

# DEN FRISKA OCH SJUKA GLOMERULUSEN

I stället för handouts till Tryggves föreläsning 151103

## GLOMERULUSEN OCH DESS CELLER

### KAPILLÄRNYSTANET

Blodflödet, trycket och (därmed) GFR kan regleras genom kontraktion av efferenta och/eller afferenta arteriolen.

Högre tryck än andra kapillärer.

Permeablare än andra kapillärer.

Därför fastnar immunkomplex gärna här!

### JUXTAGLOMERULÄRA APPARATEN

Känner av flödet, Na-koncentrationen och osmolaliteten i distala tubuli.

Får afferenta arteriolen att kontraheras eller relaxeras.

Utsöndrar renin

### ENDOTELET

Består till 20% av hål (fenestreringar)

Klädd med en päls av proteoglykaner

Är en del av filtret

Bildar prostaglandin  $E_2$

Kan regenerera

### MESANGIALCELLERNA

Fungerar  $\approx$  som glatt muskulatur.

Kan påverka den filtrerande kapillärytan och därmed GFR

Kan producera cytokiner och prostaglandin  $E_2$

Förökar sig, kontraherar sig och bildar matrix vid inflammation

Har inget basalmembran mellan sig och endotelet

### EPITELET = PODOCYTERNA

Kramar om kapillärnystanet, står emot dess tryck och bibehåller dess form.

Bildar basalmembran.

Är en del av filtret.

Bildar tillväxtfaktorer för endotelet och faktorer som håller det fenestrerat.

Kan inte regenerera eller öka sitt antal

### SJÄLVA FILTRET

Består av podocytutskott + slit diaphragm, basalmembranet, endotelet och glykokalyx

Basalmembranet 5 ggr tjockare än i andra kärlbäddar. Typ IV kollagen centralt

## GLOMERULUSENS FUNKTION

Behålla proteiner och celler men släppa ut resten

## MEKANISMER FÖR ATT UPPRÄTTHÅLLA GFR

Eftersom däggdjur inte kan göra sig av med kväve på annat sätt måste filtret vara igång, oavsett hydrering.

Renin-Angiotensin-AldosteronSystemet, aktiveras via macula densa

Myogena reflexen, tubuloglomerular feedback

Sympaticus i n renalis

## IMMUNFÖRSVARET OCH DESS AKTÖRER

### ADAPTIVA IMMUNFÖRSVARET

Antigen tas upp av antigenpresenterande celler (APC) och visas upp för T-lymfocyter

T-lymfocyter aktiverar det humoral eller cellulära immunförsvaret

Extracellulära antigen – humoral försvaret; intracellulära antigen – cellulära försvaret

Humoral immunförsvaret: B-lymfocyter blir plasmaceller som bildar specifika antikroppar

Cellulära immunförsvaret: cytotoxiska celler (m fl) attackerar specifika celler

### OSPECIFIKA IMMUNFÖRSVARET (INNATE IMMUNITY)

Aktiveras av 1) diverse patogener, 2) vävnadsskada

Komplementsystemet och toll-like receptors (TLR) centrala aktörer

### TOLL-LIKE RECEPTORS (TLR)

Sitter på t ex glomerulära celler och cirkulerande celler i immunförsvaret

Känner igen, och aktiveras av, vävnadsskada, vissa patogener och aktiverat komplement

Orsakar cytokinfrisättning och aktivering av T- och B-lymfocyter

### KOMPLEMENTSYSTEMET

Tre spår: klassiska vägen, lektin/mannosvägen och alternativa vägen

Klassiska vägen aktiveras av t ex immunkomplex

Lektinvägen aktiveras av mannosrester

Alternativa vägen aktiveras av bakterier, bakterietoxiner, lipopolysackarider etc

Aktivering (alla tre vägar) orsakar bildandet av C5a och C5b-9 (membrane attack complex)

Slutresultatet är anafylaxi, inflammation, trombos och celldestruktion

### ANTIROPPAR, SPECIFIKA IMMUNOGLOBULINER

Bildas av plasmaceller (på order från T-lymfocyter)

Binder till ett specifikt antigen

Aktiverar komplement, lockar fram neutrofiler och förhindrar en del mikrober att fastna

### CYTOKINER

Finns av en massa sorter: interleukiner, kemokiner, interferoner, TNF, tillväxtfaktorer etc

Utsöndras av *bland annat* leukocyter

Aktiverar T- och B-lymfocyter

Lockar fagocyterande celler till platsen

Får celler (t ex mesangiet) att proliferera och/eller bilda matrix

Får celler att utsöndra skadliga substanser (fria syreradikaler, lysosymala enzym etc)

Aktiverar koagulationskaskaden

#### KOAGULATIONSKASKADEN

Aktiveras av aktiverade trombocyter eller tissue factor (TF)

Skadad vävnad blottar TF och fäster/aktiverar trombocyter

Makrofager och glomerulära celler kan också producera TF, fr a vid inflammation

Koagulationskaskadens slutmål: lösligt fibrinogen blir olösligt fibrin

#### PROSTAGLANDINER

Hör till eikosaniderna, tillsammans med tromboxan, leukotriener och lipoxiner

Lokala aktörer: påverkar bara celler i närheten

Prostaglandin E<sub>2</sub> mest relevant för glomerulusen

Produceras av fr a mesangiecellerna och kärlendotelet

Verkar vasodilaterande och behövs för att upprätthålla den renala cirkulationen

Det är därför som NSAID kan vara farligt för njurarna!

Verkar antiinflammatoriskt

Hämmer trombocyttaggregationen

Endotelskada ger minskad PGE<sub>2</sub>-produktion ger glomerulär skada (onda cirklar)

#### FRIA SYRERADIKALER

Syre med ensam oparad elektron i ytterbanan

Frisätts av fr a makrofager och (fr a) neutrofiler

Orsakar vävnadsskada, cellproliferation, matrixökning

Orsakar dessutom cytokinfrisättning och vaskulär permeabilitetsökning

#### KVÄVEMONOXID, NO

Frisätts av endotel och makrofager

Orsakar inflammation och vasodilatation

#### ANTIGENPRESENTERANDE CELLER (APC)

Tar in främmande antigen och presenterar dessa på sin yta,

tillsammans med rätt slags MHC (major histocompatibility complex)

Antigenet och MHC avläses sedan av T-lymfocyter

Fyra huvudtyper av APC:

Dendritiska celler, som finns på kroppens ytor mot omvärlden

Makrofager

Vissa B-lymfocyter

Vissa aktiverade epitelceller

Utgör första steget i det adaptiva immunförsvaret

#### T-LYMFOCYTER

Får information från antigenpresenterande celler

Skickar order (=cytokiner) till andra celler i immunförsvaret

Specialtyper av T-lymfocyter (det finns fler):

T-hjälparceller, aktiverar andra celler i immunförsvaret

T-suppressorceller, stänger av (bl a) andra T-lymfocyter

Cytotoxiska T-celler, dödar specifika celler på order från andra T-lymfocyter

MinnesT-celler, minns antigen i väntan på att de dyker upp igen

#### B-LYMFOCYTER

Aktiveras och blir plasmaceller på order av T-lymfocyterna eller blir minnesB-celler i stället

#### PLASMACELLER

Aktiverade B-lymfocyter  
Bildar antikroppar mot specifika antigen  
Aktiveras på order av T-lymfocyter

#### MONOCYTER

Kan aktiveras och bli makrofager  
Aktivering sker fr a via 3 vägar:  
    På order från T-lymfocyterna  
    Via toll-like receptors  
    På eget initiativ efter kontakt med döda celler eller mikrober

#### MAKROFAGER

Den aktiverade formen av monocyter  
Fagocyterar (=äter upp) mikrober  
Utsöndrar vävnadsskadande substanser: fria syreradikaler, NO etc  
Frisätter cytokiner

#### NEUTROFILA GRANULOCYTER

Lockas till platsen av cytokiner, komplement eller antikroppar  
Fagocyterar (=äter upp) mikrober  
Utsöndrar vävnadsskadande substanser: fria syreradikaler, lysosymala enzymer etc  
Frisätter cytokiner

### **GLOMERULÄRA SKADEMEKANISMER**

#### IMMUNKOMPLEXMEDIERAD SKADA

Antigen kan vara exogena eller endogena  
Exempel på exogena antigen: streptokocker, hepatit B, malaria  
Exempel på endogena antigen: SLE (kanske)  
Immunkomplexen fastnar i glomeruli pga av:  
    Högre tryck här än i andra kapillärer  
    Extra permeabelt filter  
    Kapillärväggen negativt laddad; imkompl positivt  
Detta leder till cytokinfrisättning, mesangieproliferation, vävnadsskada etc

- A) Överskott av Ig i förh t antigen  
    Ger scrosslinking ger stora immunkomplex  
    Lagras subendotelialt/mesangiellt
- B) Överskott av antigen i förh t Ig  
    Små, vattenlösliga imkompl  
    Lagras i BM eller subepitelialt
- C) Lika mkt antigen som Ig

Mkt crosslinking ger maximalt stora imkompl

Lagras subendotialt

Subepiteliala immunkomplex

inte i kontakt m cirkulationen! Därför inte mycket inflammation

podocytskada ger massiv proteinuri

PAD: immunofluorescens positiv membranöst

EX: SLE klass V, membranös GN

Mesangiella immunkomplex

Får mesangialcellerna att bli fler, bilda mer matrix och frisätta cytokiner

PAD: mesangieproliferation, matrixökning

Ex: aktiv IgA-nefrit

Subendoteliala immunkomplex

Ger (förstås) endotelskada

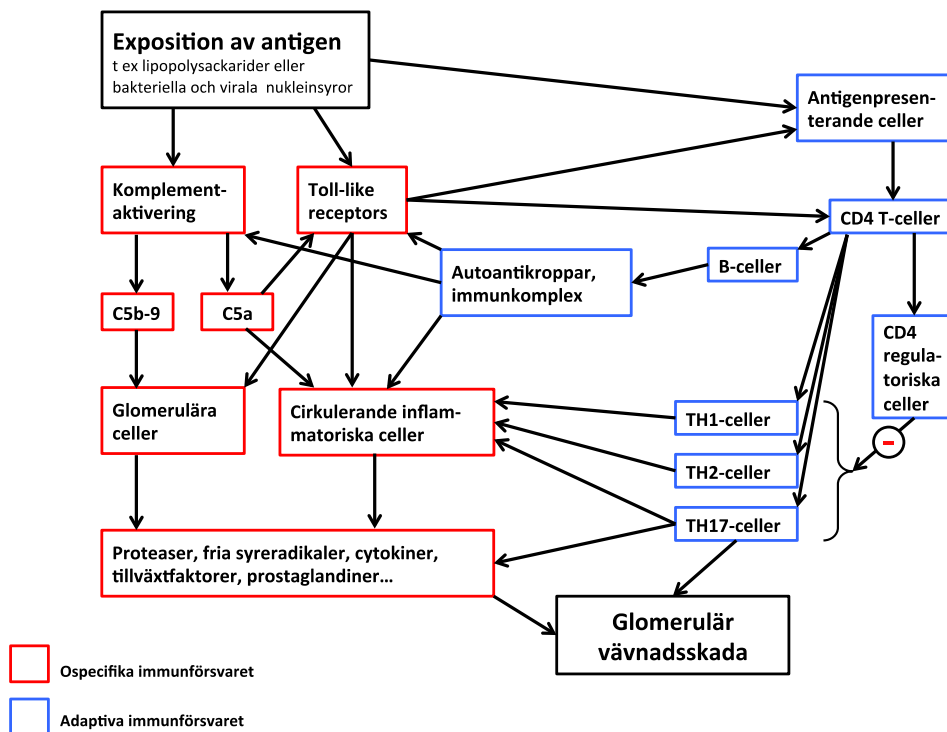
Aktiverar koagulationskaskaden (och komplement)

Väl åtkomligt för neutrofiler och andra cirkulerande immunologiska celler

PAD: exsudativt infiltrat, inflammatoriska celler

Exempel: MPGN typ I, APSGN, SLE klass IV

Immunkomplexen 1) aktiverar komplementsystemet, 2) lockar dit inflammatoriska celler, 3) får glomerulära celler att frisätta cytokiner, 4) aktiverar koagulationskaskaden etc etc



## GLOMERULÄRA SKADORS KONSEKVENSER

Glomerulusskadan ger proteinuri, hematuri, hypertension och sänkt filtration

### PROTEINURIN

Protein i primärurinen skadar podocyten. Podocyten lossar och kan inte ersättas.

Nakna kapillärpartier utan podocyter klibbar fast i Bowmans kapsel

Detta leder till FSGS

Proteinurin ger dessutom tubulointerstitiell fibros och hypertoni

Onda cirklar proteinuri – hypertoni – nefronförlust – fibros/skleros etc

### HYPERTONIN

Beror på renovaskulära mekanismer (RAAS, TGF) , fibros och ev njursikt

Ger förvärrad proteinuri/njursvikt

### HEMATURIN

Inte farlig! Bara en markör

### ÄRRBILDNING/FIBROS

Upprepad inflammation/cytokinfrisättning

Makrofager utsöndrar profibrotiska faktorer

Hypoxi ger oxidativ stress (fria syreradikaler)

*Myofibroblaster* uppstår t ex från mesangiecellerna, och bildar mer matrix