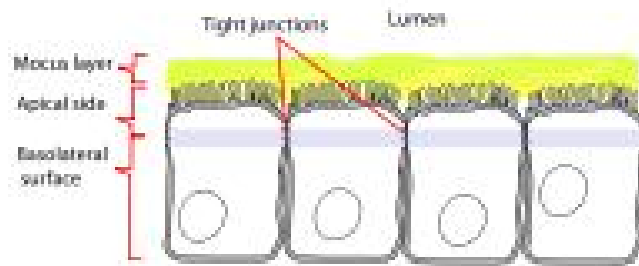
Δεδομένου ότι ρυθμίζουν την παρακυττάρια και διακυττάρια μεταφορά παίζουν σημαντικό ρόλο στο επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων (νεφρική σωληναριακή επαναρόφηση-απέκκριση-ομοιόσταση υγρού και ηλεκτρολυτών)

Αποφρακτικές συνάψεις (Tight junctions, zonula occludens)

Στην κορυφαία περιοχή του κυττάρου. Το πρώτο (προς την κορυφή του κυττάρου) σε σειρά συστατικό του συμπλέγματος σύνδεσης. Συνδέεται με τα νημάτια ακτίνης

ΗΜ. Οι μεμβράνες γειτονικών κυττάρων σχεδόν σε επαφή-σειρά εστιακών συντήξεων γειτονικών μεμβρανών που αντιστοιχούν στην αλληλεπίδραση διαμεμβρανικών πρωτεϊνών-γραμμική διάταξη μορίων που δημιουργούν ένα δίκτυο που περικυκλώνει το κύτταρο σαν ζώνη





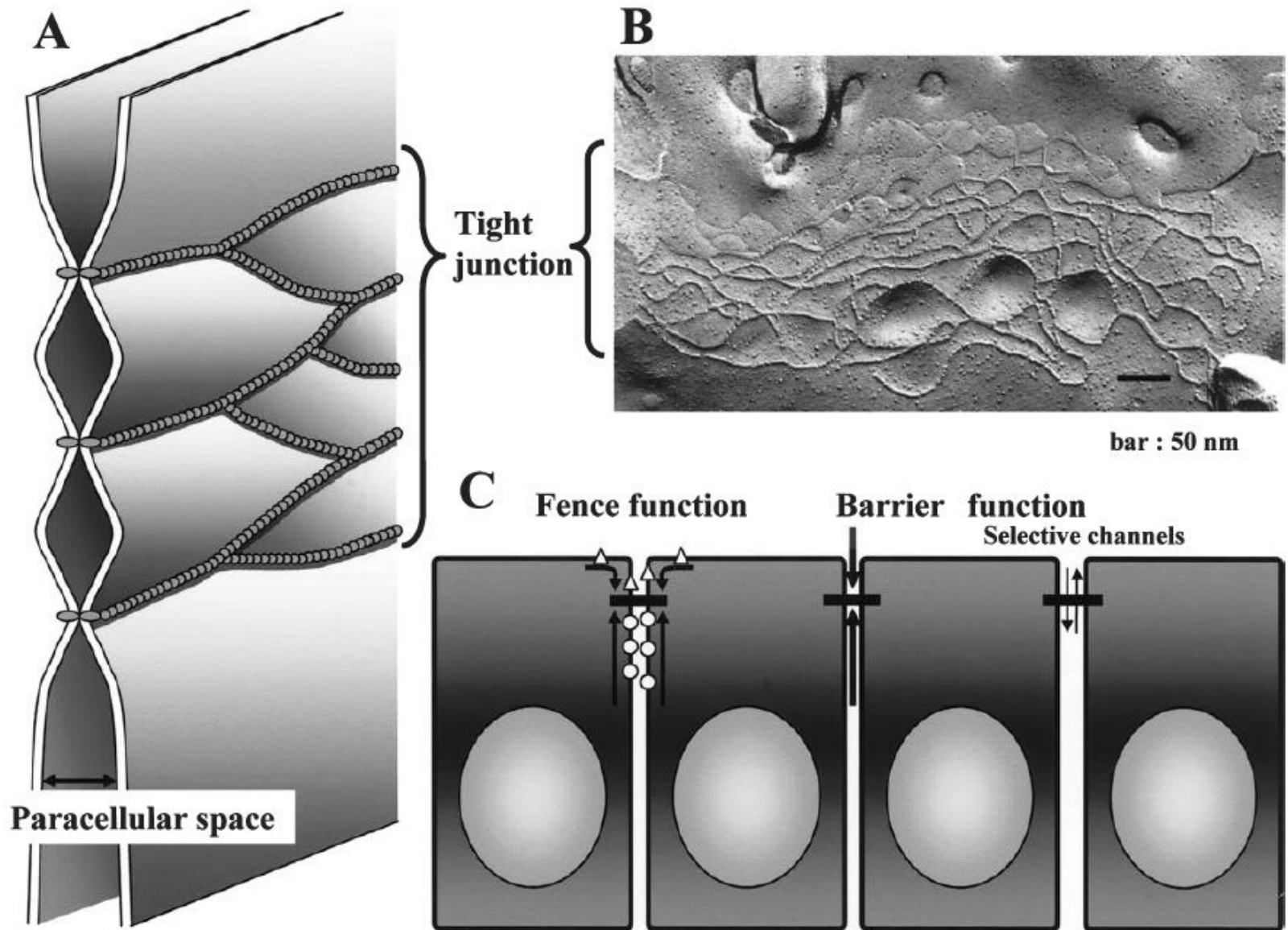
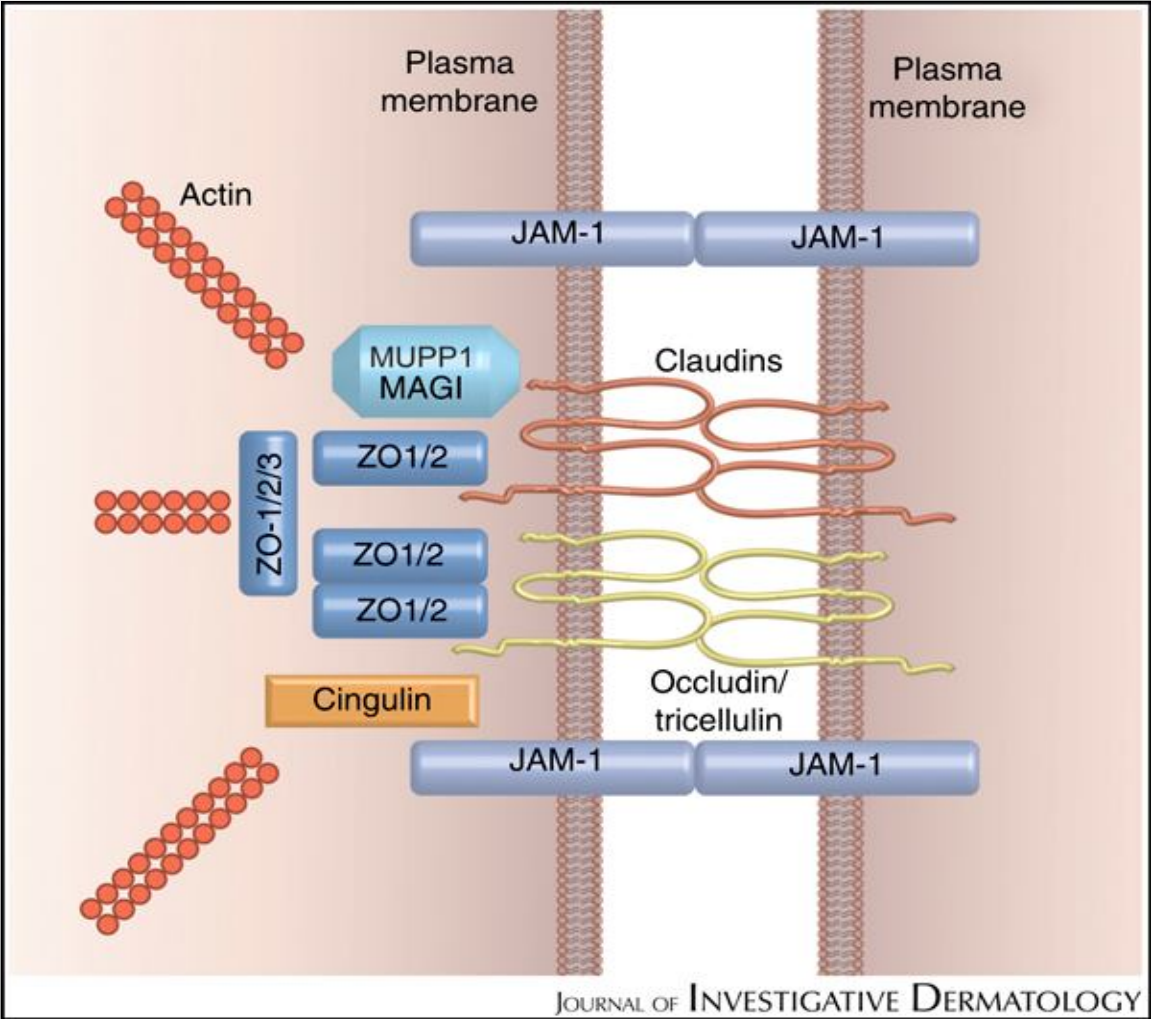


Fig. 1. Morphology and functions of tight junctions. **A** Schematic diagram of tight junction. **B** Tight junction strands on freeze-fracture replica. **C** The fence and barrier functions of tight junctions

Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

Μοριακή δομή

- Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες: occludin, claudins (27), JAMs,
- Κυτταροπλασματική πλάκα: Πρωτεΐνες με ρόλο ικριώματος, με σηματοδοτικό ρόλο, πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με κυτταροσκελετό (PDZ-proteins (ZO1-3) MAGI proteins, Cingulin, Symplekin κα)
- Νημάτια ακτίνης



Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

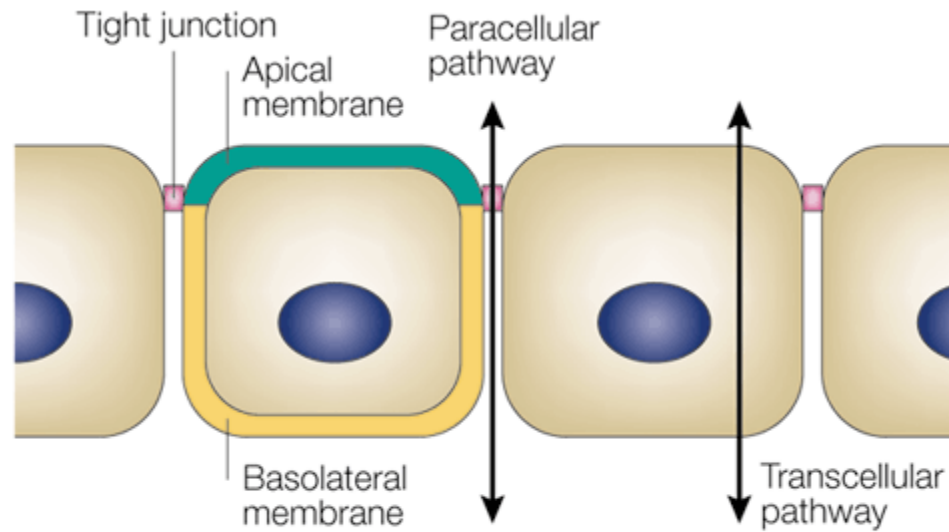
Λειτουργίες

1. Διαπερατότητα επιθηλίων και ενδοθηλίων-Λειτουργία εκλεκτικού φραγμού/φράκτη

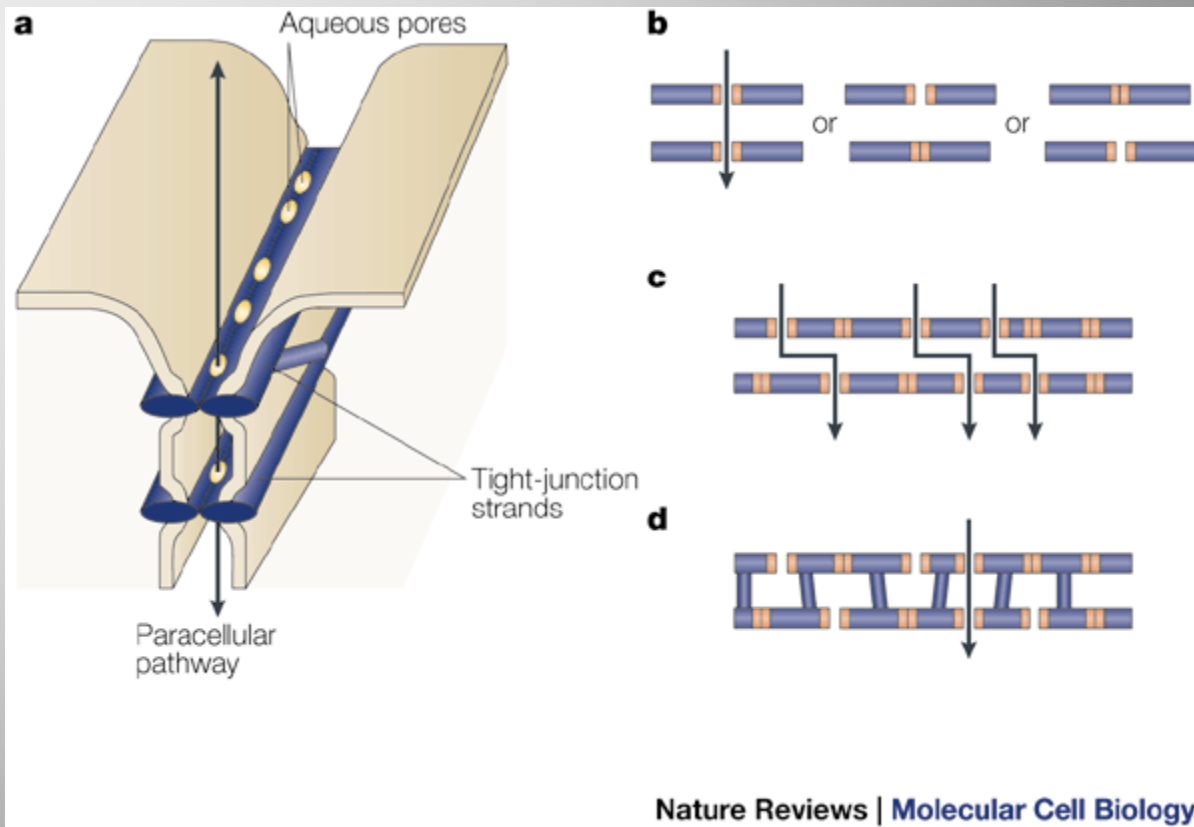
Ρυθμίζουν την μεταφορά μορίων δια της

- παρακυττάριας οδού (ρυθμίζουν την διάχυση νερού ηλεκτρολυτών και μικρών μορίων μεταξύ γειτονικών κυττάρων από τον αυλό προς τον μεσοκυττάριο χώρο και το συνδετικό ιστό και αντίστροφα)-αριθμός και πολυπλοκότητα διαμεμβρανικών πρωτεϊνών και διαύλοι νερού από claudins

- διακυττάριας οδού μεταξύ κορυφαίας και πλαγιοβασικής περιοχής κυττάρου (συντελούν στην διατήρηση της εντόπισης ενσωματωμένων στην μεμβράνη πρωτεϊνών στην κορυφαία ή πλαγιοβασική περιοχή της μεμβράνης- διατήρηση πολικότητας.



Nature Reviews | **Molecular Cell Biology**



Αποφρακτικές Ζώνες (Tight junctions, zonula occludens)

Λειτουργίες

1. Διαπερατότητα επιθηλίων και ενδοθηλίων-Λειτουργία εκλεκτικού φραγμού/φράκτη
2. Δημιουργία-διατήρηση πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων (λειτουργία φράχτη). Διατήρηση εξειδίκευσης των διαφορετικών περιοχών της μεμβράνης
3. Σηματοδότηση. Ρυθμίζουν κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση

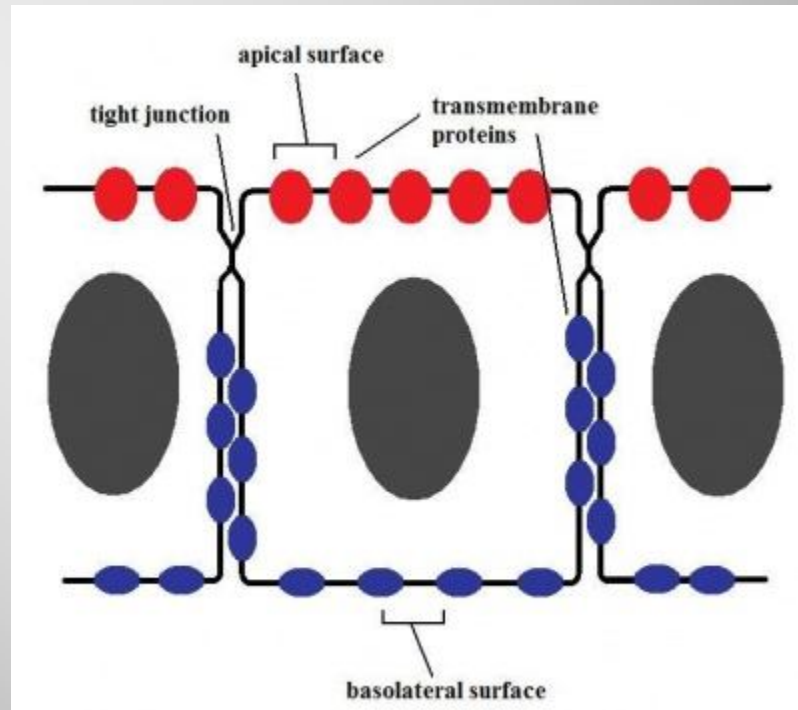


Table 1 Selected claudin isoforms of known function

Claudin isoforms	Localization in the kidney [63]	Permeability properties	Phenotypes of knockout/transgenic mouse model	Biological role in human disease
Claudin-1	Bowman's capsule	Cation barrier [64]	Impaired epidermal barrier leading to dehydration and death [68]	HCV entry into hepatocyte [66, 67]
Claudin-2	Proximal tubule and early thin descending limb	Cation selective pore [21]	Impaired proximal tubule Na reabsorption [18]	Upregulated in inflammatory bowel disease [68]
Claudin-3	Thin ascending limb to collecting duct	Unknown		Pro-neoplastic in many malignancies [69]
Claudin-4	Thin ascending limb and collecting duct	Cation barrier [72] and anion selective pore [73]		Receptor for <i>Clostridium perfringens</i> enterotoxin [70, 71]
Claudin-5	N/A	Unknown	Normal development and morphology of blood vessel, no cerebral bleeding or edema. Loosen blood-brain barrier [74]	Maintains integrity of endothelial blood-brain barrier [75]
Claudin-6	Glomerulus, proximal tubule, thick ascending limb, distal tubule, collecting duct	Unknown		HCV entry into hepatocyte [66, 67]
Claudin-7	Distal thin descending limb, macular densa, distal tubule, collecting duct	Anion barrier [55]	Renal NaCl wasting, chronic dehydration, secondary hyperaldosteronism and growth retardation [57]	
Claudin-8	Distal thin descending limb, distal tubule, collecting duct	Cation barrier [13]		
Claudin-10	From proximal tubule to collecting duct	Variable splicing, either Anion pore or cation pore [76]		
Claudin-11	Proximal tubule, thick ascending limb	Cation barrier [77]	Severe neurological and reproductive deficit [78]	CNS myelin and Sertoli cell tight junction [78]
Claudin-12	N/A	Unknown		Vitamin-D dependent intestinal Ca ²⁺ absorption [79]
Claudin-14	Collecting duct	Cation barrier [48]	Deafness [48]. Normal renal salt handling [49]	Mutated in autosomal recessive deafness [80]
Claudin-16	Thin ascending limb and thick ascending limb	Cation selective pore [39]	Chronic renal wasting of Mg and Ca, nephrocalcinosis [38]	Mutated in FHHNC [36, 37]
Claudin-19	Thin ascending limb and thick ascending limb	Cation barrier [15], anion barrier [39]	Chronic renal wasting of Mg and Ca, nephrocalcinosis [81]	Mutated in FHHNC with ocular involvement [36, 37]

Αποφρακτικές ζώνες και γενετικές ασθένειες νεφρών

-Οικογενής υπομαγνησισαιμία-FHHNC (CLDN16)
Υπομαγνησισαιμία υπερασβεστιουρία και νεφρολιθίαση-
αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος-Μειωμένη παρακυττάρια
επαναρρόφηση Mg και Ca στο ανιόν σκέλος της αγκύλης
του Henle

-Οικογενής υπομαγνησισαιμία- FHHNC (CLDN19)
Υπομαγνησισαιμία υπερασβεστιουρία, νεφρολιθίαση και
οφθαλμικές διαταραχές-αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος.
Μειωμένη παρακυττάρια επαναρρόφηση Mg και Ca στο
ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle

Κροσσοί και γενετικές ασθένειες νεφρών

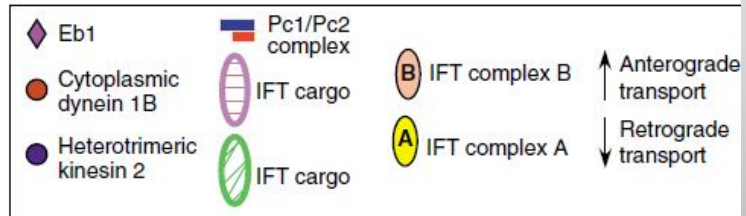
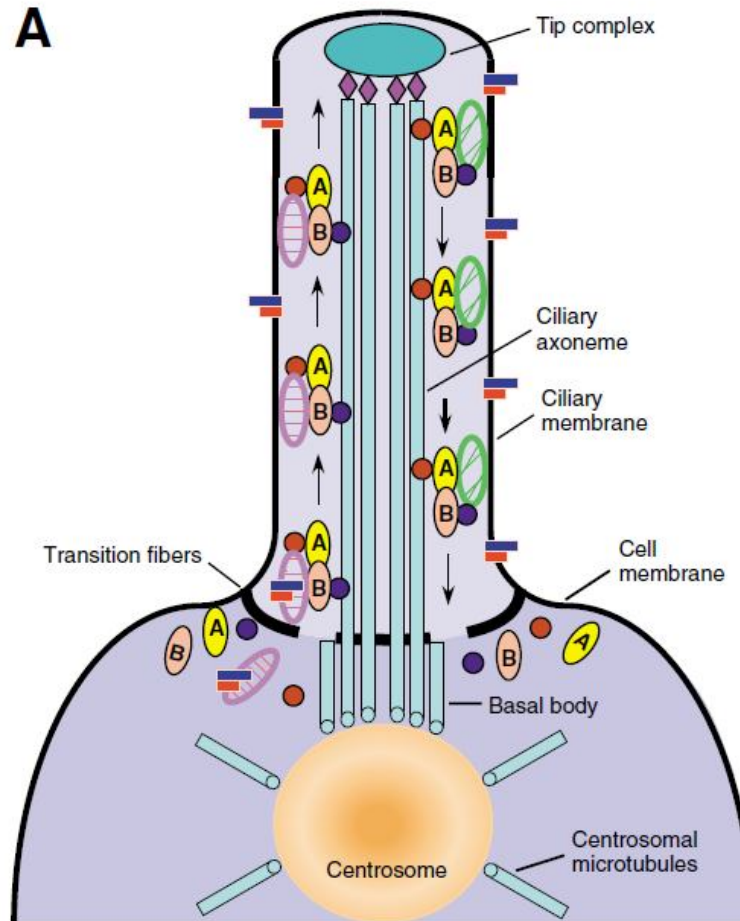
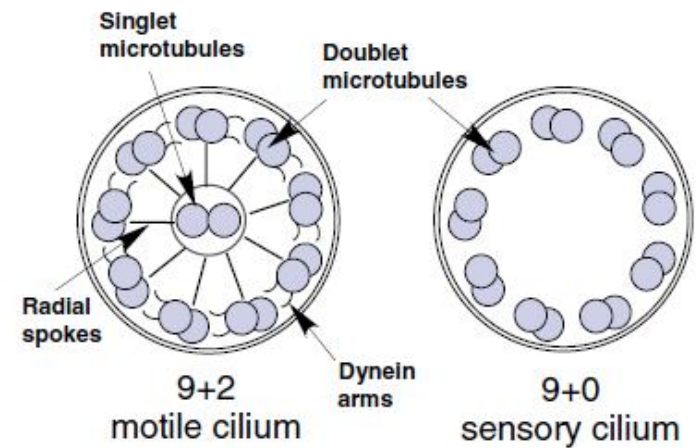
Γενετικές ασθένειες νεφρών που χαρακτηρίζονται από νεφρικές κύστες οφείλονται σε μεταλλάξεις πρωτεϊνών που εντοπίζονται στους κροσσούς

Πολυκυστική νόσος νεφρών

ADPKD (PKD1/polycystin 1 & PKD2 polycystin 2)

ARPKD (PKHD1/polyductin, fibrocystin)

Νεφρωνόφθιση (nephrocystin, inversin)

A**B**

Polycystic kidney diseases

<i>Pkd1</i> , polycystin 1	Cilia, basal bodies	Mechanosensitive and G protein-coupled receptor	ADPKD	Kidney, liver and pancreatic cysts
<i>Pkd2</i> , polycystin 2	Cilia	Mechanosensitive, nonselective cation channel permeable to Ca ²⁺	ADPKD	Kidney, liver and pancreatic cysts; situs inversus (M, Z)
<i>Pkhd1</i> , fibrocystin/polyductin	Cilia, basal body	Unknown; transmembrane protein	ARPKD	Kidney cysts, liver fibrosis
<i>Cys1</i> , cystin	Cilia, basal body	Unknown	Unknown	Kidney cysts, <i>cpk</i> mouse model of PKD
<i>Nphp1</i> , nephrocystin	Cilia, basal bodies, centrosomes	Unknown; interacts with focal adhesion signaling complex elements and nephroretinin	NPHP type I (juvenile)	Kidney cysts, liver fibrosis, retinal dysplasia
<i>Nphp2</i> , <i>Invs</i> (M), inversin	Cilia, basal bodies, centrosomes	Interacts with Apc2, N-cadherin calmodulin, nephrocystin, Dvl; functions in regulation of cell cycle and Wnt pathways	NPHP type II (infantile)	Kidney cysts, situs inversus
<i>Nphp3</i> , <i>Pcy</i> (M), nephrocystin 3	Cilia, basal bodies, photoreceptor connecting cilia	Unknown; interacts with nephrocystin	NPHP type III (adolescent)	Kidney cysts and fibrosis
<i>Nphp4</i> , nephroretinin	Cilia, basal bodies	Unknown; interacts with nephrocystin	NPHP type IV	Kidney cysts, retinitis pigmentosa
<i>Nphp5</i> / <i>Iqcb1i</i> , nephrocystin 5	Cilia, photoreceptor connecting cilium	Unknown; interacts with retinitis pigmentosa GTPase regulator and calmodulin	Senior-Loken syndrome	Kidney cysts, retinitis pigmentosa
<i>Nphp6</i> / <i>Cep290</i> , nephrocystin 6	Centrosomes, photoreceptor connecting cilium	Unknown; interacts with transcription factor Atf4	Joubert syndrome	Kidney cysts, retinitis pigmentosa, cerebellar vermis aplasia

ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease)

Η πιο συχνή κληρονομούμενη νεφρική νόσος 1/400-1000 γεννήσεις Μεταλλάξεις στα γονίδια της πολυκυστίνης 1 και 2 που εντοπίζονται στους κροσσούς. Διαταραχή στο ενδοκυττάριο ασβεστίο που εξαρτάται από την αίσθηση ροής υγρού από τους κροσσούς των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων. Νεφρικές κύστεις: Αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, διαταραχή διαφοροποίησης, απώλεια πολικότητας

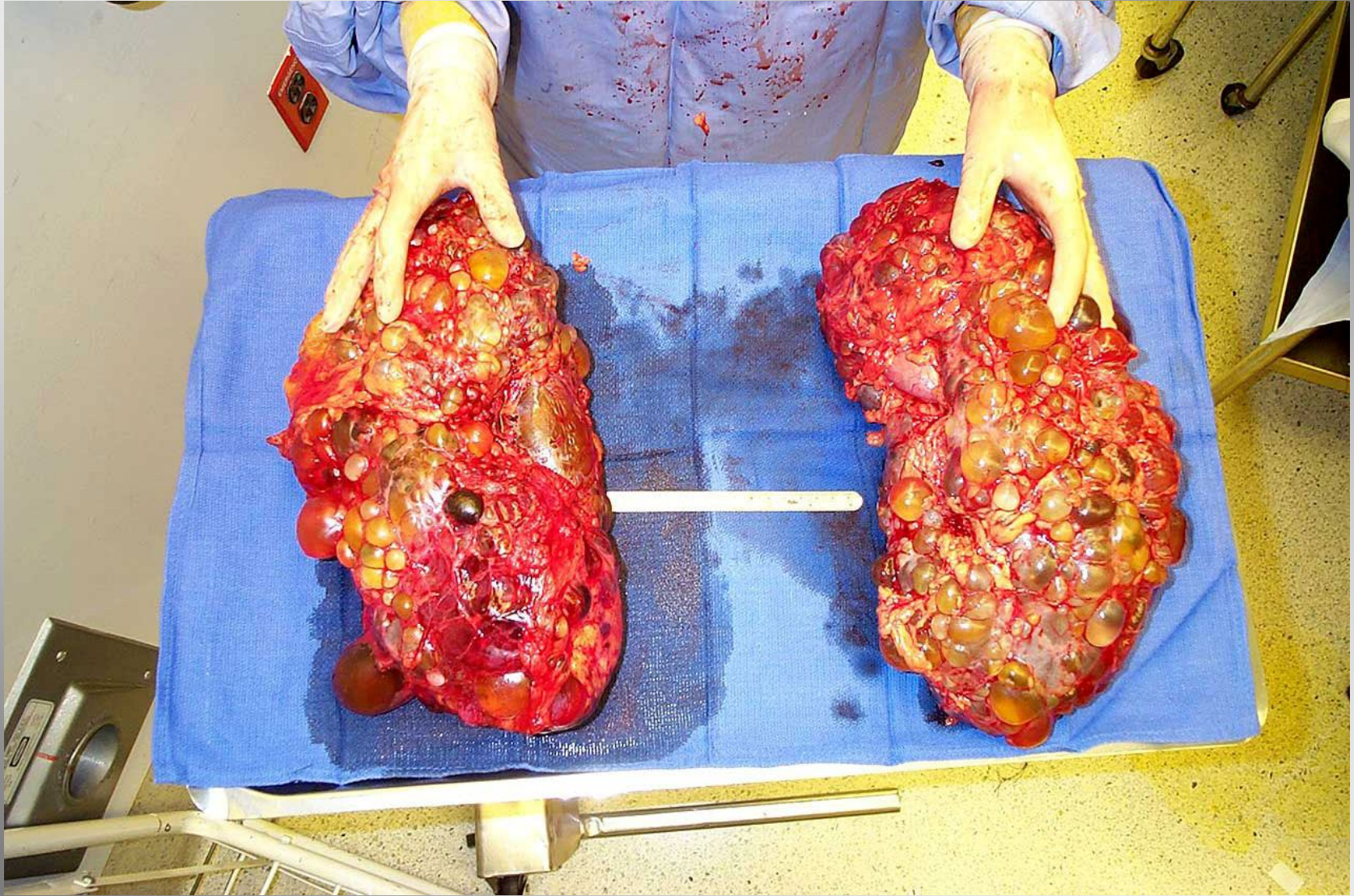
-Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου στο 50% μέχρι την ηλικία των 60 ετών

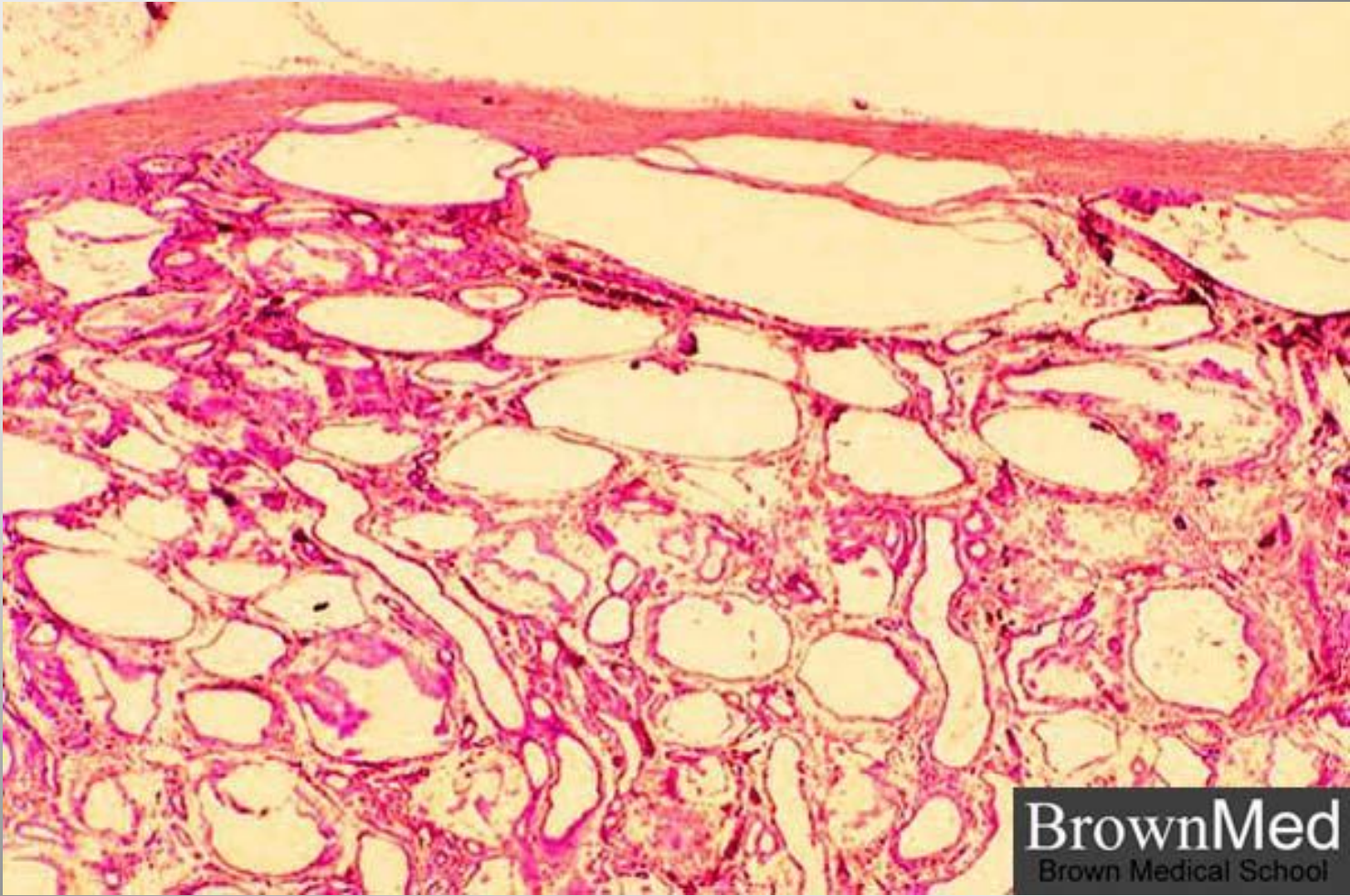
-Υπέρταση στην ηλικία 20-30 ετών στο 50% των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

-Εξωνεφρική συμπτωματολογία: Κύστεις ήπατος, παγκρέατος, σπερματοδόχων κύστεων, ανευρύσματα εγκεφαλικών αρτηριών

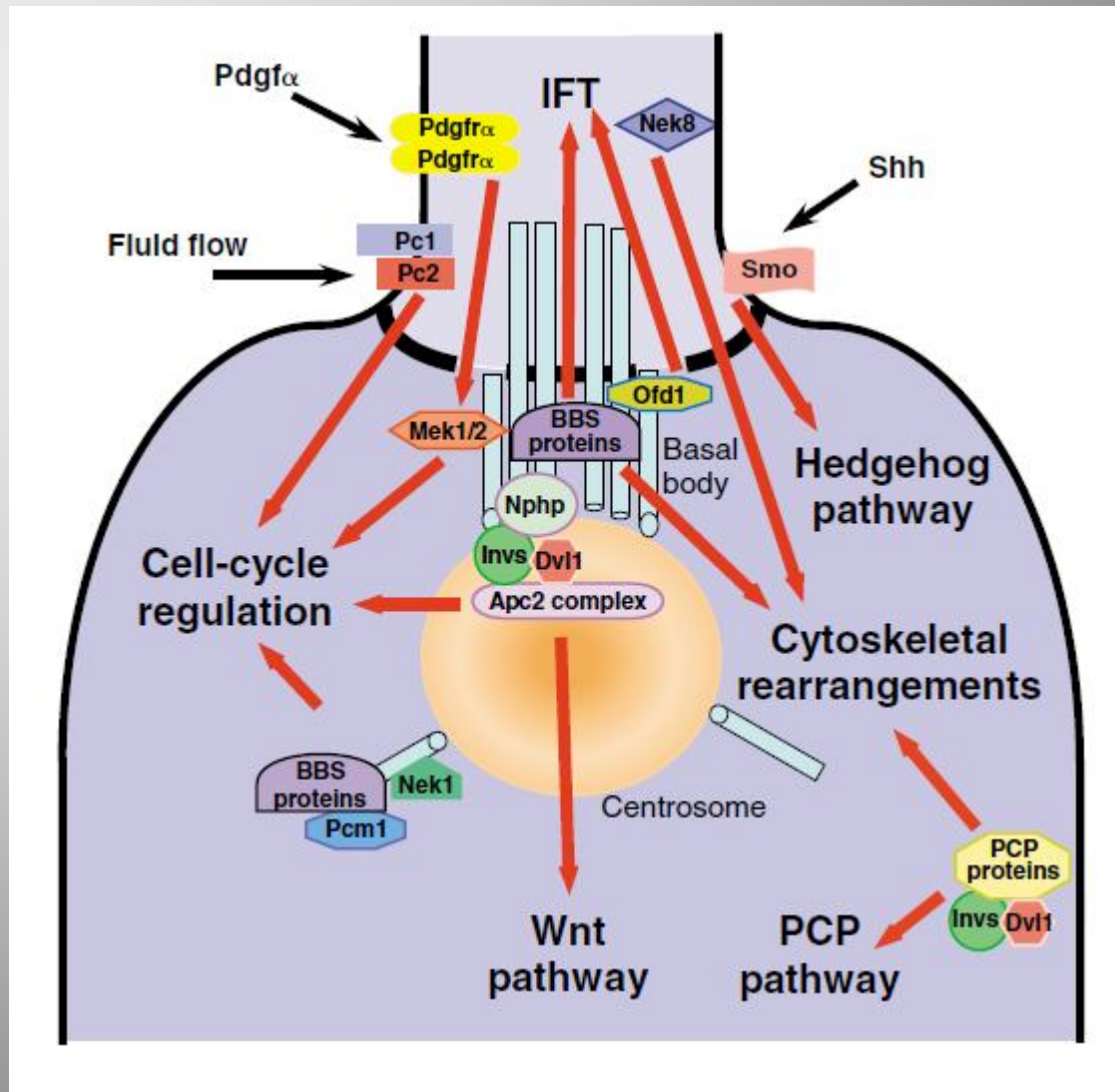
Διάγνωση συνήθως τυχαία που χρονικά ποικίλει από ενδομήτριο ζωή (μεγάλα κυστικά νεφρά σε υπέρηχο) είτε στην ενήλικη ζωή λόγω επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή υπέρτασης.





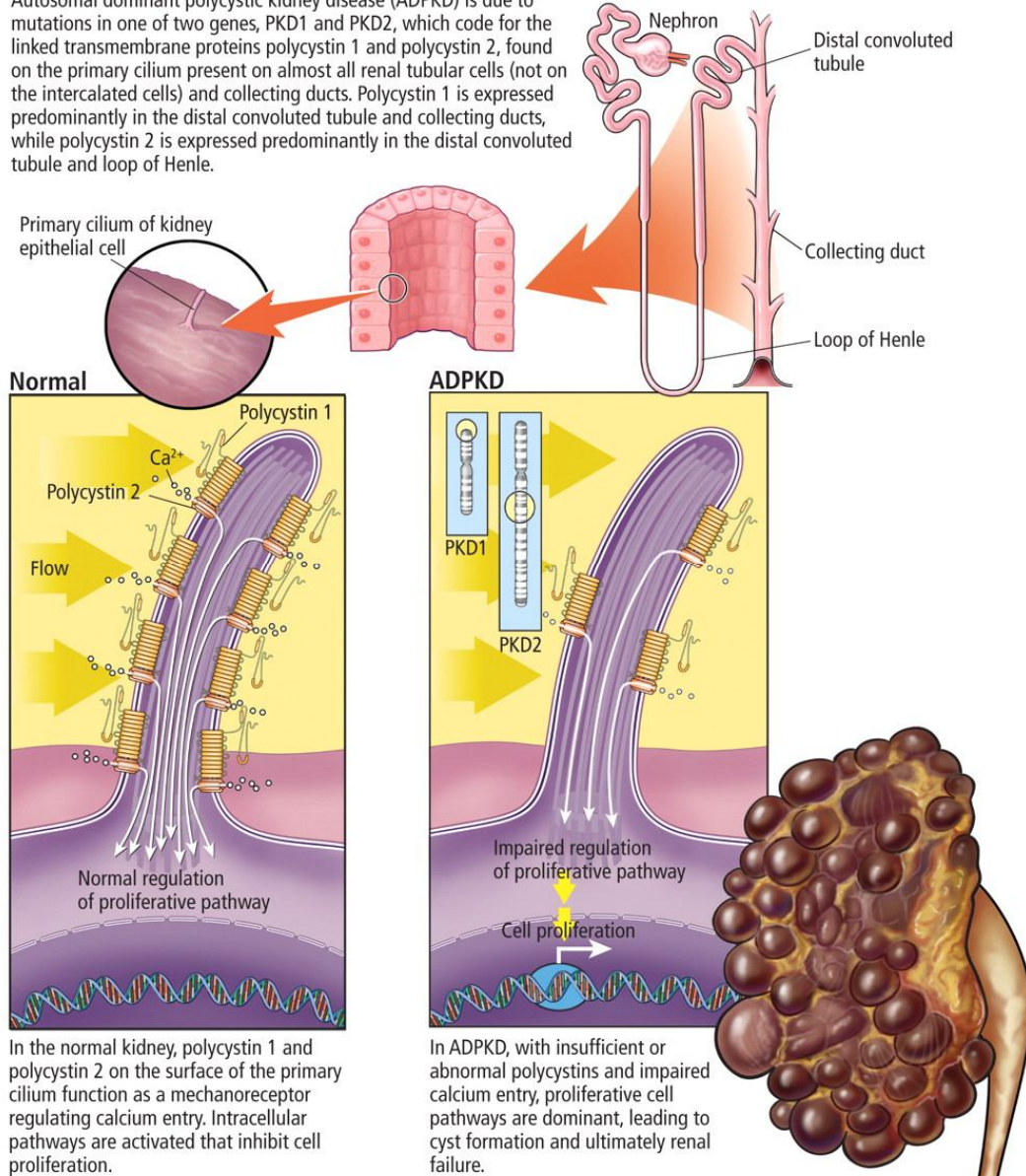


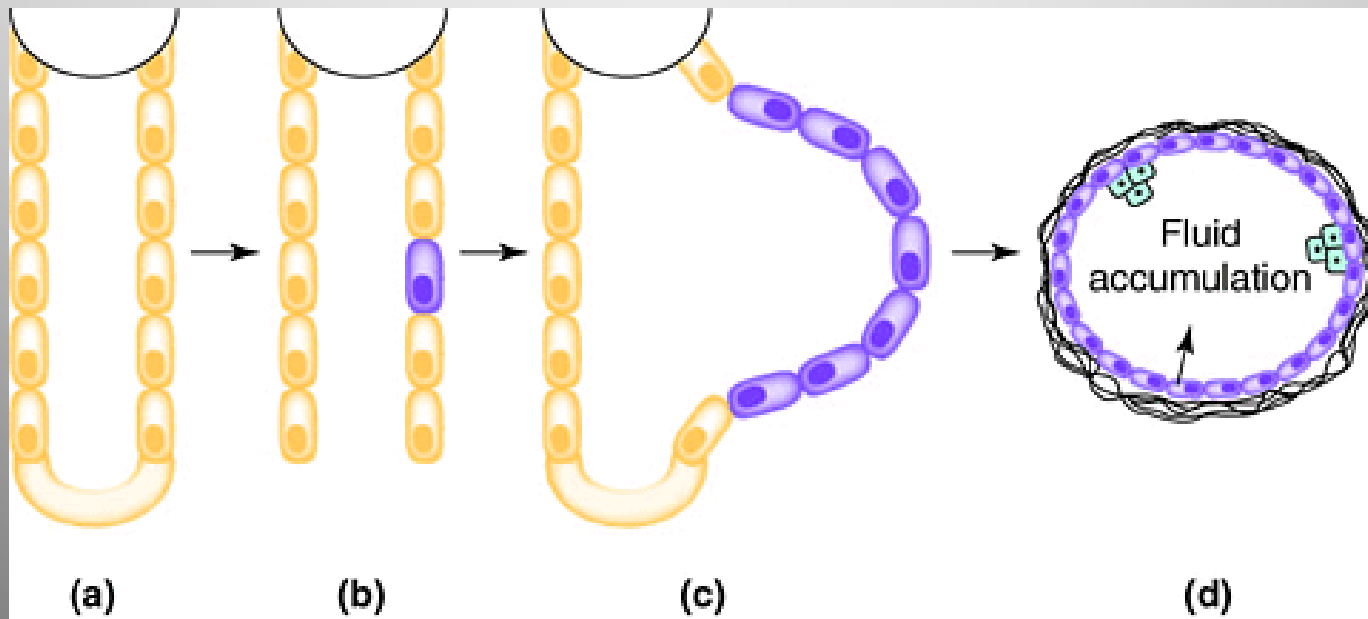
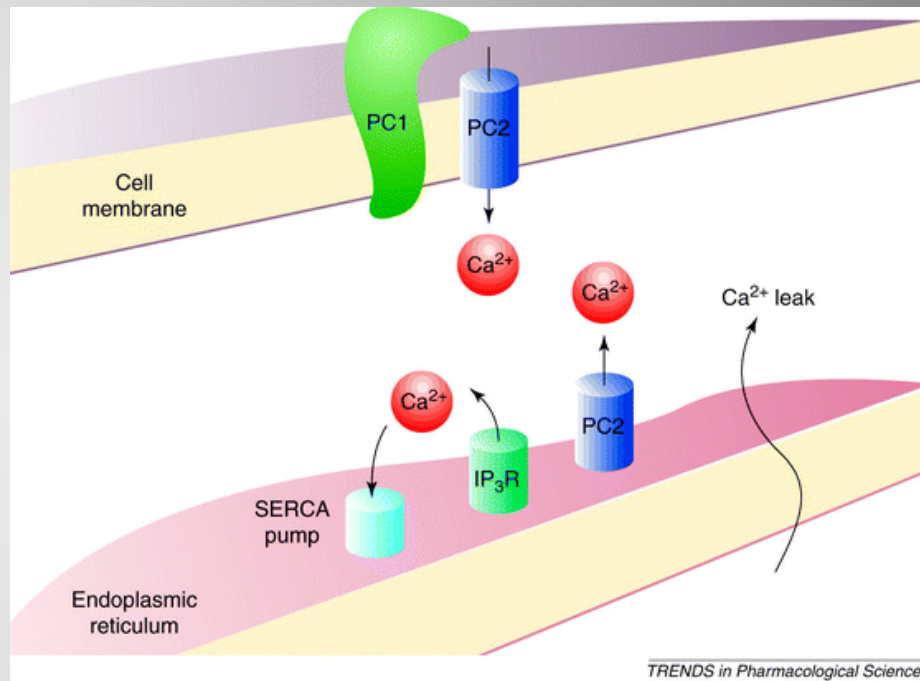
BrownMed
Brown Medical School



Polycystin and ADPKD

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is due to mutations in one of two genes, PKD1 and PKD2, which code for the linked transmembrane proteins polycystin 1 and polycystin 2, found on the primary cilium present on almost all renal tubular cells (not on the intercalated cells) and collecting ducts. Polycystin 1 is expressed predominantly in the distal convoluted tubule and collecting ducts, while polycystin 2 is expressed predominantly in the distal convoluted tubule and loop of Henle.





Ουρητήρες, ουροδόχος κύστη και ουρήθρα

Οι εκφορητικές οδοί έχουν κοινή δομή:

- Βλεννογόνος (Μεταβατικό επιθήλιο)
- Μυϊκός
- έξω χιτώνας (σε κάποιες θέσεις ορογόνας)

Μεταφορά και αποθήκευση ούρων (όχι τροποποίηση)

Μεταβατικό επιθήλιο

Επενδύει τις εκφορητικές οδούς από τους ελάσσονες κάλυκες έως το αρχικό τμήμα της ουρήθρας

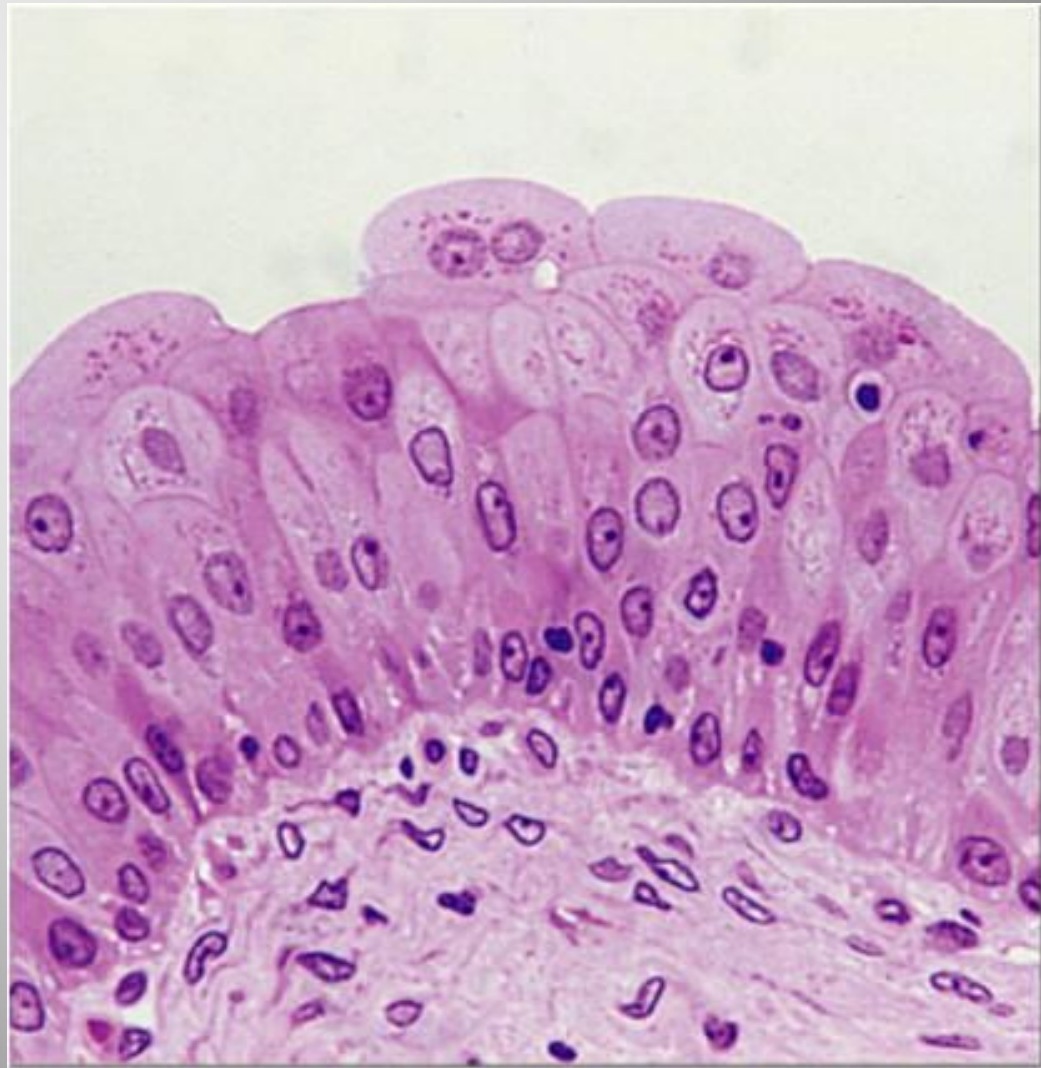
Είναι αδιαπέραστο σε νερό και άλατα

Πολύστιβο (2 στιβάδες σε ελάσσονες κάλυκες, 4-5 στιβάδες σε ουρητήρα, 6 στιβάδες σε άδεια ουροδόχο κύστη-3 στιβάδες σε γεμάτη κύστη).

Επιφανειακά κύτταρα (ομπρέλα)-ενδιάμεσα κύτταρα- και βασικά κύτταρα

Ικανότητα να προσαρμόζεται σε αλλαγές του όγκου των ούρων-επιφανειακά κύτταρα (κύτταρα ομπρέλα) αποπλατώνονται και «ξεδιπλώνουν» για να προσαρμοστούν στην διάταση-αυξημένη επιφάνεια

Λειτουργία φραγμού -εμποδίζει την διάχυση ουσίων από ούρα στο αίμα και αντίστροφα



Transitional Epithelium

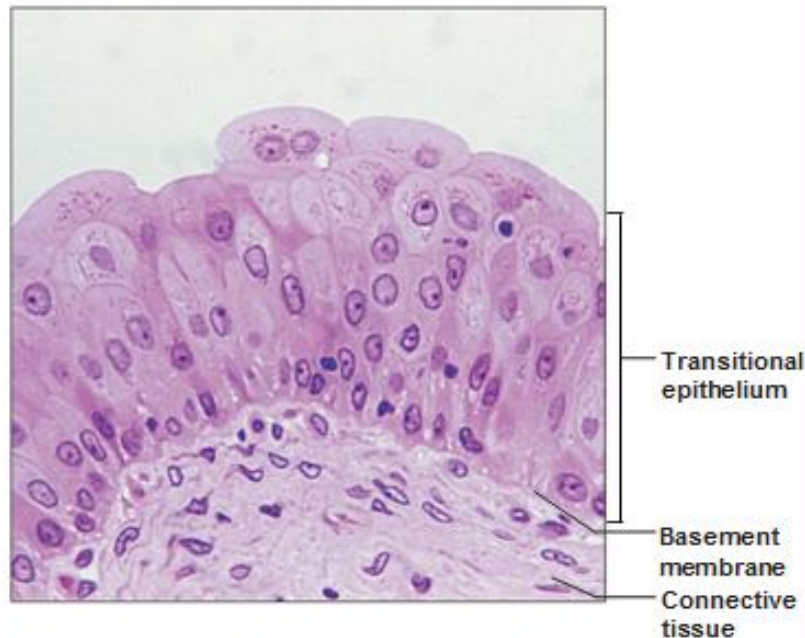
(h) Transitional epithelium

Description: Resembles both stratified squamous and stratified cuboidal; basal cells cuboidal or columnar; surface cells dome shaped or squamous-like, depending on degree of organ stretch.



Function: Stretches readily and permits distension of urinary organ by contained urine.

Location: Lines the ureters, bladder, and part of the urethra.



Photomicrograph: Transitional epithelium lining the bladder, relaxed state (390 \times); note the bulbous, or rounded, appearance of the cells at the surface; these cells flatten and become elongated when the bladder is filled with urine.

Μεταβατικό επιθήλιο

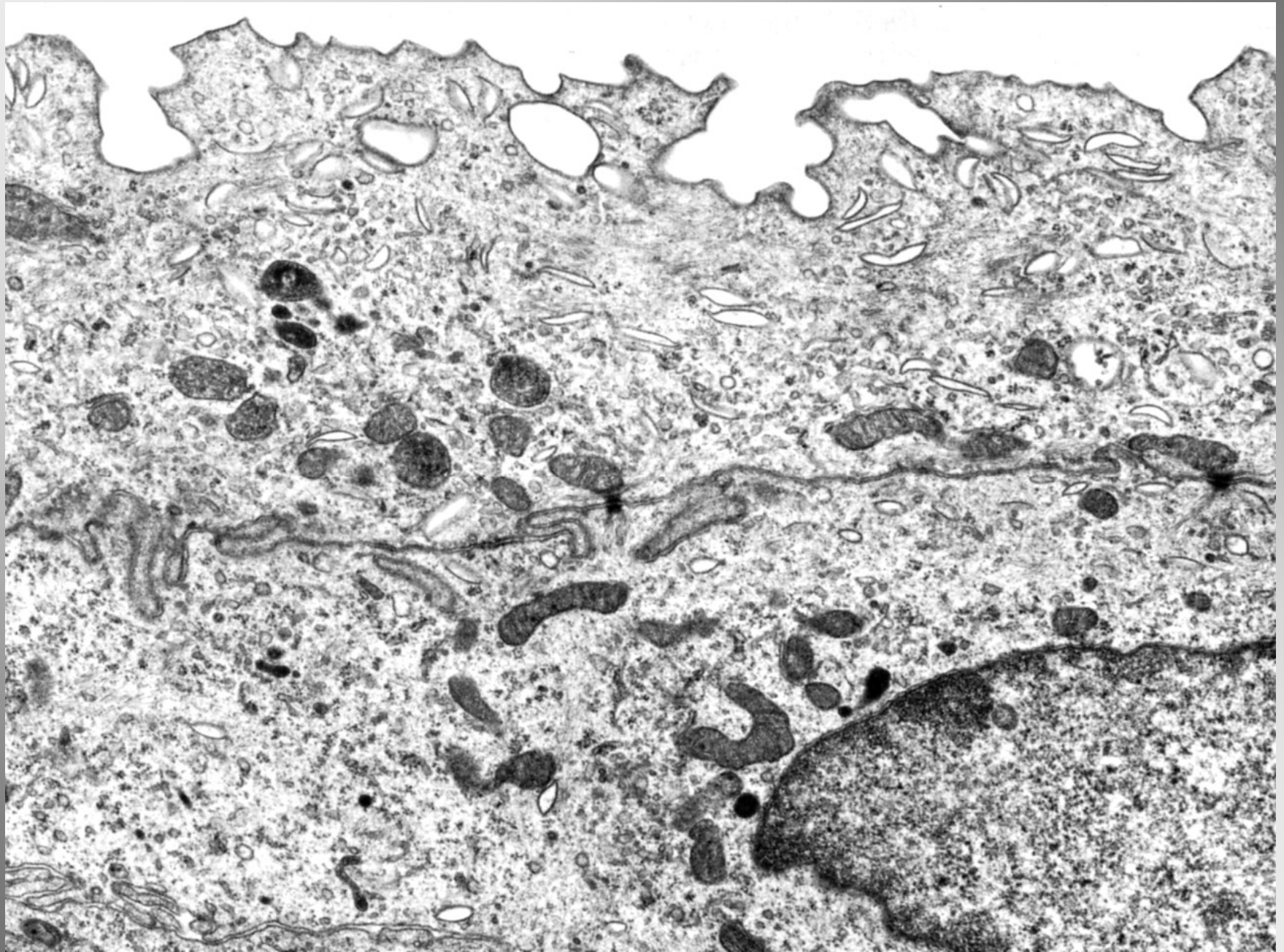
Κύτταρα ομπρέλα.

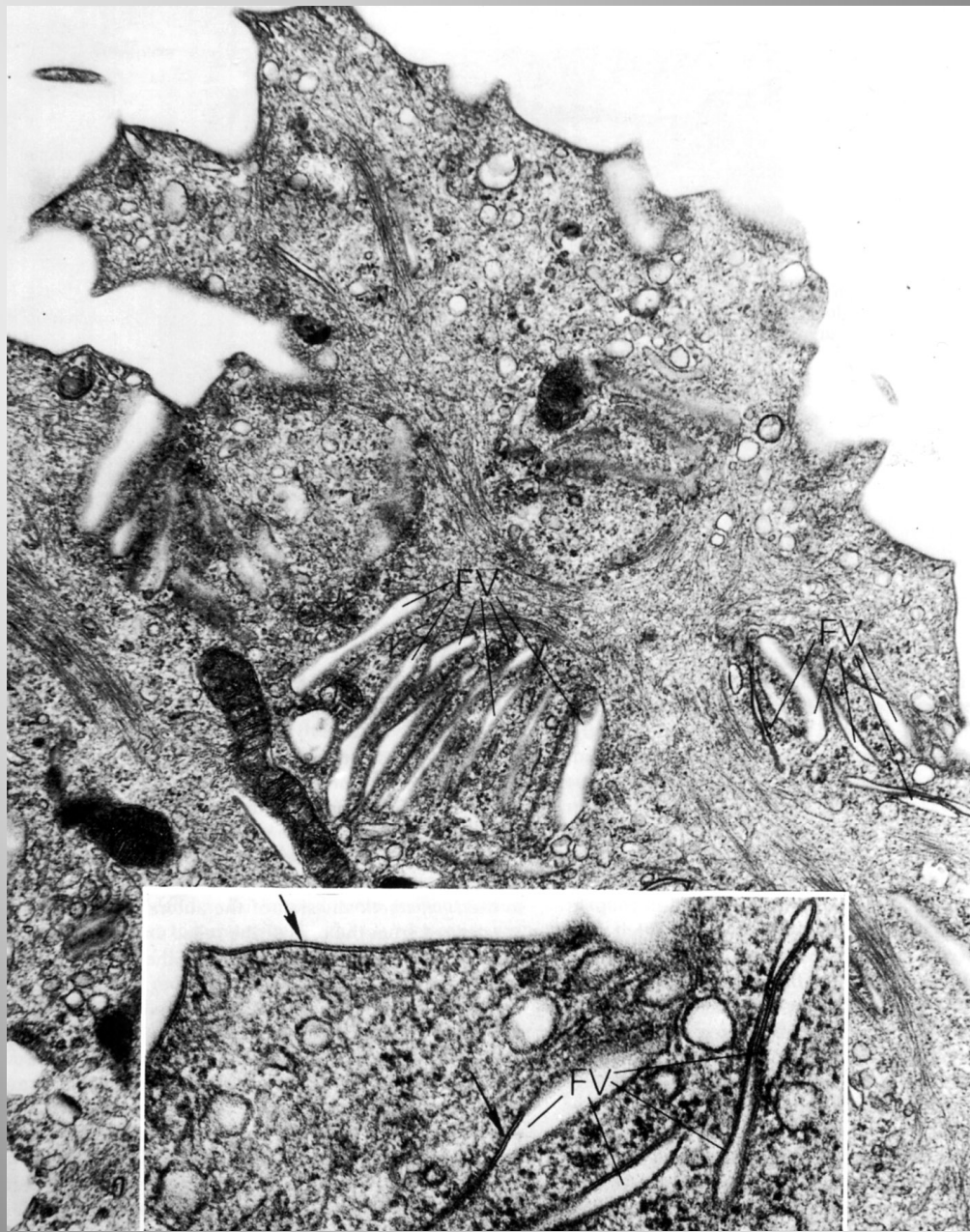
Λειτουργία διατάσιμου εκλεκτικού φραγμού

Μορφολογία που εξαρτάται από όγκο ούρων. Άδεια κύστη: θολωτά μεγάλα κυβοειδή κύτταρα που προβάλλουν στον αυλό, γεμάτη κύστη: πλακώδη

-Καλά ανεπτυγμένες αποφρακτικές ζώνες (λειτουργία φραγμού)

-Ικανότητα να προσαρμόζονται σε αλλαγές του όγκου των ούρων: ιδιαίτερη σύσταση της κορυφιαίας μεμβράνης με ικανότητα να αλλάζει την επιφάνεια της-αναδίπλωση με διαδικασίες ενδοκύτωσης-εξωκύττωσης. **Πλάκες** (περιοχές μεμβράνης μεγαλύτερου πάχους όπου εντοπίζεται πρωτεΐνη ουροπλακίνη) που σχετίζονται με νημάτια ακτίνης. **Κυστίδια** που όταν η κύστη διατείνεται ενσωματώνονται στην κορυφιαία μεμβράνη να αυξήσουν την επιφάνεια.





(a)



Empty bladder. The fusiform vesicles are located in the superficial epithelium



As urine collects, stretch forces increase intracellular cAMP levels in BECs triggering collapse of fusiform vesicles



Full bladder. Most of the fusiform vesicles have collapsed into the luminal wall