



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ”

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Νεφρωσικό Σύνδρομο και ο ρόλος των βιοδεικτών στην ενεργότητα της νόσου

Αλεξάνδρα Κουτσοβασίλη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

**Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπων**

**Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας**

**Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας**

Λάρισα, Ιανουάριος, 2025

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, η οποία εστιάζει στη διερεύνηση του ρόλου των βιοδεικτών στην ενεργότητα της νόσου του νεφρωσικού συνδρόμου. Από τη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε αναδείχθηκε η σημασία του ρόλου των βιοδεικτών στη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και τις θεραπευτικές επιλογές αλλά και το γεγονός ότι η έρευνα για τους βιοδείκτες του νεφρωσικού συνδρόμου απαιτεί σημαντική επέκταση και εμπλουτισμό, ωστόσο, έχει ήδη οδηγήσει σε σημαντικά ευρήματα και την ανάδειξη πολλών υποψήφιων δεικτών, οι οποίοι μπορούν να αξιοποιηθούν για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών αλλά και την καθοδήγηση των θεραπευτικών επιλογών, όταν επικυρωθούν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	6
1.1 ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ.....	6
1.1.1 Γενικά.....	6
1.1.2 Πρόνεφρος	8
1.1.3 Μεσόνεφρος.....	8
1.1.4 Μετάνεφρος	9
1.2.ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	10
1.2.1 Ανατομία- Φυσιολογία- Νεφρική Λειτουργία.....	10
1.2.2 Σπείραμα και Σπειραματική Διήθηση	15
1.2.3 Μηχανισμοί μεταφοράς των διηθούμενων ουσιών στο νεφρικό σωληνάριο. 18	
1.2.3.1.Σωληναριακή επαναρρόφιση	19
1.2.3.2.Σωληναριακή απέκκριση	20
1.2.4.Παθογένειες του σπειράματος	20
1.2.5.Ποδοκύτταρα	22
1.2.6.Μορφολογικές αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων.....	22

1.3.ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	23
1.3.1.Ορισμός.....	23
1.3.2.Σημεία και συμπτώματα	26
1.3.3.Αξιολόγηση.....	27
1.3.4.Θεραπεία και διαχείριση.....	29
1.3.5.Επιδημιολογία.....	30
1.3.6.Παθογένεια	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	37
1.Ο ρόλος των βιοδεικτών στην ενεργότητα της νόσου του νεφρωσικού συνδρόμου	37
1.1.Ορισμός της έννοιας βιοδείκτες.....	37
1.2.Σημαντικοί βιοδείκτες για το νεφρωσικό σύνδρομο.....	44
Συμπεράσματα	72
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	73

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<u>Εικόνα 1: Ανατομία νεφρών (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/t4nVxRN8J3taCNKH7)</u>	7
<u>Εικόνα 2: Λειτουργία νεφρών (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/YaGRwXgNpUsnMJBf6)</u>	12
<u>Εικόνα 3: Σπειραματική διήθηση (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/q5gdrXnYynVPoimy9)</u>	14
<u>Εικόνα 4: Σπειραματικές παθήσεις (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/dhxM9sHDKaDZW4e79)</u>	16
<u>Εικόνα 5: Μεβρανώδεις σπειραματονεφρίτιδα (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/VgciU6K5td1jFbZHA)</u>	19
<u>Εικόνα 6: Νεφρωσικό σύνδρομο (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/c6M1W8qXZ7DU3s6e6)</u>	25

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια σημαντική πρόκληση στη σύγχρονη νεφρολογία είναι η ταυτοποίηση βιοδεικτών που συνδέονται με ιστοπαθολογικά πρότυπα ή συγκεκριμένους παθογενετικούς μηχανισμούς, επιτρέποντας τη μη επεμβατική διάγνωση των αιτιών του νεφρωσικού συνδρόμου και τη δημιουργία προγνωστικών υποομάδων για κάθε τύπο νόσου, προβλέποντας έτσι την ανταπόκριση στη θεραπεία ή/και την υποτροπή.

Η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας των ασθενειών που σχετίζονται με το νεφρωσικό σύνδρομο, σε συνδυασμό με τη συνεχή βελτίωση και τυποποίηση των μεθοδολογιών πρωτεωμικής του πλάσματος και των ούρων, επέτρεψε την ταυτοποίηση μιας αυξανόμενης σειράς δυνητικά πλεονεκτικών μορίων για αυτούς τους στόχους (Segarra-Medrano et al., 2012).

Ο ρόλος των βιοδεικτών στην ιατρική έρευνα είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς μπορούν να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες και να βελτιώσει τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και τη θεραπεία των ασθενειών με ασφαλή και μη επεμβατικό τρόπο. Η διενεργηθείσα ανασκόπηση έχει ως στόχο της να αναδείξει την σύγχρονη έρευνα για το νεφρωσικό σύνδρομο, εστιάζοντας στην επικύρωση των προτεινόμενων βιοδεικτών για τη διάγνωση και την εξέλιξη της νόσου, προσδιορίζοντας τελικά τους πιο αξιόπιστους, οι οποίοι επηρεάζονται λιγότερο από συγχυτικούς παράγοντες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

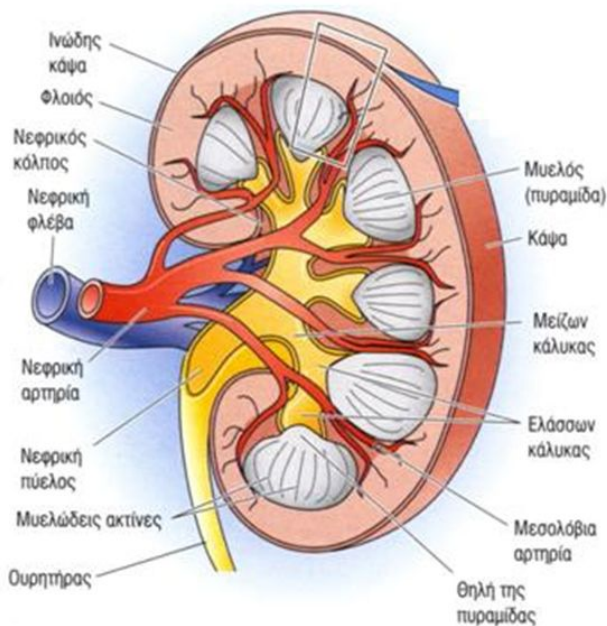
1.1.1 Γενικά

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στην διερεύνηση των μηχανισμών που ελέγχουν την ανάπτυξη του νεφρού. Με την βοήθεια της βιοτεχνολογίας κατέστη δυνατόν η περιγραφή και η ερμηνεία βασικών ανατομικών σχηματισμών (όπως πρόνεφρος, μεσόνεφρος και μετάνεφρος) ως αποτέλεσμα διαδικασιών που εκφράζονται από ειδικά γονίδια (Woolf et al. 1993; Woolf 1997). Είναι γνωστό ότι οι ανωμαλίες περί την διάπλαση ευθύνονται για ένα ευρύ φάσμα συγγενών νεφροπαθειών που προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα στα παιδιά και ενοχοποιούνται για ένα 30% περίπου των περιπτώσεων χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (XNA) (Risdon & Woolf 1998; Ehrich et al. 1992, Bard & Woolf 1992). Αν και ο στόχος είναι η κατανόηση της ανάπτυξης του ανθρώπινου νεφρού, οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε διάφορα είδη ποντικών με λεπτομερή περιγραφή των αποτελεσμάτων (Saxen 1987). Τα στάδια ανάπτυξης και διαφοροποίησης στα ποντίκια είναι όπως στον άνθρωπο ενώ διαφέρει το χρονοδιάγραμμα ανάπτυξης λόγω της διαφοράς στην διάρκεια της κύησης (40 εβδομάδες στον άνθρωπο, 20 ημέρες στον ποντικό). Επιπλέον, ο άνθρωπος μεσόνεφρος περιέχει σπειράματα και τριχοειδικές αγκύλες ενώ τα μεσονεφρικά σωληνάρια των ποντικών έχουν υποτυπώδεις σπειραματικούς θυσσάνους. Επίσης, ο αριθμός των νεφρώνων στον άνθρωπο είναι αρκετά μεγαλύτερος, περίπου 10 6η ενώ είναι αναλογικά μικρότερος στο ποντίκι.

Ο νεφρώνας, που περιλαμβάνει το νεφρικό σωματίο και το ουροφόρο σωληνάριο, είναι η μικρότερη ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού. Κάθε ανθρώπινος νεφρός διαθέτει περίπου ένα εκατομμύριο σπειράματα, με διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων. Το σωληναριακό τμήμα του νεφρώνα αρχίζει με

το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (πρώτης τάξης εσπειραμένο), το οποίο μεταπίπτει στο βρόχο του Henle, που περιλαμβάνει το λεπτό κατιόν άκρο του, το παχύ ανιόν άκρο του και καταλήγει στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (δεύτερης τάξης εσπειραμένο), καταλήγοντας στο συλλεκτικό πόρο. Πολυάριθμοι νεφρώνες συγκλίνουν σε ένα ενιαίο αθροιστικό σωληνάριο, ενώ πολλαπλά αθροιστικά σωληνάρια συνενώνονται και εκβάλλουν μέσω των νεφρικών θηλών στην πύελο (Douglas-Denton et al., 2006).

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΩΝ



Εικόνα 1: Ανατομία νεφρών (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/t4nVxRN8J3taCNKH7>)

Οι νεφρώνες ταξινομούνται σε φλοιώδεις νεφρώνες και σε εν τω βάθει μυελώδεις νεφρώνες με βάση το μήκος και τη θέση τους εντός του νεφρικού παρεγχύματος. Οι πρώτοι είναι βραχείς και τα σπειράματά τους βρίσκονται στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού, ενώ ο βρόχος του Henle σπάνια διεισδύει στον εξωτερικό μυελό. Οι εν τω βάθει μυελικοί νεφρώνες είναι επιμήκεις, με τα σπειράματά τους να βρίσκονται στο εσωτερικό τμήμα της φλοιώδους μοίρας, και ο βρόχος του Henle εκτείνεται

βαθιά μέσα στον μυελό, φθάνοντας δυνητικά μέχρι τις νεφρικές θηλές (Oxburgh, 2018).

Ο Potter έχει δώσει λεπτομερή περιγραφή της ανάπτυξης του νεφρού στον άνθρωπο και στις μελέτες του συγγραφέα αυτού στηρίζεται κυρίως η διαδικασία της νεφρογένεσης (Potter, 1972). Κατά την 3η εμβρυϊκή εβδομάδα, το μέσο βλαστικό δέρμα διαφοροποιείται σε τρεις μοίρες ,στην οπίσθια μοίρα (έσω), από την οποία παράγονται οι σωμίτες, την εξωτερική μοίρα (πλάγιο πέταλο) και την ενδιάμεση μοίρα. Η ενδιάμεση μοίρα που συνδέει προσωρινά την έσω με το πλάγιο πέταλο (κατα το αυχενικό και θωρακικό επίπεδο), διατίθεται σε τμήματα που λέγονται νεφροτόμια. Η ουραία μοίρα παραμένει αδιαίρετη και αποτελεί το νεφρογόνο βλάστημα. Η ενδιάμεση μοίρα καλείται νεφρογόνος ταινία και παράγει τρεις διαδοχικούς νεφρικούς σχηματισμούς με διαδοχικώς τελειότερη δομή. Τον πρόνεφρο, τον μεσόνεφρο καθώς και τον μετάνεφρο. Οι 3 εμβρυϊονικές μορφές νεφρών έχουν συγκεκριμένη σειρά εμφάνισης, τα 2 πρώτα υποστρέφουν νωρίς στην κύηση και η τρίτη μορφή μετατρέπεται σε μόνιμο νεφρό.

1.1.2 Πρόνεφρος

Αρχέγονων νεφρών που αναπτύσσεται και σε μερικά κατώτερα σπονδυλωτά. Στον άνθρωπο αναπτύσσονται την 21η ημέρα κρανιακά και υποστρέφουν την 24η ημέρα (τέταρτη εβδομάδα) της ανάπτυξης. Αποτελείται από υποτυπώδη σωληνάρια που αναφαίνονται από την κεφαλική μοίρα της νεφρογόνου ταινίας έως την ουραία μοίρα. Είναι μη λειτουργικά στον άνθρωπο . Αντικαθίστανται από ένα ζεύγος μεσονέφρων, οι οποίοι αναπτύσσονται στη θωρακική και οσφυϊκή χώρα.

1.1.3 Μεσόνεφρος

Διαθέτουν πλήρεις αν και εντελώς απλούς νεφρώνες. Στην αρχή της 4ης εβδομάδας αρχίζουν να αναπτύσσονται μέσα στους μεσονέφρους, τα νεφρικά σωληνάρια. Με κεφαλουραία αλληλοδιαδοχή σχηματίζονται περί τα 40 ζεύγη μεσονεφρικών

σωληναρίων τα οποία σταδιακά, από τα πλέον κεφαλικά κείμενα, υποστρέφουν. Περί το τέλος της 5ης εβδομάδας οι κεφαλικές περιοχές υφίστανται μαζική υποστροφή και παραμένουν μόνο περί τα 20 ζεύγη, τα οποία καταλαμβάνουν τα πρώτα οσφυϊκά επίπεδα. Τα μεσονεφρικά σωληνάρια διαφοροποιούνται σε εκκριτικές μονάδες, που μοιάζουν με συνοπτική εκδοχή ώριμου νεφρώνα που αποτελούνται από την κάψα του Bowman, το αγγειώδες σπείραμα (θύσανος τριχοειδών) και σχηματίζουν το νεφρικό σωματίο. Οι μεσονεφρικές εκκριτικές δομές είναι λειτουργικές από την 6η-10η εβδομάδα και παράγουν μικρές ποσότητες ούρων.

Διαθέτουν πλήρεις αν και εντελώς απλούς νεφρώνες που συνδέονται με εγγύς και άπω τύπου σωληνάρια που συνενώνονται και σχηματίζουν το μεσονεφρικό πόρο ή πόρο του Wolff. Αυτός αποτελεί συνέχεια του προνεφρικού πόρου. Μετά τη 10η εβδομάδα παύουν να λειτουργούν και υποστρέφουν. Στα θήλεα υποστρέφουν και οι μεσονεφρικοί πόροι, ενώ στα αρρενα οι μεσονεφρικοί πόροι παραμένουν και σχηματίζουν σημαντικά στοιχεία του γεννητικού τους συστήματος.

1.1.4 Μετάνεφρος

Ο μετάνεφρος είναι ο τελευταίος εμβρυϊκός νεφρός. Οι μόνιμοι νεφροί ή μετάνεφροι σχηματίζονται από το διάμεσο μεσόδερμα της ιερής χώρας υπό την επαγωγική επίδραση ενός ζεύγους νεοσχηματισμένων στοιχείων, που ονομάζονται ουρητηρικοί κάλυκες και εκβλαστάνουν από τα περιφερικά τμήματα των μεσονεφρικών πόρων περί την 28η μέρα. Κάθε ουρητηρική κάλυκα εισχωρεί σε ένα τμήμα της ιερής μοίρας του διάμεσου μεσοδέρματος, που ονομάζεται μετάνεφρικό βλάστημα. Η ουρητηρική κάλυκα διακλαδίζεται στις ληκύθους, πάνω στις οποίες επικάθονται συναθροίσεις κυττάρων του μετάνεφρικού βλαστήματος οι οποίες προσδίνουν στο μετάνεφρο λοβωτή όψη. Στην 6η εβδομάδα ο μετάνεφρος αποτελείται από 2 λοβούς, ενώ στην 16 εβδομάδα ο μετάνεφρος αποτελείται από 14-16 λοβούς. Οι ουρητήρες καθώς και το σύστημα των αθροιστικών σωληναρίων

σχηματίζονται από την ουρητηρική κάλυκα, ενώ οι νεφρόνες από το μετανεφρικό βλάστημα. Όπως και στο μεσόνεφρο, ο νεφρώνας του μετάνεφρου αποτελείται από την κάψα του Bowman και το αγγειώδες σπείραμα. Στο νεφρικό σωματίο, κατά την εξέλιξή του, το νεφρικό σωληνάριο-κυστίδιο, επιμηκύνεται και έτσι σχηματίζονται τα υπόλοιπα στοιχεία του νεφρώνα, δηλαδή το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το κατιόν και το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Από την διεύρυνση του ουρητηρικού κάλυκα και με αλληπάλληλες διχοτομήσεις σχηματίζονται πολλές γενεές κλάδων. Οι πρώτοι 6 κλάδοι δίνουν την πύελο και τους μείζονες κάλυκες και οι επόμενοι τους ελάσσονες κάλυκες, τους θηλαίους πόρους και τα αθροιστικά σωληνάρια. Η φλοιώδης μοίρα των νεφρών αποτελείται από τους νεφρόνες, ενώ η μυελώδης μοίρα αποτελείται από τα αθροιστικά σωληνάρια. Κάθε ελάσσων κάλυκας αποχετεύει μία ομάδα αθροιστικών σωληναρίων, που ονομάζεται νεφρική πυραμίδα. Τα εν λόγω αθροιστικά σωληνάρια συγκλίνουν για να σχηματίσουν τη νεφρική θηλή. Οι νεφροί που αρχικά βρίσκονται στην ιερή μοίρα, αρχίζουν να ανέρχονται στην οσφυϊκή μοίρα εκατέρωθεν της αορτής και κάτωθεν των επινεφριδίων μεταξύ 6ης - 9ης εβδομάδας.

1.2.ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.2.1 Ανατομία- Φυσιολογία- Νεφρική Λειτουργία

Οι νεφροί είναι δύο, ένας αριστερός και ένας δεξιός. Έχουν σχήμα κυανοειδές, βρίσκονται στα πλάγια της σπονδυλικής στήλης, στο ύψος των Θ12-Ο3 σπονδύλων και στηρίζονται στους μεγάλους ψοίτες μύες ,στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Έχουν μήκος 11-12 cm, πλάτος 6-7 cm και πάχος 3-4 cm. Το βάρος τους είναι περίπου 150-170 γραμμάρια. Στο ουροποιητικό σύστημα του ανθρώπου διακρίνουμε 2 οργανικές ενότητες: τα όργανα παραγωγής ούρων ,που είναι οι νεφροί και τα

όργανα παροχέτευσης των ούρων, που είναι οι νεφρικοί κάλυκες, η νεφρική πύελος ,οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα.

Ο όρος νεφρός παράγεται εκ του ρήματος νεώ που σημαίνει ανανεώνω και το ρήμα φρέω που σημαίνει εισάγω, αφήνω κάτι να εισέλθει. Αυτό ακριβώς το έργο επιτελούν οι νεφροί, επεξεργάζονται το πλάσμα του αίματος από το οποίο κατακρατούν διάφορες ουσίες και σε κάποιες περιπτώσεις προσθέτουν σε αυτό κάποιες άλλες. Οι νεφροί αποτελούν τα βασικά όργανα για την διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, χωρίς την οποία η ζωή θα είναι αδύνατη.

Συγκεκριμένα, οι νεφροί πραγματοποιούν τις ακόλουθες λειτουργίες:

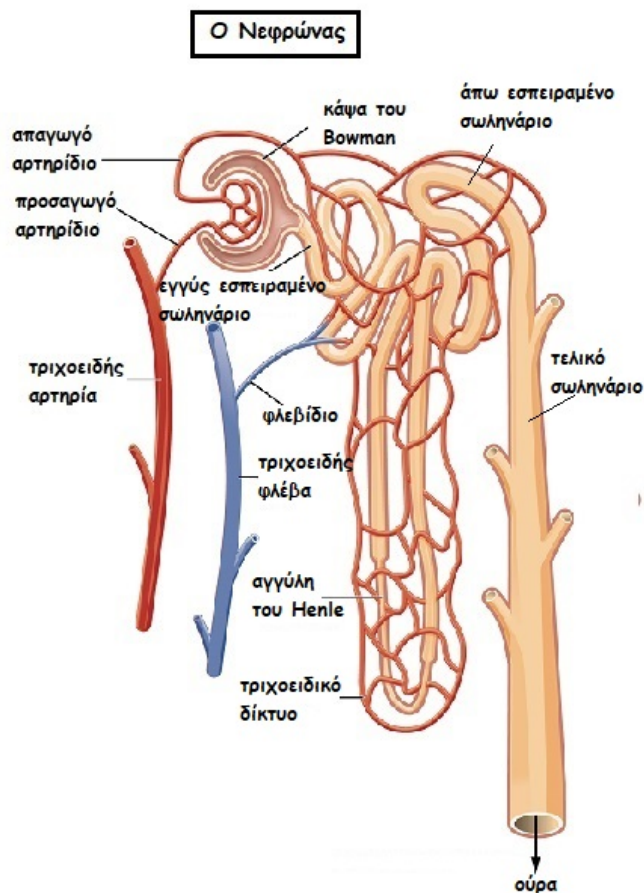
1. Αποβάλλουν με την μορφή ούρων, ό,τι είναι σε περίσσειμα, άχρηστο ή τοξικό για τον οργανισμό. Απαλλάσσουν συνεχώς τον οργανισμό από βλαβερές ουσίες που προέρχονται κατα κύριο λόγο από τον μεταβολισμό των λευκωμάτων της τροφής και των διαφόρων ιστών του σώματος. Κατακρατούν στο σώμα ακριβώς τόσο νερό, ώστε το ποσό που φθάνει στους ιστούς και στο αίμα να διατηρείται σταθερό σε φυσιολογικά επίπεδα.
2. Έχουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της συγκέντρωσης του ύδατος ,των ανόργανων ιόντων και του όγκου του εσωτερικού περιβάλλοντος του σώματος. Έτσι για παράδειγμα αν κάποιος αρχίσει να τρώει πολύ μεγάλη ποσότητα άλατος, οι νεφροί θα αυξήσουν την απέκκριση άλατος, έτσι ώστε να αντισταθμίσουν την υπερβολική λήψη. Στην αντίθετη περίπτωση, αν δεν υπάρχει μεγάλη ποσότητα αλατιού στο σώμα, τότε οι νεφροί θα απεκκρίνουν ελάχιστη απώλεια ή και σχεδόν καθόλου από αυτό.
3. Επιτυγχάνουν να διώχνουν είτε να κατακρατούν ανόργανα στοιχεία στο σώμα αλλά και οργανικές ουσίες με το φαινόμενο της ώσμωσης. Σε συνδυασμό με ενεργητική μεταφορά ιόντων, μέσα από μεμβράνες κυττάρων, διατηρούν την

πυκνότητα του υγρού των ιστών και την ωσμωτικότητάς τους στα φυσιολογικά επίπεδα.

4. Παράγουν όξινα, ουδέτερα ή αλκαλικά ούρα, ανάλογα με την περίπτωση, διατηρώντας την οξύτητα είτε την αλκαλικότητα του υγρού των ιστών, σε φυσιολογικά επίπεδα, ανεξάρτητα από την παραγωγή ή την απώλεια οξέων ή αλκαλίων στο σώμα.

5. Μπορούν να αποβάλλουν μέσω των ούρων εξωγενείς χημικές ουσίες όπως είναι τα φάρμακα και οι μεταβολίτες τους.

6. Εκτός από τα παραπάνω έχουν και ενδοκρινή ρόλο. Παράγουν την ορμόνη ερυθροποιητίνη χάριν στην οποία ελέγχουν με δραστικό μηχανισμό, το ρυθμό παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος στο μυελό των οστών. Είναι υπεύθυνοι για την τροποποίηση της βιταμίνης D, η οποία παράγεται στο δέρμα και μετατρέπεται σε ενεργή μορφή βιταμίνης στους νεφρούς. Επίσης με την παραγωγή διαφόρων ορμονών, ρενίνης, προσταγλαδινών ελέγχουν αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση, καθώς και την έκκριση διαφόρων ορμονών, που με την σειρά τους ρυθμίζουν την ισορροπία των ηλεκτρολυτών του σώματος (Σύστημα Ρενίνης -Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης).



Προσαρμογή από την εικόνα: OpenStax College, CC BY 3.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>, via Wikimedia Commons

Εικόνα 2: Λειτουργία νεφρών (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/YaGRwXgNpUsnMJBf6>)

Ο κάθε νεφρός αποτελείται από περισσότερο από ένα εκατομμύριο λειτουργικές μονάδες, που ονομάζονται νεφρώνες. Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από ένα αρχικό διηθητικό οργάνο το οποίο ονομάζεται νεφρικό σωματίο (Μαλπιγγειανό σωματίο) και ένα ουροφόρο σωληνάριο το οποίο αποτελεί φυσική προέκτασή του. Το τελευταίο αποτελείται από το:

α) εγγύς εσπειραμένο: πορεύεται σπειροειδώς και ελίσσεται γύρω από το νεφρικό σωματίο μέσα στη φλοιώδη μοίρα

β) την αγκύλη του Henle που αποτελεί συνέχεια του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Πορεύεται στη μυελώδη μοίρα και εμφανίζει ένα κατιόν και ένα ανιόν σκέλος

γ) το άπω εσπειραμένο: το οποίο συνεχίζει από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle έως το αθροιστικό σωληνάριο και πορεύεται στην φλοιώδη μοίρα. Βρίσκεται σε στενή επαφή με το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο όπου και σχηματίζει μια ελλειπτική πάχυνση, την πυκνή θηλή (macula densa)

δ) το αθροιστικό σωληνάριο: που αποτελεί το τελικό τμήμα του ουροφόρου σωληναρίου και παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό συμπύκνωσης- αραίωσης των ούρων.

Η παρασπειραματική συσκευή δεν αποτελεί ειδικό σχηματισμό αλλά μια περιοχή του νεφρού που περιβάλλεται από το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο και τα κύτταρα της πυκνής θηλής. Το προσαγωγό αρτηρίδιο, πριν εισέλθει στο στομαλπιγγειανό σωμάτιο, παρουσιάζει διεύρυνση του τοιχωματός του και στη περιοχή αυτή ανευρίσκονται τα κοκκιώδη μεσαγγειακά κύτταρα που εκκρίνουν ρενίνη. Τα νεφρικά σωμάτια έχουν διάμετρο 150-250μ και βρίσκονται στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού. Αποτελούνται από το αγγειακό τριχοειδικό πλέγμα που σχηματίζεται από το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο και το έλυτρο του Bowman. Το έλυτρο του Bowman εμφανίζει δύο πέταλα, το έσω και το έξω, τα οποία σχηματίζουν μια σχισμοειδή κοιλότητα (ουροφόρο κοιλότητα) που υποδέχεται το πρόουρο και επικοινωνεί με τον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου. Η κατασκευή του νεφρώνα είναι σύμφυτη με τη λειτουργική του αποστολή και είναι πολύπλοκη. Μέσα από τα αγγειακά σπειράματα περνούν περίπου 1700 λίτρα αίματος την ημέρα, από τα οποία το 20% του πλάσματος εισέρχεται στα σπειραματικά τριχοειδή και διηθείται στη καψική κοιλότητα. Δηλαδή παράγονται ανά 24 ώρες 180 περίπου λίτρα διηθήματος πλάσματος του αίματος. Στο διήθημα αυτό, περιέχονται όλα τα συστατικά του πλάσματος του αίματος, εκτός από τα

λευκώματα και τα λιπίδια. Το υπόλοιπο 80% του πλάσματος εγκαταλείπει τα σπειραματικά τριχοειδή μέσω των απαγωγών αρτηριδίων και εισέρχονται μέσα στα περισωληναριακά τριχοειδή. Κατά την διαδρομή του διήθηματος κατά μήκος των σωληναρίων πραγματοποιείται μια ενεργητική και εκλεκτική επαναρρόφηση όλων των χρήσιμων για τον οργανισμό ουσιών προς το αίμα, μαζί με την ανάλογη ποσότητα νερού, ενώ παραμένουν μέσα στο διήθημα και συμπυκνώνονται σε μεγάλο βαθμό όλες οι επιβλαβείς και περισσευούμενες ουσίες. Τελικά διοχετεύονται προς τη νεφρική πύελο 1 ως 1,5 λίτρα ούρων το 24ωρο μέσα στο οποίο περιέχονται όλες οι ουσίες που απαιτείται να αποβληθούν για την διατήρηση της ομοιόστασης.

1.2.2 Σπείραμα και Σπειραματική Διήθηση

Οι νεφροί φυσιολογικού ενήλικα δέχονται σε συνθήκες ηρεμίας 1200ml/min αίματος, δηλαδή 660ml/min πλάσματος. Από αυτό διηθούνται περίπου 125ml/min, που σημαίνει ότι το 19% από τον όγκο πλάσματος αποβάλλεται ως διήθημα και καλείται κλάσμα διήθησης το οποίο ορίζεται από τη σχέση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και την νεφρική ροή πλάσματος (RPF) (Brewer et al., 1991).



Εικόνα 3: Σπειραματική διήθηση (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/q5gdrXnYynVPoimy9>)

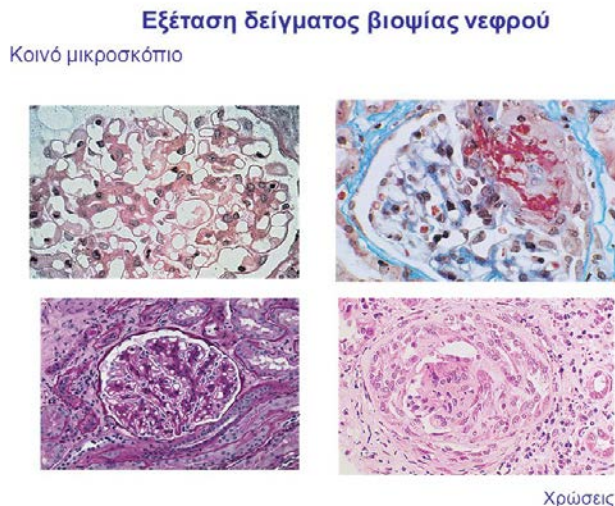
Το διήθημα είναι ελεύθερο πρωτεϊνών, περιέχει όλα τα κρυσταλλοειδή και έχει την ίδια ωσμωτικότητα με το πλάσμα. Για να συμβεί η υπερδιήθηση (ultrafiltration)

χρειάζεται ενέργεια για να επιτευχθεί η οσμωτική δύναμη που χωρίζει τις πρωτεΐνες από το πλάσμα (π) και η υδροστατική πίεση (ρ) για να υπερνικήσει την αντίσταση τριβής (Frictional Resistance) των μεμβρανών διήθησης. Επειδή στην υπερδιήθηση διαχωρίζονται αρχικά οι πρωτεΐνες, η οσμωτική δύναμη που χρειάζεται είναι μικρή και ισούται με την ογκωτική πίεση των πρωτεϊνών του πλάσματος στις πειραματικά τριχοειδή (P_g). Επίσης, μεγάλη σημασία έχει η υδροστατική πίεση που ισούται με την διαφορά ανάμεσα στην πίεση αίματος στα πειραματικά τριχοειδή (P_g) και την υφισταμένη πίεση στην κάψα του Bowmann και τα αθροιστικά σωληνάρια (P_i). Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει ότι ο ρυθμός πειραματικής διήθησης εξαρτάται από τη νεφρική ροή πλάσματος, την διαφορά της υδροστατικής πίεσης μεταξύ των πειραματικών τριχοειδών και του χώρου του Bowmann, την συστηματική κολλοεισοσμωτική πίεση καθώς και από τον συντελεστή πειραματικής υπέρδιήθησης (Badr και Ichikawa 1988) $GFR = k_g (P_g - P_i - P_g) = k_g \Delta p_f$ (k_g συντελεστής πειραματικής διήθησης και το Δp_f = δραστική διηθητική δύναμη).

Από παλαιότερες μελέτες (Thurau, 1964) παρατηρήθηκε γραμμική αύξηση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (GFR), όσο αυξάνεται η νεφρική αρτηριακή πίεση (Renal Arterial Pressure) από 20-90mmHg. Σε περαιτέρω αύξηση της πίεσης >90mmHg, ο ρυθμός πειραματικής διήθησης παραμένει σταθερός. Επίσης η νεφρική ροή πλάσματος αυξάνεται (RPF) αυξάνεται γραμμικά σε αύξηση της πίεσης >70mmHg. Σε αντίθεση με το GFR , η RPF αυξάνεται εάν η πίεση ξεπεράσει τα 190mmHg. Η διατήρηση σταθερού του ρυθμού πειραματικής διήθησης και της νεφρικής ροής πλάσματος στην αύξηση της μέσης αρτηριακής λέγεται Αυτορρύθμιση και αποδίδεται κυρίως στις μεταβολές των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων ανάλογα με την αρτηριακή πίεση του νεφρού (London et al., 1984).

Έτσι αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από αύξηση του τόνου των προσαγωγών αρτηριδίων και μείωση της υδροστατικής πίεσης των τριχοειδών με αποτέλεσμα να παραμένει σταθερός ο GFR (Arendshorst, 1979). Αντίθετα, η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από διαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων που προστατεύει από πτώση του GFR (Robertson et al. 1972). Μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της αυτορρυθμιστικής ικανότητας του νεφρού, όποτε ο GFR ελαττώνεται πλέον ανάλογα με την πτώση της αρτηριακής πίεσης και διακόπτεται όταν η μέση πίεση φθάσει τα 40-50mmHg. Στο μηχανισμό της νεφρικής αυτορρύθμισης συμμετέχει και το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης (Kon, Ichikawa & Harris, 1991) κυρίως σε συνθήκες υπόστασης. Στις καταστάσεις αυτές παραμένει αμετάβλητη η αυτορρύθμιση της RPF αλλά όχι και του GFR που αρχίζει να μειώνεται. Τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν ότι η αγγειοδιαστολή των προσαγωγών αρτηριδίων λόγω της χαμηλής παροχής αίματος, μπορεί να διατηρήσει την νεφρική ροή πλάσματος όχι όμως τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Yared & Yoshioka 1989).

Συνεπώς φαίνεται ότι η αύξηση της αγγειοτενσίνης II προστατεύει από την έκπτωση του GFR με την εκλεκτική ρύθμιση των απαγωγών αρτηριδίων, αυξάνοντας έτσι την υδροστατική των πίεση των τριχοειδών των σπειραμάτων (Hall et al.1981; Ito et al. 1993). Για την εξήγηση του μηχανισμού της αυτορρύθμισης προτάθηκαν δυο θεωρίες, η μυογενής και η μεταβολική. Στην μυογενή θεωρία (Gilmore et al.1980) οι λύες μυϊκές ίνες των αγγείων συσπώνται ή χαλαρώνουν σε απάντηση στην αύξηση και ελάττωση της ενδοαυλικής πίεσης ή τάσης του αγγειακού τοιχώματος. Τέλος στη μεταβολική θεωρία, οι αυξομειώσεις της αιματικής ροής μεταβάλλουν την ιστική τάση του οξυγόνου, του PH και την τοπική συγκέντρωση προϊόντων του μεταβολισμού που οδηγού στη συνέχεια σε μεταβολές της αντίστασης των αγγείων.



Εικόνα 4: Σπειραματικές παθήσεις (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/dhxm9sHDKaDZW4e79>)

1.2.3 Μηχανισμοί μεταφοράς των διηθούμενων ουσιών στο νεφρικό σωληνάριο.

Διακρίνονται κατα τον Chemney τρία είδη ενεργητικής μεταφοράς στο νεφρικό σωληνάριο. Τα πρωτογενή συστήματα όπου η ενέργεια μεταφοράς προέρχεται από την υδρόλυση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Με σημαντικότερο αντιπρόσωπο, την αντλία Na-K. Επίσης περιλαμβάνονται η H-ATPase και η Ca-ATPase. Στα δευτερογενή συστήματα ενεργητικής μεταφοράς, η μεταφορά νατρίου είναι συζευγμένη με ανταλλαγή ή συνμεταφορά άλλης ουσίας, όπως η ανταλλαγή Na-H, η συνμεταφορά Na-K-2Cl και η συνμεταφορά αμινοξέων, γλυκόζης και φωσφορικού άλατος. Τα τριτογενή συστήματα είναι συζευγμένα με τις διαδικασίες δευτερογενούς μεταφοράς. Παράδειγμα αποτελούν οι ανταλλαγές του Cl και Na-H.

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο έχει τρεις μοίρες (S1,S2,S3) με σημαντικές μορφολογικές και λειτουργικές διαφορές μεταξύ τους. Τα κύτταρα στο S1 τμήμα έχουν μεγαλύτερη παρουσία τριχοειδών και πτυχώσεων καθώς και άφθονα μιτοχόνδρια. Είναι το τμήμα του σωληναρίου με την μεγαλύτερη ικανότητα

μεταφοράς για τις περισσότερες ουσίες (NaCl, διττανθρακικά, γλυκόζη και φωσφορικού άλατος). Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο επιτελεί δυο σημαντικές λειτουργίες : επαναρροφά όλη σχεδόν την διηθούμενη γλυκόζη, τα αμινοξέα και τα φωσφορικά άλατα και επαναρροφά περίπου το 50-55% του νατρίου, του χλωρίου και του νερού.

1.2.3.1.Σωληναριακή επαναρρόφηση

Η επαναρρόφηση των ουσιών από το σωληνάριο των νεφρών πραγματοποιείται με τους ακόλουθους μηχανισμούς μεταφοράς: απλή διάχυση, απλή υποβοηθούμενη μεταφορά, δευτερογενής ενεργή μεταφορά, πρωτογενής ενεργή μεταφορά, ενδοκύττωση (Κουλουρίδης & Κουλουρίδης, 2014).

Ξεκινώντας από τον πρώτο μηχανισμό, την απλή διάχυση, αυτή προκαλείται από ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης, ανάλογα με τη λιποδιαλυτότητα της ουσίας. Ο δεύτερος μηχανισμός, η απλή υποβοηθούμενη μεταφορά, συνδέεται και καθορίζεται από ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης, απαιτώντας ωστόσο την συμμετοχή ειδικών μεμβρανικών πρωτεϊνών ή μεταφορέων. Ο δεύτερος αυτός μηχανισμός αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό σε σχέση με τα υδατοδιαλυτά μόρια, και διαθέτει τα κάτωθι χαρακτηριστικά: ειδικότητα, κορεσμός, συναγωνισμός (Ηλιόπουλος, 1983).

Ο τρίτος μηχανισμός ο οποίος αναφέρεται στη βιβλιογραφία είναι η δευτερογενής ενεργή μεταφορά: Δύο ή περισσότερα μόρια συνδέονται με ειδικούς πρωτεϊνικούς μεμβρανικούς υποδοχείς και μεταφέρονται δια της κυτταρικής μεμβράνης. Ο μηχανισμός αυτός αφορά μεταφορά μορίων ενάντια της κλίσης συγκέντρωσης, με την ενέργεια να προκύπτει από την αντίστροφη μεταφορά κάποιου άλλου μορίου (Randall Thomas, 2009).

Ακολούθως, ο τέταρτος μηχανισμός είναι η πρωτογενής ενεργή μεταφορά, η οποία αναφέρεται στη μεταφορά με συμμετοχή ειδικών μεμβρανικών πρωτεϊνών, με

χρήση της αντλίας ΑΤΡάσης. Όπως και ο δεύτερος μηχανισμός διαθέτει επίσης τα κάτωθι χαρακτηριστικά: ειδικότητα, κορεσμός, συναγωνισμός.

Τέλος, ο πέμπτος μηχανισμός, είναι η ενδοκύττωση και αποτελεί έναν εξαιρετικά σημαντικό μηχανισμό επαναρόφησης μεγαλομορίων. Η διαδικασία αυτή καταναλώνει ΑΤΡ λόγω της διάσπασης της κυτταρικής μεμβράνης (Smith, 1953).

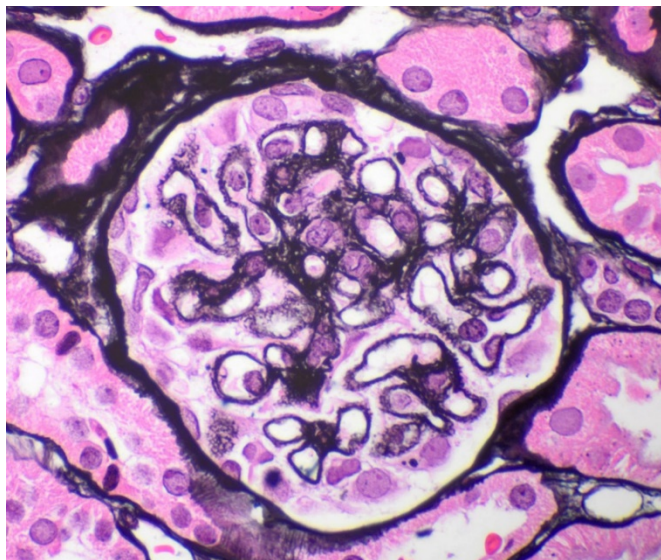
Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί έχουν ως στόχο τη μετακίνηση των επαναροφούμενων ουσιών από το σωληνάριο προς τα περισωληναριακά τριχοειδή μέσα από τη μέθοδο της απλής διάχυσης (Ηλιόπουλος, 1983).

1.2.3.2.Σωληναριακή απέκκριση

Η αρχική φάση της σωληναριακής επαναρόφησης είναι η απλή διάχυση χημικών ουσιών από τα περισωληναριακά τριχοειδή στο διάμεσο νεφρικό υγρό. Οι χημικές ουσίες εισέρχονται στα σωληναριακά κύτταρα είτε παρακυτταρικά μέσω στενών συνδέσεων είτε διακυτταρικά με ενεργό μεταφορά. Σε αντίθεση με τη σπειραματική διήθηση, η μεταφορά σε αυτό το πλαίσιο είναι μια διαδικασία ισορροπίας, επιτρέποντας την απέκκριση των συνδεδεμένων με πρωτεΐνες ενώσεων μέσω μη ειδικών μηχανισμών μεταφοράς για τα οργανικά ανιόντα και κατιόντα (Παπαδάκη & Ντουράκης, 2016).

1.2.4.Παθολογίες του σπειράματος

Οι σπειραματοπάθειες είναι νεφρικές παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν, τουλάχιστον στην αρχική τους φάση, αποκλειστικά το νεφρικό σπείραμα. Εν συνεχεία, φυσικά, λόγω της στενής ανατομικής και λειτουργικής διασύνδεσης μεταξύ των πολλών μερών του νεφρού, μπορεί να επηρεαστούν και άλλες δομές (νεφρικά σωληνάκια, διάμεσος ιστός και νεφρικές αρτηρίες) καθώς η νόσος εξελίσσεται (Couser, 1998).



Εικόνα 5: Μεβρανώδεις σπειραματονεφρίτιδα (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/VgciU6K5td1jFbZHA>)

Η σπειραματονεφρίτιδα, μπορεί να εκδηλωθεί μέσα από τα ακόλουθα σύνδρομα (Chadban & Atkins, 2005):

1. Οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο: εκδηλώνεται μέσω αιματουρίας, λευκωματουρίας, μείωση της σπειραματικής διήθησης, ολιγουρίας και οιδήματος (Sethi et al., 2022)
2. Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα: αποτελεί νεφριτιδικό σύνδρομο με προοδευτικώς εξελισσόμενη φύση και σταδιακή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας
3. Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα: αποτελεί πάθηση η οποία εξελίσσεται βραδέως και προοδευτικά με σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που εκδηλώνεται με αιματουρία και λευκωματουρία. Οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε διάστημα κάποιων ετών.
4. Ασυμπτωματική λευκωματουρία και/ή αιματουρία: μεμονωμένη λευκωματουρία, μη νεφρωσικού εύρους, που δεν συνοδεύεται από υπέρταση ή νεφρική ανεπάρκεια.

5. Νεφρωσικό σύνδρομο (Lamba et al., 2020).

1.2.5.Ποδοκύτταρα

Τα ποδοκύτταρα, επίσης γνωστά ως σπλαχνικά επιθηλιακά κύτταρα, είναι διαφοροποιημένα κύτταρα που επενδύουν την εξωτερική επιφάνεια των πειραματικών τριχοειδών αγγείων. Τα ποδοκύτταρα αποτελούν σημαντικό στοιχείο του μηχανισμού υπερδιήθησης, με εξελιγμένη κυτταρική δομή που περιλαμβάνει ένα κυτταρικό σώμα και προεκβολές που περιβάλλουν τα πειραματικά τριχοειδή (Reiser et al., 2016).

Τα ποδοκύτταρα διαθέτουν ένα κορυφαίο τμήμα (apical luminal domain) και ένα βασικό (basal albuminal podocyte) και αποτελούν κύτταρα υψηλής διαφοροποίησης τα οποία δεν έχουν τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού. Κατά συνέπεια, η κάθε βλάβη την οποία υφίστανται δεν αναπληρώνεται. Τα ποδοκύτταρα με τις χαρακτηριστικές προεκβολές τους διακρίνονται χάρη στην ύπαρξη εξειδικευμένων πρωτεϊνών οι οποίες με τη σειρά τους περιλαμβάνουν τη νεφρίνη, την ποδοκαλξίνη, την ποδοσίνη, την συναπτοποδίνη και την πρωτεΐνη GLEPP-1. Στην περίπτωση γειτνίασης των κυττάρων, οι προεκβολές τους συνδέονται και δημιουργούν μεταξύ τους ελικοειδείς σχισμές (σχισμές διήθησης ή διηθητικές σχισμές), οι οποίες γεφυρώνονται μέσω της διαφραγματικής σχισμής, που επιτρέπει τη διαρκή διόδο διηθήματος από το τριχοειδές προς τον ουροφόρο χώρο (Γκέλης, 2016).

1.2.6.Μορφολογικές αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων

Το σπλαχνικό επιθήλιο της κάψας του Bowman αποτελείται από έναν ξεχωριστό πληθυσμό κυττάρων που είναι γνωστά ως «ποδοκύτταρα». Από αυτά τα κύτταρα αναδύονται πρωτογενείς προεκβολές και πολυάριθμες μικρότερες προεκβολές που περιβάλλουν πλήρως τους υποκείμενους πειραματικούς τριχοειδικούς βρόχους (Greka & Mundel, 2012). Οι ποδίσκοι των ποδοκυττάρων διαπλέκονται μεταξύ

τους και διαχωρίζονται από σχισμές διήθησης, οι οποίες επιτρέπουν την κίνηση σημαντικού διηθήματος διαμέσου του πειραματικού τοιχώματος. Τα ποδοκύτταρα υφίστανται σημαντικές μορφολογικές μεταβολές ως αντίδραση στο νεφρωσικό σύνδρομο και σε ορισμένους τύπους οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, συμβάλλοντας ενδεχομένως στην παθογένεια αυτών των διαταραχών (Andrews, 1988). Μελέτες *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι η μείωση του συστατικού του σιαλικού οξέος ενός πυκνού ανιονικού επιφανειακού χιτώνα συμβάλλει σημαντικά στις μορφολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στα κύτταρα που πάσχουν από νεφρωσικό σύνδρομο (Asanuma & Mundel, 2003). Τα στοιχεία δείχνουν ότι τροποποιώντας τη μορφολογία των αποφύσεων, τα ποδοκύτταρα σε έναν υγιή νεφρό μπορούν να ρυθμίσουν την ποσότητα των πλήρως ανοικτών σχισμών διήθησης, ρυθμίζοντας έτσι ενεργά το ρυθμό εκροής ουσιών μέσω του πειραματικού φραγμού. Οι *in vitro* και *in vivo* έρευνες υποδεικνύουν ότι οι κυτταροπλασματικοί μικροσωληνίσκοι πιθανότατα δεν εμπλέκονται στις μεταβολές των ποδοκυτταρικών ποδίσκων, ωστόσο φαίνεται ότι είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της μορφολογικής ακεραιότητας των κυτταρικών σωμάτων των ποδοκυττάρων και των πρωτογενών ποδίσκων τους (Smoyer & Mundel, 1998). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, μορφολογικές μεταβολές παρουσιάζονται στα ποδοκύτταρα του πειράματος ως απόκριση στο νεφρωσικό σύνδρομο, σε διάφορους τύπους οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και σε δοκιμές *in vitro* (Andrews, 1988).

1.3.ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

1.3.1.Ορισμός

Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σημαντική πρωτεϊνουρία (που υπερβαίνει τα 40 mg/m² ανά ώρα), η οποία οδηγεί σε υποαλβουμιναιμία (κάτω από 30 g/L), συνοδευόμενη από υπερλιπιδαιμία και οίδημα. Η κατάσταση αυτή προκύπτει από την αυξημένη διαπερατότητα της

βασικής μεμβράνης του νεφρικού σπειράματος, η οποία είτε είναι πρωτοπαθής, είτε σχετίζεται με μια ειδική νεφρική νόσο, συγγενείς λοιμώξεις, διαβήτη, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, νεοπλασία ή συγκεκριμένους φαρμακολογικούς παράγοντες (Tapia & Bashir, 2017).

Η πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους χαρακτηρίζεται από την απέκκριση 3 ή περισσότερων γραμμαρίων πρωτεΐνης σε μια 24ωρη συλλογή ούρων ή την ανίχνευση 2 γραμμαρίων πρωτεΐνης ανά γραμμάριο κρεατινίνης στα ούρα σε ένα δείγμα ούρων. Η πρωτεϊνουρία μπορεί επίσης να προκύψει από άλλες συστηματικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της αμυλοείδωσης (Tapia & Bashir, 2023).

Η πάθηση μπορεί να επηρεάσει άτομα οποιασδήποτε ηλικιακής ομάδας. Στην πλειονότητα των παιδιών, η αρχική ένδειξη του νεφρωσικού συνδρόμου είναι το οίδημα του προσώπου. Οι ενήλικες παρουσιάζουν συνήθως εξαρτώμενο οίδημα. Το νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να επηρεάσει ενήλικες και παιδιά και των δύο φύλων. Πρόσθετα κοινά συμπτώματα είναι η κόπωση και η μειωμένη όρεξη (Tapia & Bashir, 2023).

Τα κύρια αίτια του νεφρωσικού συνδρόμου είναι οι ενδογενείς νεφρικές διαταραχές, όπως η μεμβρανώδης νεφροπάθεια και η εντοπισμένη σπειραματοσκλήρυνση. Τα δευτερογενή αίτια μπορεί να περιλαμβάνουν συστηματικές διαταραχές, όπως ο ερυθματώδης λύκος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αμυλοείδωση. Η συγγενής ή κληρονομική εστιακή σπειραματοσκλήρυνση μπορεί να προκύψει από γενετικές μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες των ποδοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της ποδοκίνης και της νεφρίνης (Tapia & Bashir, 2017).

Τα λοιμώδη νοσήματα, που επηρεάζουν ιδιαίτερα το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, αποτελούν εκλυτικό παράγοντα σε ποσοστό σχεδόν πενήντα τοις εκατό των περιπτώσεων, ενώ οι αλλεργικές αντιδράσεις αντιπροσωπεύουν το ένα τρίτο των περιπτώσεων- σπανιότερα, οι εκλυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν νυγμό

εντόμων ή εμβολιασμό. Επιπλέον, το νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να προκύψει από τη χρήση παράνομων ναρκωτικών ουσιών, όπως η ηρωίνη (Rood et al., 2019).

Οι δευτερογενείς αιτιολογίες του νεφρωσικού συνδρόμου περιλαμβάνουν ένα σημαντικό αριθμό παθήσεων, οι οποίες είναι οι ακόλουθες (Tapia & Bashir, 2017):

A. Σακχαρώδης διαβήτης

B. Ασθένειες/καταστάσεις που πλήττουν το ανοσοποιητικό σύστημα: ερυθματώδης λύκος, σπάνια νεανική πρωτοπαθής συστηματική αγγειίτιδα, νόσος Berger, οξεία μεταλοιμώδης νεφρίτιδα, σύνδρομο Goodpasture, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, τοξικότητα από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή άλατα χρυσού.

Γ. Λοιμώξεις: ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ιός της ηπατίτιδας B, ιός της ηπατίτιδας C, κυτταρομεγαλοϊός, παρβοϊός B19, προεκλαμψία, τοξοπλάσμωση, αμυλοείδωση και παραπρωτεϊναιμίες (Politano et al., 2020)

Η επικρατούσα αιτιολογία στις παιδιατρικές περιπτώσεις είναι η σπειραματονεφρίτιδα των ελαχίστων αλλοιώσεων. Μεταξύ των Καυκάσιων, το νεφρωσικό σύνδρομο αποδίδεται κυρίως σε μεμβρανώδη νεφροπάθεια, αλλά μεταξύ των ατόμων αφρικανικής καταγωγής, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση είναι η πιο συχνή αιτία του νεφρωσικού συνδρόμου (McCloskey & Maxwell, 2017).

Μια άλλη περίπτωση κατά την οποία μπορεί να εκδηλωθεί πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους είναι κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, όπου αποτελεί χαρακτηριστική ένδειξη προεκλαμψίας. Μπορεί είτε να ξεκινήσει de novo είτε να επιδεινωθεί από προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο.

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν νεφρωσικό σύνδρομο. Σπάνια, το νεφρωσικό σύνδρομο σχετίζεται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Η εμφάνιση μεμβρανώδους

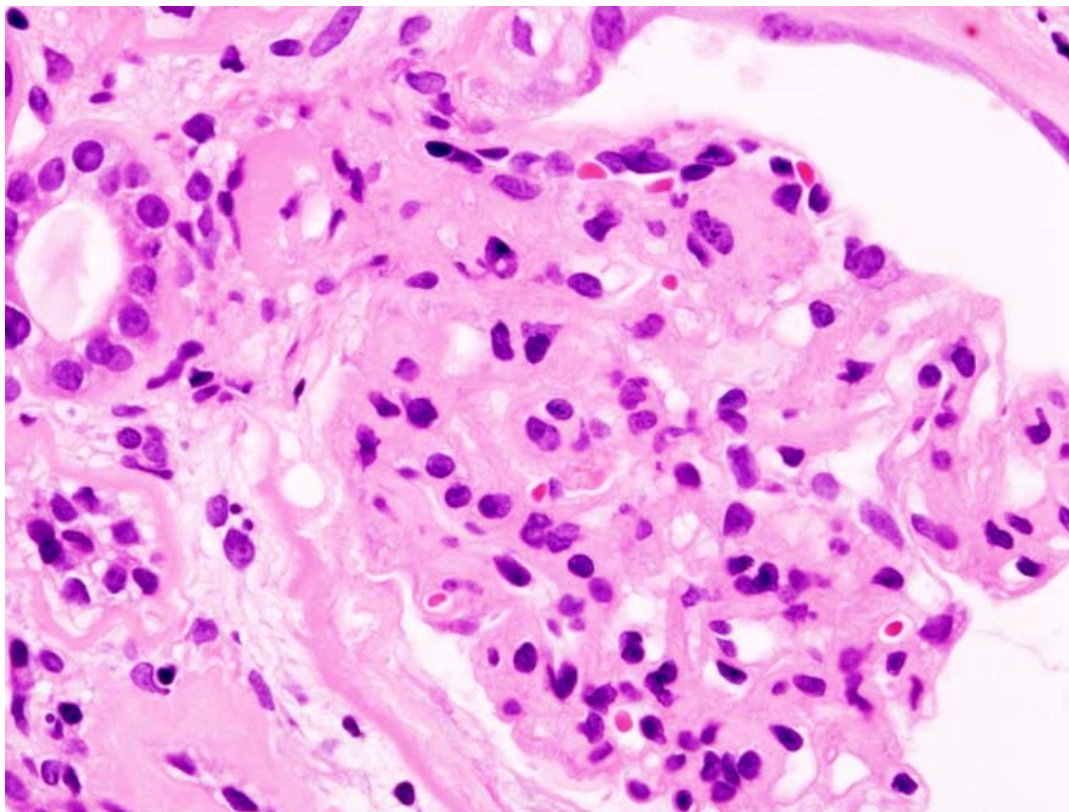
σπειραματονεφρίτιδας σχετίζεται με τη χρήση χρυσού, βουκιλλαμίνης και πενικιλλαμίνης, τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ρευματικών διαταραχών. Η εστιακή σπειραματοσκλήρυνση μπορεί να προκύψει ως συνέπεια των διφωσφονικών. Τέλος, το λίθιο και η θεραπεία με ιντερφερόνη έχουν συνδεθεί με εστιακή σπειραματοσκλήρυνση (Tapia & Bashir, 2017).

1.3.2.Σημεία και συμπτώματα

Το πρώτο σημείο του νεφρωσικού συνδρόμου στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι συνήθως το οίδημα στο πρόσωπο, το οποίο ακολουθείται από οίδημα ολόκληρου του σώματος. Οι ενήλικες ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν εξαρτημένο οίδημα. Τα αφρώδη ούρα μπορεί να είναι ένα από τα συμπτώματα που παρουσιάζουν. Η κόπωση και η έλλειψη όρεξης είναι επίσης κοινά χαρακτηριστικά. Ένα συμβάν θρόμβωσης, όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων ή μια πνευμονική εμβολή, θα μπορούσε να είναι η πρώτη ένδειξη του νεφρωσικού συνδρόμου (Tapia & Bashir, 2017).

Πρόσθετα χαρακτηριστικά στο ιστορικό ενός ασθενούς σχετίζονται με την αιτία του νεφρωσικού συνδρόμου. Για παράδειγμα, η πρόσφατη έναρξη λήψης ΜΣΑΦ υποδηλώνει ότι τα φάρμακα αυτά αποτελούν την αιτία. Ομοίως, ένα ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη με συμπτωματική νευροπάθεια άνω των 10 ετών υποδηλώνει διαβητική νεφροπάθεια.

Το οίδημα είναι το πιο εμφανές χαρακτηριστικό του νεφρωσικού συνδρόμου και στην αρχή αναπτύσσεται γύρω από τα μάτια και τα πόδια. Με την πάροδο του χρόνου, το οίδημα γενικεύεται και οδηγεί σε αύξηση του βάρους και ανάπτυξη ασκίτη. Η αιματοουρία και η υπέρταση εμφανίζονται ως συμπτώματα, αλλά σπανιότερα (Bockenhauer, 2013).



Εικόνα 6: Νεφρωσικό σύνδρομο (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/c6M1W8qXZ7DU3s6e6>)

Τα ευρήματα κατά την εξέταση ποικίλλουν ανάλογα με την αιτία του νεφρωσικού συνδρόμου. Επίσης, επηρεάζονται σημαντικά από το αν υπάρχει ή όχι διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, στην περίπτωση μακροχρόνιου σακχαρώδη διαβήτη, ο ασθενής μπορεί να έχει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία συνδέεται στενά με τη διαβητική νεφροπάθεια. Επίσης, εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, ο ασθενής μπορεί να έχει αναιμία, υπέρταση ή και τα δύο (Tapia & Bashir, 2017).

1.3.3.Αξιολόγηση

Μία από τις πρωταρχικές εξετάσεις για την αξιολόγηση του νεφρωσικού συνδρόμου, είναι οι αναλύσεις ούρων. Η πρωτεϊνουρία της νεφρωσικής περιοχής θα είναι εμφανής με ενδείξεις 3+ ή 4+ στη δοκιμασία με το δείγμα ούρων ή με ημιποσοτικό έλεγχο. Μια ένδειξη 3+ αντιπροσωπεύει 300 mg/dL πρωτεΐνης ούρων

ή περισσότερο, η οποία συσχετίζεται με ημερήσια απώλεια 3 g ή περισσότερο και συνεπώς βρίσκεται στο νεφρωσικό εύρος (Tapia & Bashir, 2017).

Η ανάλυση ούρων μπορεί να καταδείξει εκμαγεία (υαλώδη, κοκκώδη, λιπαρά, κηρώδη ή επιθηλιακά κύτταρα). Η λιπιδουρία, η παρουσία ελεύθερων λιπιδίων ή λιπιδίων εντός σωληναριακών κυττάρων, εντός εκμαγείων ή ως ελεύθερα σφαιρίδια, υποδηλώνει σπειραματική διαταραχή (Sultana et al., 2018).

Ακόμη, σημαντικά ευρήματα μπορούν να προκύψουν και μέσα από τις εξετάσεις αίματος. Τα επίπεδα λευκοματίνης ορού είναι κλασικά χαμηλά στο νεφρωσικό σύνδρομο. Η λευκοματίνη ορού είναι συχνά μικρότερη από το φυσιολογικό εύρος των 3,5 έως 4,5 g/dl. Οι συγκεντρώσεις κρεατινίνης ποικίλλουν ανάλογα με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων είναι συνήθως αυξημένα (Deshpande et al., 2018).

Ο ρόλος των ορολογικών αναλύσεων για δευτερογενή αίτια του νεφρωσικού συνδρόμου είναι αμφιλεγόμενος, επειδή η απόδοση μπορεί να είναι χαμηλή. Οι εξετάσεις αυτές πραγματοποιούνται ανάλογα με τις ενδείξεις του κλινικού πλαισίου. Μέσα από ορολογικές εξετάσεις, εξετάζονται τα ακόλουθα: γλυκόζη ορού ή γλυκοζυλιωμένη Hb (HbA), αντιπυρηνικά αντισώματα, ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας B και C, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού ή ούρων, κρυσταλλίνες, ρευματοειδής παράγοντας, ορολογική εξέταση για σύφιλη (π.χ. ταχεία αντιδραστηριοποίηση πλάσματος), εξέταση αντισωμάτων HIV, επίπεδα συμπληρώματος (CH50, C3, C4) (Tapia & Bashir, 2023).

Τα άτομα με έναν μόνο νεφρό μπορεί να είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη εστιακής σπειραματοσκλήρυνσης- η ύπαρξη ενός μόνο νεφρού αποτελεί επίσης σχετική αντένδειξη για βιοψία νεφρού. Η υπερηχογραφία καταδεικνύει επίσης την ηχογένεια των νεφρών. Η αυξημένη νεφρική ηχογένεια συνάδει με ενδονεφρική ίνωση.

Η βιοψία νεφρού ενδείκνυται για τις ακόλουθες περιπτώσεις: συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο, παιδιά ηλικίας άνω των οκτώ ετών κατά την έναρξη, αντίσταση στα στεροειδή, συχνές υποτροπές ή εξάρτηση από στεροειδή, σημαντικές νεφριτικές εκδηλώσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην κλινική πράξη, οι βιοψίες νεφρού αποκαλύπτουν συχνά σπειραματικές νόσους ως αιτία της πρωτεϊνουρίας νεφρωσικού εύρους και όχι σωληναριακές νόσους (Russo et al., 2002).

Εξετάσεις πραγματοποιούνται επίσης συχνά για τον έλεγχο του υποδοχέας φωσφολιπάσης Α (PLA R). Πρόκειται για έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα που εκφράζεται στην επιφάνεια των ποδοκυττάρων. Το 70% των περιπτώσεων με ιδιοπαθή μεμβρανώδη νεφροπάθεια έχουν αυτοαντισώματα έναντι του PLA R. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αυτού του αντισώματος και της κλινικής δραστηριότητας της νόσου. Ως εκ τούτου, βοηθά στην παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η απουσία αυτών των αυτοαντισωμάτων θα μπορούσε να υποδηλώνει δευτερογενή μεμβρανώδη νεφροπάθεια, όπως αυτή που συνδέεται με καρκίνους (Tapia & Bashir, 2017).

1.3.4.Θεραπεία και διαχείριση

Πριν από την έναρξη της χορήγησης κορτικοστεροειδών απαιτείται λεπτομερής αξιολόγηση του νεφρικού συνδρόμου αλλά και του ασθενούς. Παρακολουθούνται το ύψος, το βάρος και η αρτηριακή πίεση του ασθενούς. Η τακτική καταγραφή του βάρους βοηθά στην παρακολούθηση της μείωσης ή της αύξησης του οιδήματος. Ακόμη, πραγματοποιείται φυσική εξέταση για την ανίχνευση λοιμώξεων και υποκείμενων συστηματικών διαταραχών (Cambier et al., 2018).

Η ειδική θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου εξαρτάται από την αιτία του. Ως εκ τούτου, η αντιμετώπιση διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών ενηλίκων και παιδιών. Το 2012 εκδόθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες από την KDIGO (Kidney Disease

Improving Global Outcomes), οι οποίες περιλαμβάνουν συστάσεις για τη θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου (Tapia & Bashir, 2017).

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται κυρίως για τα παιδιά με ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο. Εναλλακτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες είναι συχνά απαραίτητοι για παιδιά με συχνά υποτροπιάζον ή στεροειδοεξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο. Παραδείγματα αυτών των φαρμάκων είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF), οι αναστολείς καλσινευρίνης και η λεβαμισόλη. Σε περιπτώσεις ανθεκτικού στα στεροειδή νεφρωσικού συνδρόμου, η πρώτη επιλογή είναι οι αναστολείς καλσινευρίνης και εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, τότε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν παράγοντες όπως ο MMF ή παρατεταμένα ή/και ενδοφλέβια παλμικά κορτικοστεροειδή (Tapia & Bashir, 2023).

Η ριτουξιμάμπη, ένα αντίσωμα κατά των Β-κυττάρων, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός παράγοντας που εξοικονομεί στεροειδή στον παιδιατρικό πληθυσμό (Katsuno et al., 2019). Ωστόσο, η ριτουξιμάμπη μπορεί να αποτύχει να επιτύχει ύφεση χωρίς φάρμακα σε παιδιά που εξαρτώνται τόσο από αναστολείς καλσινευρίνης όσο και από στεροειδή. Η ριτουξιμάμπη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά με νόσο ανθεκτική στα στεροειδή (Tapia & Bashir, 2017).

Σε παιδιά με περίπλοκο νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή που ανταποκρίνονται στη ριτουξιμάμπη, οι Okutsu et al. (2021) παρατήρησαν ότι μια πρόσθετη θεραπεία με ριτουξιμάμπη κατά την αποκατάσταση των Β κυττάρων μπορεί να διατηρήσει παρατεταμένη ύφεση.

1.3.5.Επιδημιολογία

Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι μια αρκετά συχνή χρόνια νόσος, η οποία μάλιστα εκδηλώνεται συχνά και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η προβλεπόμενη ετήσια επίπτωση του νεφρωσικού συνδρόμου σε υγιή παιδιά κυμαίνεται μεταξύ δύο και

επτά νέων περιπτώσεων ανά 100.000 παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Είναι πιο διαδεδομένο στα αγόρια από ό,τι στα κορίτσια κατά την πρώιμη παιδική ηλικία-ωστόσο, κατά την εφηβεία, δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Παρατηρείται αυξημένος επιπολασμός και μεγαλύτερη βαρύτητα των νόσων σε αφροαμερικανούς και ισπανόφωνους πληθυσμούς (Tapia & Bashir, 2017).

Η διαβητική νεφροπάθεια που συνδέεται με νεφρωσικό σύνδρομο είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, με εκτιμώμενη επίπτωση περίπου 50 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ατόμων. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, το νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθεί με συχνότητα 20 περιστατικών ανά εκατομμύριο.

Μελέτες οι οποίες έχουν διεξαχθεί σε διάφορα κράτη, έχουν αναδείξει κοινές εκδηλώσεις και επιδημιολογικά στοιχεία του νεφρωσικού συνδρόμου. Ενδεικτικά, τα αποτελέσματα βιοψίας σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο στην Ινδία και την Τουρκία κατέδειξαν ιστολογικούς τύπους συγκρίσιμους με εκείνους που εντοπίζονται στα δυτικά έθνη (Kumar et al., 2013; Ozkaya et al., 2004). Σε ενήλικες ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο από το Πακιστάν, οι ιστολογικοί τύποι που παρατηρήθηκαν στις βιοψίες νεφρών ευθυγραμμίζονται επίσης με εκείνους που βρέθηκαν στις δυτικές χώρες (Tapia & Bashir, 2023).

Λόγω του σακχαρώδους διαβήτη που αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα του νεφρωσικού συνδρόμου, οι Ινδιάνοι της Αμερικής, οι Αφροαμερικανοί και οι ισπανόφωνοι εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου σε σύγκριση με τα καυκάσια άτομα. Η νεφροπάθεια που σχετίζεται με τον HIV είναι μια σπάνια έκβαση της λοίμωξης από τον HIV στους Καυκάσιους-ωστόσο, παρατηρείται συχνά στους Αφροαμερικανούς λόγω υψηλότερου επιπολασμού των αλληλόμορφων ApoL1 (Tapia & Bashir, 2017). Η εστιακή σπειραματοσκλήρυνση φαίνεται να αντιπροσωπεύεται δυσανάλογα ως αιτία του νεφρωσικού συνδρόμου στα παιδιά των Αφροαμερικανών σε σύγκριση με τα παιδιά των Καυκάσιων.

Επιπλέον, υπάρχει υπεροχή του αριθμού των ανδρών με νεφρωσικό σύνδρομο, σύμφωνα με τις τάσεις που παρατηρούνται στη χρόνια νεφρική νόσο συνολικά. Η τάση αυτή παρατηρείται ομοίως και στην παρανεοπλασματική μεμβρανώδη νεφροπάθεια (Lefaucheur et al., 2006).

Πριν από την εποχή των αντιβιοτικών, η επιβίωση ήταν σπάνια για τους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Σήμερα, οι περισσότεροι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο επιβιώνουν και η πρόγνωση εξαρτάται συνήθως από την αιτία της νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, η πρόγνωση στα βρέφη με νεφρωσικό σύνδρομο εξακολουθεί να είναι δυσμενής και μόνο όσα μπορούν να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού έχουν θετική έκβαση. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν εστιακή σπειραματοσκλήρυνση, ύφεση της πρωτεϊνουρίας παρατηρείται μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών. Λόγω των συχνών υποτροπών, πολλοί από αυτούς τους ασθενείς χρειάζονται μακροχρόνια κορτικοστεροειδή και κατά συνέπεια αναπτύσσουν επίσης πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτά τα φάρμακα. Περίπου το ένα τρίτο αυτών των ασθενών θα χρειαστούν αιμοκάθαρση εντός πέντε ετών (Sibley et al., 2018).

Η καλύτερη πρόγνωση είναι για τους ασθενείς με νεφροπάθεια ελάχιστων αλλοιώσεων, με λίγες υποτροπές και λιγότερο από το 5% χρειάζονται μακροχρόνια κορτικοστεροειδή. Ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς είναι χαμηλός. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ωστόσο αρνητική ανταπόκριση στα στεροειδή έχουν συνήθως δυσμενή έκβαση. Για όσους αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο λόγω δευτερογενούς αιτίας, η νοσηρότητα σχετίζεται κυρίως με την αιτία. Οι διαβητικοί ασθενείς που ανταποκρίνονται στους αναστολείς του MEA και SGLT-2 μπορεί να αναπτύξουν επιβράδυνση της πρωτεϊνουρίας και να σταθεροποιήσουν τη νεφρική λειτουργία. Όσοι ασθενείς αναπτύσσουν αμυλοείδωση θα έχουν συνήθως δυσμενή πρόγνωση (Tapia & Bashir, 2017).

1.3.6. Παθογένεια

Τα πειραματικά τριχοειδή αγγεία οριοθετούνται από το ενδοθήλιο, που στηρίζεται στη πειραματική βασική μεμβράνη, η οποία καλύπτεται από ποδοκύτταρα, τα οποία περιβάλλουν τα τριχοειδή αγγεία με τις κυτταρικές τους προεκτάσεις, τους ποδίσκους. Οι απολήξεις αυτές διαπλέκονται με εξειδικευμένες συνδέσεις κυττάρων, που αποτελούν το πειραματικό φίλτρο. Η καταστροφή των ποδοκυττάρων πάνω από ένα ορισμένο όριο οδηγεί σε μη αναστρέψιμη πειραματική βλάβη (Vukojevic et al., 2018).

Σε ένα υγιές άτομο, η απώλεια λευκωματίνης πλάσματος μέσω του πειραματικού φραγμού διήθησης είναι κάτω από 0,1%. Η διήθηση του υγρού και των διαλυτών ουσιών του πλάσματος πραγματοποιείται εξωκυτταρικά. Οι πειραματικές αλλοιώσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε πρωτεϊνουρία περιλαμβάνουν βλάβη της πειραματικής βασικής μεμβράνης, της επιφάνειας του ενδοθηλίου ή των ποδοκυττάρων (Tapia & Bashir, 2017).

Η αλβουμίνη αποτελεί το 85% της πρωτεϊνουρίας. Η αλβουμίνη διαθέτει καθαρό αρνητικό φορτίο. Η μείωση του αρνητικού φορτίου στη πειραματική μεμβράνη συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη αλβουμινουρίας. Μια ευρεία έκπτωση της πειραματικής διαπερατότητας συνδέεται με τη μη εκλεκτική πρωτεϊνουρία, με αποτέλεσμα τη διαρροή ποικίλων πρωτεϊνών του πλάσματος (Tapia & Bashir, 2023).

Το οίδημα το οποίο συνδέεται με την εκδήλωση του νεφρωσικού συνδρόμου μπορεί να ερμηνευτεί από την αυξημένη πειραματική διαπερατότητα οδηγεί σε λευκωματουρία, με τελική κατάληξη την υποαλβουμιναιμία. Η υποαλβουμιναιμία οδηγεί σε μείωση της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος, με επακόλουθο την αυξημένη διήθηση υγρού στο σώμα. Η διαδικασία αυτή οδηγεί στη συνέχεια στο

σχηματισμό οίδηματος. Το οίδημα εμφανίζεται όταν ο όγκος του διηθούμενου υγρού υπερβαίνει τη μέγιστη λεμφική ροή. Στο νεφρωσικό σύνδρομο, αυτό οδηγεί σε μείωση του όγκου του πλάσματος, συνοδευόμενη από επακόλουθη αύξηση της κατακράτησης άλατος και νερού μέσω των νεφρών (Tapia & Bashir, 2023).

Μια εναλλακτική ερμηνεία υποστηρίζει ότι μια εγγενής ανωμαλία στα νεφρικά σωληνάκια οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση νατρίου. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν η ενδοσωληνιακή πρωτεΐνη επάγει άμεσα την επαναρρόφηση νατρίου από το νεφρικό επιθήλιο.

Η περίπτωση αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι (Tapia & Bashir, 2017):

- η κατακράτηση νατρίου πραγματοποιείται πριν από τη μείωση των επιπέδων λευκωματίνης στον ορό.
- ο ενδοαγγειακός όγκος είναι είτε φυσιολογικός είτε αυξημένος σε αρκετούς ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο (Rostoker et al., 2000).

Διάφορες μορφές σπειραματονεφρίτιδας προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο, καθεμία από τις οποίες εμφανίζει διακριτά ιστολογικά χαρακτηριστικά σε βιοψίες νεφρού.

Η νόσος των ελάχιστων αλλοιώσεων είναι η κυρίαρχη παθολογία που παρατηρείται στα παιδιά και εμφανίζεται στο 77% έως 85% των περιπτώσεων. Συνήθως είναι ιδιοπαθής. Η φωτεινή μικροσκοπία των δειγμάτων βιοψίας νεφρού δεν αποκαλύπτει αλλοιώσεις- ωστόσο, η ηλεκτρονική μικροσκοπία καταδεικνύει εξαλλαγή των ποδίσκων. Η χρώση ανοσοφθορισμού για ανοσοσυμπλέγματα είναι αρνητική (Vivarelli et al., 2017).

Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση αποτελεί το 10% έως 15% των περιπτώσεων. Η φωτεινή μικροσκοπία του δείγματος νεφρικής βιοψίας αποκαλύπτει ουλές ή σκλήρυνση σε ορισμένα σπειράματα, η οποία μπορεί να

προχωρήσει σε ατροφία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρείται αρνητικός ανοσοφθορισμός.

Η μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα εκδηλώνεται κυρίως ως νεφρωσικό σύνδρομο. Συνεπάγεται την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Η χρώση ανοσοφθορισμού παρουσιάζει κοκκώδη εμφάνιση. Στο μικροσκόπιο, εντοπίζεται διογκωμένη βασική μεμβράνη (Couser, 2018).

Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα αφορά μόλις 2% έως 4% των περιπτώσεων στα παιδιά, αλλά είναι ο συχνότερος τύπος στους ενήλικες. Εντοπίζεται μία διογκωμένη βασική μεμβράνη και κοκκώδεις μοτίβο στον ανοσοφθορισμό. Μια χαρακτηριστική εμφάνιση είναι ορατή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, με εναπόθεση μεμβράνης που αναπτύσσεται γύρω από την υποεπιθηλιακή εναπόθεση ανοσοσυμπλέγματος (Tapia & Bashir, 2017).

Το νεφρωσικό σύνδρομο, διακρίνεται από το νεφριτιδικό σύνδρομο και χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς δείκτες και κλινικά συμπτώματα, ενώ απαιτείται μία διαφορετική διαδρομή για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση των δύο παθήσεων. Ο ακόλουθος πίνακας, αναδεικνύει τις ομοιότητες και τις διαφορές:

Πίνακας 1: Διαφορές νεφρωσικού και νεφριτιδικού συνδρόμου (Πηγή πληροφοριών για τον πίνακα: Νιάρχου, χ.χ.)

ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ
Καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων (ποδοκυττάρων) στα σπειραματικά τριχοειδή
Απώλεια πρωτεϊνών > 3gr/24ωρο
Απώλεια αλβουμίνης → οίδημα
Αύξηση λιπιδίων στο αίμα και στα ούρα
Απώλεια αντιθρομβίνης III → θρομβοεμβολικά επεισόδια
ΝΕΦΡΙΤΙΔΙΚΟ

Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων έναντι αντιγόνων και τριχοειδών στα επιθηλιακά κύτταρα
συσσώρευση λευκοκυττάρων → φλεγμονή
Απώλεια πρωτεϊνών συνήθως 1 -2gr/24ωρο
Αιματουρία από απώλεια ερυθρών
Ίζημα ούρων
Πυουρία από απώλεια λευκοκυττάρων
Αύξηση αρτηριακής πίεσης
Ολιγουρία
Κοκκώδεις κύλινδροι στα ούρα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Ο ρόλος των βιοδεικτών στην ενεργότητα της νόσου του νεφρωσικού συνδρόμου

1.1.Ορισμός της έννοιας βιοδείκτες

Ο όρος «βιοδείκτης» δηλώνει μια ευρεία υποκατηγορία ιατρικών σημείων - αντικειμενικών δεικτών μιας ιατρικής κατάστασης που γίνεται αντιληπτή εξωτερικά - τα οποία μπορούν να εκτιμηθούν με ακρίβεια και συνέπεια. Τα ιατρικά σημεία διαφέρουν από τα ιατρικά συμπτώματα, δεδομένου ότι τα τελευταία περιορίζονται στις εκδηλώσεις υγείας ή ασθένειας που αναγνωρίζονται από τους ίδιους τους ασθενείς (Strimbu & Tavel, 2010). Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμοι ορισμοί των βιοδεικτών, οι οποίοι παρουσιάζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη. Το 1998, η ομάδα εργασίας για τους ορισμούς των βιοδεικτών των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας χαρακτήρισε τον όρο βιοδείκτης ως «ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση» (Biomarkers Definitions Working Group, 2001).

Μια συλλογική πρωτοβουλία για τη χημική ασφάλεια, το Διεθνές Πρόγραμμα για τη Χημική Ασφάλεια, με επικεφαλής τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) σε συνεργασία με τα Ηνωμένα Έθνη και τη Διεθνή Οργάνωση Εργασίας, όρισε ως βιοδείκτη «κάθε ουσία, δομή ή διαδικασία που μπορεί να μετρηθεί στο σώμα ή στα προϊόντα του και να επηρεάσει ή να προβλέψει τη συχνότητα εμφάνισης αποτελέσματος ή ασθένειας» (W.H.O., 2001). Ένας πιο ολοκληρωμένος ορισμός λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την επίπτωση και τα αποτελέσματα της ασθένειας, αλλά και τις επιπτώσεις των θεραπειών, των παρεμβάσεων και των ακούσιων περιβαλλοντικών εκθέσεων, όπως χημικές ουσίες ή θρεπτικά συστατικά. Η μελέτη

του ΠΟΥ σχετικά με την εγκυρότητα των βιοδεικτών στην εκτίμηση περιβαλλοντικών κινδύνων ορίζει τους βιοδείκτες ως «σχεδόν κάθε μέτρηση που αντανακλά την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός βιολογικού συστήματος και ενός δυνητικού κινδύνου, ο οποίος μπορεί να είναι χημικός, φυσικός ή βιολογικός». Η εκτιμώμενη αντίδραση μπορεί να είναι λειτουργική, φυσιολογική, βιοχημική σε κυτταρικό επίπεδο ή να περιλαμβάνει μια μοριακή αλληλεπίδραση. Οι βιοδείκτες περιλαμβάνουν μια σειρά δεικτών, συμπεριλαμβανομένων των σφυγμών, της αρτηριακής πίεσης, των θεμελιωδών βιοχημικών αναλύσεων και των πιο περίπλοκων εργαστηριακών εξετάσεων του αίματος και άλλων ιστών. Τα ιατρικά σήματα χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική από την αρχή της, και οι βιοδείκτες αντιπροσωπεύουν τις πιο αντικειμενικές και ποσοτικές ιατρικές ενδείξεις που η σύγχρονη εργαστηριακή έρευνα μας επιτρέπει να αξιολογούμε με συνέπεια. Η χρήση των βιοδεικτών, ιδίως των εργαστηριακά εκτιμώμενων βιοδεικτών, στην κλινική έρευνα είναι σχετικά πρόσφατη και οι βέλτιστες μεθοδολογίες για την πρακτική αυτή βρίσκονται επί του παρόντος υπό ανάπτυξη και τελειοποίηση. Το πρωταρχικό μέλημα είναι η καθιέρωση της συσχέτισης μεταξύ ορισμένων ποσοτικά προσδιορίσιμων βιοδεικτών και των σχετικών κλινικών στόχων (W.H.O., 2001).

Οι βιοδείκτες είναι, εξ ορισμού, αντικειμενικά και μετρήσιμα χαρακτηριστικά βιολογικών διεργασιών. Μπορούν, αλλά δεν συνδέονται εγγενώς με την εμπειρία και το αίσθημα ευεξίας του ασθενούς. Αποτελούν ποσοτικοποιησίμα βιολογικά χαρακτηριστικά που δεν ευθυγραμμίζονται με τις κλινικές καταστάσεις των ασθενών ή των οποίων οι διακυμάνσεις είναι ανεπαίσθητες και δεν έχουν αντίκτυπο στην υγεία ή ποσοτικοποιησίμα βιολογικά χαρακτηριστικά των οποίων η διακύμανση σε διάφορους πληθυσμούς είναι τόσο σημαντική ώστε να καθίστανται σχεδόν αναποτελεσματικά ως αξιόπιστοι δείκτες ασθένειας ή απουσίας της. Αντίθετα, τα κλινικά τελικά σημεία είναι χαρακτηριστικά που υποδεικνύουν ή καθορίζουν τα «αισθήματα, τη λειτουργικότητα ή την επιβίωση» ενός υποκειμένου

σε μια ερευνητική ή κλινική δοκιμή. Πρόκειται, στην ουσία, για παράγοντες που σηματοδοτούν την υγεία και την ευημερία ενός υποκειμένου έρευνας από την οπτική γωνία του υποκειμένου (Strimbu & Tavel, 2010).

Υπάρχει ευρύτερη συμφωνία από τους ερευνητές ότι τα κλινικά καταληκτικά σημεία είναι τα κύρια, και για ορισμένους, τα μόνα σχετικά καταληκτικά σημεία σε όλες τις κλινικές και βιολογικές έρευνες. Ο στόχος της κλινικής πρακτικής είναι η μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και όχι η μεταβολή μετρήσιμων πτυχών της εγγενούς βιοχημείας των ασθενών χωρίς παρατηρήσιμες κλινικές επιπτώσεις. Οι ασθενείς επιδιώκουν θεραπεία για τις παθήσεις τους και όχι για τις αριθμητικές μετρήσεις που συχνά, αλλά όχι πάντα, αντιστοιχούν στις παθήσεις τους (Fleming et al., 1996).

Αυτές οι μεταβλητές, ωστόσο, παρέχουν σαφή, αδιαμφισβήτητα δεδομένα που μπορούν να καταδείξουν οριστικά την αποτελεσματικότητα ή την αναποτελεσματικότητα, καθώς και την ασφάλεια ή τον κίνδυνο των παρεμβάσεων. Φυσικά, δεν έχουν όλα τα κλινικά τελικά σημεία την ίδια σημασία, καθώς περιπτώσεις στοιχείων κλινικών δεδομένων που παρέχουν λιγότερο αξιόπιστες και λιγότερο ποσοτικές πληροφορίες περιλαμβάνουν τη δυσφορία και την ανακούφιση από «συμπτώματα» όταν τα συμπτώματα αυτά δεν είναι προκαθορισμένα (FDA, 2010).

Στις κλινικές δοκιμές, οι βιοδείκτες χρησιμεύουν ως υποκατάστατα τελικά σημεία, λειτουργώντας ως υποκατάστατα των κλινικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, δεν χρησιμεύουν όλοι οι βιοδείκτες ως υποκατάστατα τελικά σημεία, ούτε είναι όλοι σχεδιασμένοι να εκπληρώνουν αυτόν τον ρόλο. Τα υποκατάστατα τελικά σημεία είναι μια περιορισμένη επιλογή καλά καθορισμένων βιοδεικτών με αποδεδειγμένη κλινική σημασία. Ένα υποκατάστατο τελικό σημείο απαιτεί ισχυρά επιστημονικά δεδομένα (π.χ. επιδημιολογικά, φαρμακολογικά και/ή παθοφυσιολογικά) που αποδεικνύουν ότι ένας βιοδείκτης προβλέπει αξιόπιστα και

με ακρίβεια ένα κλινικό αποτέλεσμα, είτε ευεργετικό είτε επιβλαβές. Ένα υποκατάστατο τελικό σημείο είναι ένας αξιόπιστος βιοδείκτης που λειτουργεί ως υποκατάστατο, αλλά όχι ως αντικατάσταση, ενός κλινικού τελικού σημείου (Strimbu & Tavel, 2010).

Οι βιοδείκτες που επικυρώνονται στατιστικά ως υποκατάστατα ενός συγκεκριμένου κλινικού αποτελέσματος μπορεί να μην εμπλέκονται απαραίτητα στην παθοφυσιολογική διαδικασία που οδηγεί σε αυτό το τελικό σημείο. Σε πολλές περιπτώσεις, τα στοιχεία μπορεί να υποδεικνύουν ότι οι βιοδείκτες αντικατοπτρίζουν μια διαδικασία ή ένα αποτέλεσμα ενός κρίσιμου σταδίου της διαδρομής- ωστόσο, η καθολική παραδοχή αυτής της συσχέτισης ενέχει τον κίνδυνο να συγχέεται η συσχέτιση με την αιτιώδη συνάφεια. Υπάρχουν πολυάριθμοι πιθανοί λόγοι για βιοδείκτες που αντιστοιχούν σε κλινικά αποτελέσματα μόνο υπό ορισμένες συνθήκες. Για παράδειγμα, μπορεί να εμπλέκονται πολλές αλληλένδετες διαδρομές της νόσου ή οι βιοδείκτες μπορεί να παρέχουν έμμεσους δείκτες μιας διαδρομής που δεν είναι ουσιώδεις για τους πρωταρχικούς μηχανισμούς της νόσου (Wittes et al., 1989).

Η χρήση βιοδεικτών ως υποκατάστατων τελικών σημείων σε μελέτες έχει πολλά οφέλη. Οι πρωταρχικοί κλινικοί στόχοι, όπως η επιβίωση, μπορεί να εμφανίζονται με τέτοια σπανιότητα ώστε η χρήση τους σε κλινικές δοκιμές να είναι πολύ ανέφικτη ή ακόμη και ανήθικη. Για ορισμένες διαταραχές, τα οριστικά κλινικά αποτελέσματα, όπως η επιβίωση ή η επανεμφάνιση ενός καρδιαγγειακού συμβάντος, μπορεί να εκδηλωθούν μόνο μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας. Οι βιοδείκτες μπορούν να παρέχουν στους ερευνητές προσωρινές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών, για την περίοδο κατά την οποία συγκεντρώνονται πιο πειστικά κλινικά δεδομένα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χρήση καθιερωμένων βιοδεικτών ως υποκατάστατων τελικών σημείων μπορεί να είναι επωφελής για τον μετριασμό του κινδύνου

βλάβης των συμμετεχόντων, ενώ τα προκαταρκτικά δεδομένα που προσφέρουν οι βιοδείκτες μπορούν να επιτρέψουν στους ερευνητές να τερματίσουν δυνητικά επιβλαβείς παρεμβάσεις πριν από τη διαθεσιμότητα των αντίστοιχων κλινικών δεδομένων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι βιοδείκτες επιτρέπουν στους ερευνητές να διαμορφώσουν πιο συμπαγείς και αποτελεσματικές μελέτες, ελαχιστοποιώντας έτσι τον αριθμό των ατόμων που υποβάλλονται σε μια συγκεκριμένη πειραματική θεραπεία. Η επιτάχυνση του χρονοδιαγράμματος έγκρισης νέων θεραπειών μέσω πιο αποτελεσματικών δοκιμών μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων, επιτρέποντας στις αποτελεσματικές θεραπείες να φτάσουν ταχύτερα στους προβλεπόμενους πληθυσμούς ασθενών, ενώ παράλληλα διατηρούνται τόσο υλικοί όσο και ανθρώπινοι πόροι για εναλλακτικές ερευνητικές πρωτοβουλίες, συμπεριλαμβανομένων άλλων κλινικών δοκιμών (Strimbu & Tavel, 2010).

Ο όρος «υποκατάστατος δείκτης» έχει επικριθεί επειδή υπονοεί παραπλανητικά ότι ο υποκατάστατος δείκτης, συγκεκριμένα ένας βιοδείκτης, χρησιμεύει ως υποκατάστατο άλλου δείκτη. Στην πραγματικότητα, οι βιοδείκτες ως υποκατάστατα καταληκτικά σημεία θα πρέπει να υποκαθιστούν μόνο τα οριστικά κλινικά καταληκτικά σημεία και η εφαρμογή τους ως υποκατάστατων καταληκτικών σημείων είναι κατάλληλη μόνο υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις (Wittes et al., 1989).

Ο προσδιορισμός βιοδεικτών ως υποκατάστατων τελικών σημείων απαιτεί την αξιολόγηση της συνάφειας και της εγκυρότητάς τους. Η συνάφεια υποδηλώνει την ικανότητα ενός βιοδείκτη να παρέχει κλινικά σχετικές πληροφορίες για ερωτήματα σημαντικά για το κοινό, τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας ή τις αρχές πολιτικής υγείας. Η εγκυρότητα αφορά την ανάγκη καθορισμού της αποτελεσματικότητας ή της χρησιμότητας ενός βιοδείκτη ως υποκατάστατου τελικού σημείου. Η διαδικασία των κλινικών δοκιμών μειώνει συστηματικά την ασάφεια σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ μιας παρέμβασης, ενός βιοδείκτη και

ενός κλινικού αποτελέσματος. Η εγκυρότητα της μέτρησης αφορά το κατά πόσον ο προτεινόμενος βιοδείκτης ως υποκατάστατο μπορεί να αξιολογηθεί αντικειμενικά και με συνέπεια σε μια συγκεκριμένη περίπτωση και εάν ποσοτικοποιεί αποτελεσματικά μια αντικειμενική ποιότητα. Επιπλέον, πρέπει να αξιολογηθεί η εσωτερική ή μελετητική εγκυρότητα του υποκατάστατου, εξετάζοντας αν, στο εσωτερικό της έρευνας, μπορεί ο βιοδείκτης να ποσοτικοποιηθεί όχι μόνο με ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα αλλά και με συνέπεια, καθώς και αν σε αυτόν τον ερευνητικό πληθυσμό και το πλαίσιο, ο βιοδείκτης παρουσιάζει καλή συσχέτιση με το κλινικό τελικό σημείο που προορίζεται να υποκαταστήσει; Το τελευταίο στάδιο της επικύρωσης είναι η εξωτερική εγκυρότητα, η οποία εξετάζει αν μπορεί να αποδειχθεί ότι ο εν λόγω υποκατάστατος δείκτης διαθέτει συγκρίσιμη προγνωστική αποτελεσματικότητα σε άλλους πληθυσμούς ή σε άλλες σχετικές μελέτες θεραπείας. Κατά συνέπεια, ο βιοδείκτης μπορεί να θεωρηθεί ως πολύτιμος υποκατάστατος δείκτης στην έρευνα που συνδέεται άμεσα με τις μελέτες που επικυρώνουν την υπό όρους αποτελεσματικότητά του (Ellenberg & Hamilton, 1989).

Ένα ζήτημα το οποίο ανακύπτει στο πλαίσιο αυτό αφορά το εάν, μόλις οι βιοδείκτες αναγνωριστούν ως αξιόπιστοι υποκατάστατοι δείκτες για την πρόβλεψη των επιδράσεων μιας συγκεκριμένης κατηγορίας θεραπείας σε ένα συγκεκριμένο κλινικό τελικό σημείο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν αξιόπιστα ως υποκατάστατα για άλλα συναφή κλινικά τελικά σημεία. Εναλλακτικά, διερευνάται και το εάν μπορούν να χρησιμεύσουν ως υποκατάστατοι δείκτες στην αξιολόγηση άλλων κατηγοριών θεραπειών. Συχνά υποτίθεται στο σχεδιασμό μελετών ότι οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως αφού επικυρωθούν σε ορισμένα ερευνητικά πλαίσια. Αυτός ο επιστημονικά αβάσιμος σχεδιασμός δοκιμών έχει οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα μελετών καθ' όλη τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών, όπως αναλύεται λεπτομερώς σε μελέτες ανασκόπησης επί του θέματος (Strimbu & Tavel, 2010).

Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει εγκρίνει τη χρήση βιοδεικτών ως υποκατάστατων τελικών σημείων στη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων. Ο FDA επιτρέπει την προσωρινή έγκριση παρεμβάσεων με βάση την καθορισμένη από τους υποκατάστατους δείκτες αποτελεσματικότητα, υπό την αίρεση περαιτέρω δοκιμών φάσης IV που αποδεικνύουν τη σύνδεση με τα σχετικά κλινικά τελικά σημεία. Προσεκτικοί ερευνητές και ειδήμονες έχουν προτείνει ότι οι βιοδείκτες είναι πιο χρήσιμοι και θα πρέπει να προορίζονται για χρήση ως αποτελέσματα σε μελέτες φάσης I και φάσης II. Η χρήση τους μπορεί να εξακριβώσει αν οι μελλοντικές θεραπείες αξίζουν την επένδυση εργασίας και χρημάτων σε μια ουσιαστική, καλά σχεδιασμένη μελέτη φάσης III. Υπάρχει το ενδεχόμενο οι ερευνητές να διακόψουν αδικαιολόγητα εκτεταμένες μελέτες για θεραπείες που, αν και πραγματικά επιτυχείς στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων, μπορεί να μην φαίνονται αποτελεσματικές με βάση την ανάλυση βιοδεικτών (FDA, 2010).

Συνεπώς, οι βιοδείκτες είναι απαραίτητοι για την ενίσχυση της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων και του ευρύτερου τομέα της βιοϊατρικής έρευνας. Η κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ ποσοτικοποιήσιμων βιολογικών διαδικασιών και κλινικών αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη για τη βελτίωση του ρεπερτορίου των θεραπειών μας για διάφορες διαταραχές και για τον εμπλουτισμό των γνώσεών μας για τη φυσιολογική, υγιή φυσιολογία του οργανισμού. Από τη δεκαετία του 1980, η ανάγκη χρήσης βιοδεικτών ως υποκατάστατων αποτελεσμάτων σε εκτεταμένες δοκιμές για σημαντικές ασθένειες, όπως ο καρκίνος και οι καρδιακές παθήσεις, έχει συζητηθεί εκτενώς. Ο FDA (2010) επιμένει να υποστηρίζει τη χρησιμοποίηση βιοδεικτών στη θεμελιώδη και κλινική έρευνα, παράλληλα με τις έρευνες για μελλοντικούς νέους βιοδείκτες για την απασχόλησή τους ως υποκατάστατα σε επερχόμενες δοκιμές. Παρ' όλα αυτά, παρά την ικανότητά τους να διευκολύνουν θετικά αποτελέσματα -όπως η επιτάχυνση της ανάπτυξης φαρμάκων και η ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε ανεπιτυχείς πειραματικές

θεραπείες- οι βιοδείκτες ενέχουν σημαντικούς κινδύνους όταν οι σχεδιαστές δοκιμών τους συγχέουν με τους κλινικούς στόχους (Strimbu & Tavel, 2010).

Οι βιοδείκτες μπορούν να λειτουργήσουν ως νόμιμα υποκατάστατα των κλινικά σχετικών τελικών σημείων μόνο εάν διαθέτουμε μια ολοκληρωμένη κατανόηση της φυσιολογίας μιας βιολογικής διαδικασίας, της παθοφυσιολογίας αυτής της διαδικασίας στο πλαίσιο της νόσου και των επιδράσεων μιας παρέμβασης -είτε φαρμακολογικής, είτε βασισμένης σε συσκευές, είτε άλλης- σε αυτές τις διαδικασίες. Δεδομένου ότι σπάνια διαθέτουμε μια ολοκληρωμένη κατανόηση αυτών των διαδικασιών, δεδομένου ότι συχνά υπάρχουν πρόσθετα στοιχεία που παραμένουν άγνωστα ή αβέβαια, οι βιοδείκτες ως υποκατάστατα τελικά σημεία χρειάζονται συνεχή επαναξιολόγηση. Η έρευνα που χρησιμοποιεί βιοδείκτες θα πρέπει τελικά να αξιολογεί τα κλινικά αποτελέσματα, ιδίως για τις αναδρομικές αναλύσεις της αποτελεσματικότητας της συσχέτισης των βιοδεικτών. Χωρίς συνεχή επαναξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ υποκατάστατων τελικών σημείων και πραγματικών κλινικών τελικών σημείων, θέτουμε σε κίνδυνο την έγκριση ολόκληρων κατηγοριών φαρμάκων που μπορεί να μην παρέχουν κανένα πρόσθετο όφελος ή, ακόμη χειρότερα, μπορεί να βλάψουν τους ασθενείς (Strimbu & Tavel, 2010).

1.2.Σημαντικοί βιοδείκτες για το νεφρωσικό σύνδρομο

Μια πρωταρχική πρόκληση στη σύγχρονη νεφρολογία είναι η ταυτοποίηση βιοδεικτών που συνδέονται με ιστοπαθολογικά πρότυπα ή ειδικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι θα μπορούσαν να διευκολύνουν τη μη επεμβατική διάγνωση των αιτιών του νεφρωσικού συνδρόμου και τη δημιουργία προγνωστικών υποομάδων για κάθε τύπο νόσου, προβλέποντας έτσι την ανταπόκριση στη θεραπεία ή/και την υποτροπή. Η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας των διαφόρων νόσων που οδηγούν σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε συνδυασμό με τη συνεχή βελτίωση και τυποποίηση των μεθοδολογιών

πρωτεωμικής πλάσματος και ούρων, επέτρεψε την ταυτοποίηση μιας αυξανόμενης σειράς μορίων δυνητικά ωφέλιμων για τους στόχους αυτούς. Οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με αρκετούς δυνητικούς υποψηφίους βιοδείκτες που έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα, ιδίως εκείνες που αποκαλύφθηκαν με τη χρήση της πρωτεωμικής, παραμένουν ως επί το πλείστον προκαταρκτικές (Segarra-Medrano et al., 2012).

Το νεφρωσικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία που υπερβαίνει τα 3,5g/ημέρα στους ενήλικες και τα 40mg/m² στα παιδιά, συνοδευόμενη από υποαλβουμιναιμία, οίδημα, υπερλιπιδαιμία και υπερπηκτικότητα. Ο υποκείμενος μηχανισμός σε όλες τις νεφρικές παθολογίες που οδηγούν σε αυτό το σύνδρομο είναι η μειωμένη εκλεκτικότητα του σπειραματικού φραγμού διήθησης, με αποτέλεσμα τη σημαντική διαρροή πρωτεϊνών στα ούρα. Οι πρωτοπαθείς μορφές αναγνωρίζονται όταν δεν μπορεί να προσδιοριστεί μια συστηματική νόσος ως αιτία αυτής της κατάστασης. Οι δευτερογενείς μορφές περιλαμβάνουν νεφρικές βλάβες που προκύπτουν από άλλες ασθένειες, οι οποίες σχετίζονται με διακριτά εξωνεφρικά σημεία και συμπτώματα. Οι συνοπτικές αξιολογήσεις δείχνουν ότι οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που σχετίζονται συχνότερα με το νεφρωσικό σύνδρομο περιλαμβάνουν την νόσο ελάχιστης αλλαγής (MCN) επίσης γνωστή ως μηδενική νόσο ή λιποειδή νέφρωση, την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS) και τη μεμβρανώδη νεφροπάθεια (MN), ενώ η μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPG) εμφανίζεται σπανιότερα ως πρωτοπαθής σπειραματοπάθεια. Οι δευτεροπαθείς νεφροπάθειες περιλαμβάνουν τη διαβητική νεφροπάθεια και τις νεφροπάθειες με εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης. Στις παιδιατρικές περιπτώσεις, όπου επικρατεί η νόσος ελάχιστης αλλαγής, και σε ορισμένες δευτεροπαθείς μορφές στους ενήλικες, υπάρχει ένας βαθμός κλινικής υποψίας όσον αφορά τη συγκεκριμένη ιστοπαθολογική βλάβη που ευθύνεται για το νεφρωσικό σύνδρομο. Στις περισσότερες περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου ενηλίκων, η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη για την ακριβή διάγνωση, τον

προσδιορισμό της πρόγνωσης και την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας. Μία από τις σημαντικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι σύγχρονοι νεφρολόγοι είναι η ταυτοποίηση βιολογικών δεικτών που συνδέονται με συγκεκριμένους παθογενετικούς μηχανισμούς ή ιστοπαθολογικά πρότυπα, διευκολύνοντας τη μη επεμβατική διάγνωση των αιτιών του νεφρωσικού συνδρόμου και τη δημιουργία προγνωστικών υποομάδων για κάθε τύπο νόσου, προβλέποντας έτσι τη θεραπευτική ανταπόκριση και τις υποτροπές. Η συνεχής πρόοδος στη διαλεύκανση της παθογένειας των διαφόρων νόσων που οδηγούν σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε συνδυασμό με τη συστηματική εξέλιξη και τυποποίηση των πρωτεωμικών μεθοδολογιών του αίματος και των ούρων, επέτρεψε την ταυτοποίηση μιας αυξανόμενης σειράς μορίων δυνητικά ωφέλιμων για τους στόχους αυτούς, εφόσον επιδεικνύουν επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάκριση της φύσης της νεφρικής βλάβης ή/και της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή της πρόγνωσης της πάθησης. Οι πληροφορίες σχετικά με πολλούς από τους υποψηφίους βιοδείκτες που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι σήμερα, ιδίως εκείνους που χρησιμοποιούν πρωτεωμικές προσεγγίσεις, παραμένουν κυρίως προκαταρκτικές.

Η νόσος ελάχιστων αλλοιώσεων MCN) ορίζεται από την έλλειψη βλαβών ανιχνεύσιμων μέσω οπτικής μικροσκοπίας και την απουσία εναποθέσεων σε αναλύσεις ανοσοφθορισμού. Η μόνη αναγνωρίσιμη βλάβη σε αυτή την πάθηση είναι η σύντηξη των ποδοκυτταρικών ποδίσκων, η οποία παρατηρείται μέσω ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Η επικρατούσα συσχέτιση με την ατοπία, τις λοιμώξεις, τους εμβολιασμούς και τις λεμφοϋπερπλαστικές διεργασίες, σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στη θεραπεία με στεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και ανοσοτροποποιητές, παρέχει αδιάσειστα στοιχεία για τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια.

Το 1974, ο Shalhoub πρότεινε ότι η βλάβη του φραγμού διήθησης μπορεί να είναι αποτέλεσμα λεμφοκινών που παράγονται από τα T-λεμφοκύτταρα. Έκτοτε, πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει δυσλειτουργίες στην ανοσολογική απόκριση, ιδίως στα T-κύτταρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η MCN μπορεί να προέρχεται από μια πρωτογενή δυσλειτουργία αυτών των κυττάρων. Επιπλέον, κατά την ενεργό φάση της νόσου έχει παρατηρηθεί μια κυρίως Th2 απάντηση (Shalhoub, 1974).

Οι Koyama et al. (1991) ανέπτυξαν ένα υβρίδιο T-κυττάρων που προκαλεί πρωτεϊνουρία μεταβάλλοντας το ηλεκτρικό φορτίο του φραγμού διήθησης, ενώ άλλοι ερευνητές έχουν απομονώσει πρωτεΐνες μονοκυττάρων και διαλυτές πρωτεΐνες που συνδέονται με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, οι οποίες παράγονται από ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα και μπορούν να προκαλέσουν πρωτεϊνουρία χωρίς να μεταβάλλουν το ηλεκτρικό φορτίο του φραγμού διήθησης. Πρόσφατα στοιχεία σχετικά με την ανταπόκριση στη ριτουξιμάμπη σε ασθενείς που εξαρτώνται από στεροειδή και αναστολείς καλσινευρίνης δείχνουν ότι τα B-λεμφοκύτταρα μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά, είτε άμεσα είτε σε συνδυασμό με τα T-λεμφοκύτταρα. Παρά τα αδιάσειστα στοιχεία που συνδέουν το ανοσοποιητικό σύστημα με την παθογένεια της MCN, οι συγκεκριμένοι μεσολαβητές ή μηχανισμοί που ευθύνονται για τις αλλοιώσεις των ποδοκυττάρων παραμένουν απροσδιόριστοι. Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδώσει νέα ευρήματα σχετικά με μόρια που μπορεί να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε αυτή την πάθηση. Αναλυτικότερα, έρευνες έδειξαν ότι τα κύτταρα των ποδοκυττάρων, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, μπορούν να υιοθετήσουν τον φαινότυπο και/ή τη λειτουργικότητα των δενδριτικών κυττάρων και μπορούν να διεγερθούν ώστε να εκφράσουν το CD80. Το CD80 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που βρίσκεται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και η οποία, κατά τη σύνδεσή της με το συνδέτη της CD28, που υπάρχει στα T-λεμφοκύτταρα, παράγει ένα σήμα ζωτικής

σημασίας για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Τα φυσιολογικά ποδοκύτταρα δεν εκφράζουν το CD80. Πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η έκφραση του CD80 στα ποδοκύτταρα συσχετίζεται με την έναρξη της νεφρωσικής πρωτεϊνουρίας. Επί του παρόντος, η λειτουργική σημασία της έκφρασης του CD80 από τα ποδοκύτταρα παραμένει ασαφής και δεν έχει διαπιστωθεί αν αυτή συνδέεται με τις μεταβολές στη μεμβράνη διήθησης που οδηγούν στην πρωτεϊνουρία (Segarra-Medrano et al., 2012).

Η έκφραση του CD80 μπορεί να επάγεται από οξειδωτικό στρες ή διέγερση με λιποπολυσακχαρίτη (LPS), μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών που μεσολαβούνται από τον υποδοχέα Toll-like 3 και την ιντερλευκίνη (IL). Η έκφραση αυτή είναι ανεξάρτητη από τα λεμφοκύτταρα, καθώς έχει παρατηρηθεί σε ζωικά μοντέλα που στερούνται T-λεμφοκυττάρων. Η έκφραση του CD80 στα ποδοκύτταρα έχει επιβεβαιωθεί σε βιοψίες από ανθρώπους με νεφροπάθεια ελάχιστων αλλαγών (MCN) και πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι τα επίπεδα του CD80 είναι αυξημένα σε ασθενείς με MCN κατά την αρχική εμφάνιση, αλλά ομαλοποιούνται μετά την ύφεση. Αυξημένα επίπεδα CD80 δεν παρατηρούνται σε άλλες νεφροπάθειες που προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο, όπως η μεμβρανώδης νεφροπάθεια (MN) ή η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSG), ούτε σε άλλες μορφές σπειραματικής νόσου. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα παραμένουν προκαταρκτικά, αλλά υποδηλώνουν σημαντικές ενδείξεις.

Οι βιολογικοί δείκτες του νεφρωσικού συνδρόμου είναι παρόντες στα μονοκύτταρα. Έχει εντοπιστεί συσχέτιση μεταξύ αλλοιώσεων στην περιοχή 3' του γονιδίου IL-13 και της κλινικής πορείας της νεφροπάθειας ελάχιστων (MCN). Η έκφραση του αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος (mRNA) της IL-13 σε μονοπύρρηνα κύτταρα ασθενών με τον απλότυπο AAT, που συνδέεται με πολλαπλές υποτροπές, είναι σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με ασθενείς με τον απλότυπο GCC, που συνδέεται με μακροχρόνια ύφεση. Πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν

την παρουσία υποδοχέων της IL-13 στα ποδοκύτταρα, όπου η διέγερση με IL-13 οδηγεί σε λειτουργικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης διαθηλιακής ηλεκτρικής αντίστασης και της φωσφορυλίωσης του STAT6 (Van Den Berg, 2000).

Επιπλέον, έχει διερευνηθεί ένα διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού για την IL-13, όπου τα ποντίκια παρουσιάζουν υπερέκφραση και επίμονα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα IL-13, χωρίς ανάλογες αυξήσεις σε άλλες Th1 κυτταροκίνες (IL-2, ιντερφερόνη [IFN]) ή Th2 κυτταροκίνες (IL-4), αναπτύσσοντας τελικά νεφρωσικό σύνδρομο με νεφρικές αλλοιώσεις που μοιάζουν με εκείνες που απαντώνται στην νεφροπάθεια ελαχίστων αλλοιώσεων (MCN). Η έρευνα σχετικά με τη γονιδιακή έκφραση και τον ανοσοφθορισμό υποδεικνύει μειωμένη έκφραση νεφρίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μέτρηση του CD80 στα ούρα μπορεί να είναι επωφελής για τη μη επεμβατική διάγνωση της MCN και για τη διαφοροποίηση μεταξύ MCN και FSG, καθώς και για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου.

Η ιντερλευκίνη 13, που προέρχεται από τη συσχέτιση μεταξύ MCN και νόσου Hodgkin, σε συνδυασμό με τα στοιχεία ότι η IL-13 χρησιμεύει ως αυτοκρινής παράγοντας ανάπτυξης για τα κύτταρα Reed-Sternberg, έχει αποδώσει σημαντικά πειραματικά (και σε μικρότερο βαθμό κλινικά) στοιχεία που συνδέουν την IL-13 με την επαγωγή δομικών τροποποιήσεων στα ποδοκύτταρα που μπορούν να τροποποιήσουν την εκλεκτικότητα διήθησης και να οδηγήσουν σε νεφρωσικό σύνδρομο. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι η έκφραση του γονιδίου της IL-13 είναι αυξημένη τόσο στα CD4 όσο και στα CD8 λεμφοκύτταρα σε παιδιά με ευαίσθητο στα κορτικοστεροειδή νεφρωσικό σύνδρομο κατά τη διάρκεια επεισοδίων υποτροπής. Η αύξηση αυτή συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα της IL-13 στο κυτταρόπλασμα των T-κυττάρων και με υπορύθμιση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-8 και IL-12.

Γενικότερα, σύμφωνα με τα ευρήματα ερευνών, οι βιολογικοί δείκτες του νεφρωσικού συνδρόμου περιλαμβάνουν την ποδοκίνη, τις δυστρογλυκάνες και την αυξημένη έκφραση του CD80 από τα ποδοκύτταρα. Προηγούμενες πειραματικές έρευνες έδειξαν ότι η IL-13, σε συνδυασμό με την IL-1 και την IFN-gamma, μπορεί να προκαλέσει την έκφραση του CD80 στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, αλλά όχι στα ποδοκύτταρα. Η απόδειξη ότι η IL-13 μπορεί να επάγει την έκφραση του CD80 στα ποδοκύτταρα, συσχετιζόμενη με την έναρξη του νεφρωσικού συνδρόμου, δημιουργεί μια επιτακτική σύνδεση μεταξύ αυτών των φαινομένων. Το παραπάνω υποδηλώνει ότι ορισμένοι ασθενείς με νεφροπάθεια ελάχιστων αλλοιώσεων (MCN) μπορεί να εμφανίζουν πρωτεϊνουρία λόγω των άμεσων επιδράσεων της IL-13 στην τριτοταγή δομή των ποδοκυττάρων. Επιπλέον, εγείρει την υπόθεση σχετικά με τη δυνητική κλινική σημασία της διερεύνησης της οδού IL-13-CD80 σε ασθενείς με MCN όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που υποδεικνύουν ότι η IL-13 είναι καθοριστικής σημασίας για τη σύνθεση της IgE και της IgG4 σε νεφρωσικούς ασθενείς, σε αντίθεση με τους ασθενείς με άσθμα όπου η παραγωγή IgE βασίζεται κυρίως στην IL-4, μπορεί να διευκρινίσουν τη σχέση μεταξύ της νεφροπάθειας ελάχιστων μεταβολών και της συγκεκριμένης πάθησης (Segarra-Medrano et al., 2012).

Ένας ακόμη σημαντικός δείκτης αφορά τις συγκεντρώσεις στον ορό και δραστικότητα πρωτεΐνης της κυκλοφορούσας αιμοπηξίνης. Η αιμοπηξίνη (Hx) του πλάσματος είναι μια γλυκοπρωτεΐνη β-1 με μοριακό βάρος που κυμαίνεται ανάλογα με τα επίπεδα γλυκοζυλίωσης. Εκτός από την πρωταρχική της λειτουργία της δέσμευσης και μεταφοράς και της ρύθμισης της ομοιόστασης του σιδήρου, η Hx χρησιμεύει επίσης ως αντιοξειδωτικό. Η Hx ταξινομείται ως αντιδραστήριο οξείας φάσης, καθώς η ηπατική σύνθεσή της ρυθμίζεται σε απόκριση στην IL-6 και την IL-1. Υπάρχουν πολυάριθμες κυκλοφορούσες ισομορφές της Hx που παραμένουν ανεπαρκώς χαρακτηρισμένες. Έχει υποστηριχθεί μάλιστα ότι η Hx

κυκλοφορεί στο αίμα σε ανενεργή κατάσταση σε υγιή άτομα. Στο φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα έχει εντοπιστεί μια ισομορφή της Hx με δραστικότητα πρωτεάσης, η οποία μπορεί να ανασταλεί *in vitro* από διάφορους αναστολείς πρωτεάσης σερίνης ή ATP. Αυτή η ισομορφή μπορεί να προκαλέσει πειραματικές αλλοιώσεις παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στην MCN τόσο σε νεφρικό ιστό *in vitro* όσο και μετά από ενδονεφρικές εγχύσεις *in vivo* σε αρουραίους. Η έναρξη της πρωτεϊνουρίας και της εξάντλησης των ποδοκυττάρων συσχετίζεται με την υποχώρηση των ποδοκυττάρων. Η μέτρηση των επιπέδων του ορού και των ούρων, μαζί με τη δραστικότητα της πρωτεάσης Hx, αποκαλύπτει ότι οι ασθενείς με MCN στην ενεργό φάση παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα Hx στην κυκλοφορία και αυξημένη δραστικότητα πρωτεάσης. Σε δείγματα ούρων από άτομα με MCN στη φάση ξεσπάσματος, υπάρχει μια ισομορφή της Hx που παρουσιάζει αυξημένη δραστικότητα πρωτεάσης, σε αντίθεση με το πρότυπο που παρατηρείται σε άλλες διαταραχές που σχετίζονται με το νεφρωσικό σύνδρομο, αλλά οι θεραπευτικές επιπτώσεις αυτής της εμφάνισης παραμένουν ασαφείς. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί αν τα ευρήματα αυτά αφορούν αποκλειστικά την MCN και αν έχουν κάποια σημασία στη διάγνωση ή την παρακολούθηση των ασθενών. Ένας ακόμη δείκτης αφορά τις συγκεντρώσεις στον ορό του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης Ο μεμβρανικός υποδοχέας της IL-2 είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από τρεις αλυσίδες: α, β και γάμμα. Τα μη διεγερμένα Τ κύτταρα εκφράζουν τις υπομονάδες βήτα και γάμμα. Κατά την ενεργοποίηση του Τ-λεμφοκυττάρου με την αναγνώριση αντιγόνου μέσω του υποδοχέα Τ-κυττάρων (TCR) και των ενεργοποιητικών παραγόντων, εκφράζεται η α αλυσίδα, η οποία, σε συνδυασμό με τις άλλες δύο αλυσίδες, αποτελεί τον λειτουργικά ενεργό μεμβρανικό υποδοχέα της IL-2 (IL-2R). Με τη διέγερση του TCR, τα Τ-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν IL-2, η οποία διευκολύνει την κλωνική επέκταση και την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων μέσω αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα της μεμβράνης (IL-2R). Μια διαλυτή εκδοχή του υποδοχέα (sIL-2R) παράγεται από

την πρωτεολυτική διάσπαση της α υπομονάδας και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος με τρόπο παράλληλο και ανάλογο προς την έκφραση του μεμβρανικού IL-2R, για λόγους που παραμένουν ατελώς κατανοητοί. Η ακριβής λειτουργία του διαλυτού υποδοχέα παραμένει απροσδιόριστη. Υποστηρίζεται ότι μπορεί να έχει την ικανότητα να δεσμεύει τα κυκλοφορούντα μόρια IL-2, ρυθμίζοντας έτσι την ποσότητα αυτής της κυτταροκίνης που είναι διαθέσιμη για δέσμευση στον κυτταρικό υποδοχέα. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του sIL-2R χρησιμεύουν ως έμμεσος δείκτης της ενεργοποίησης των T-κυττάρων. Σημαντικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι κατά την οξεία φάση της MCN, οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα sIL-2R, τα οποία στη συνέχεια ομαλοποιούνται μετά την ύφεση. Ωστόσο, αυξημένα επίπεδα sIL-2R έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με διάφορες φλεγμονώδεις και ανοσολογικές διαταραχές, άλλες πρωτοπαθείς νεφροπάθειες που οδηγούν σε νεφρωσικό σύνδρομο και νεφροπάθεια του λύκου. Μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει την ευαισθησία ή την ειδικότητα αυτής της παραμέτρου, γεγονός που καθιστά αδύνατο να προσδιοριστεί εάν η μέτρηση των επιπέδων sIL-2R στην κυκλοφορία προσφέρει διαγνωστική ή προγνωστική αξία σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους (Segarra-Medrano et al., 2012).

Η ABCB1, επίσης γνωστή ως γλυκοπρωτεΐνη-P (CD243), είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια μεταφορέων κασέτας δέσμευσης ATP (ATP-binding cassette). Η σύνθεσή της κωδικοποιείται από το γονίδιο ABCB1, που παλαιότερα ονομαζόταν MDR1, το οποίο βρίσκεται στην περιοχή 7p του χρωμοσώματος 21. Η πρωτεΐνη αυτή εμπλέκεται στην έμφυτη διαδικασία αποτοξίνωσης που απαντάται σε διάφορους φυσιολογικούς ανθρώπινους ιστούς, συνδέεται με εκκριτικές λειτουργίες ή λειτουργίες φραγμού και λειτουργεί ως πρωτεΐνη μεμβρανικής μεταφοράς που διευκολύνει την αποβολή φαρμάκων και τοξινών από το κύτταρο, ειδικά εκείνων με μοριακό βάρος 300-2000 Da, συμπεριλαμβανομένων των ξενοβιοτικών, των αλκαλοειδών βίνκα, της

βεραπαμίλης και των κορτικοστεροειδών, μεταξύ άλλων. Η γλυκοπρωτεΐνη-P παρουσιάζει διπλή λειτουργικότητα, προστατεύοντας το κύτταρο από τις επιδράσεις των φαρμάκων, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει την αντίσταση στην αποτελεσματικότητά τους. Η υπερέκφραση της γλυκοπρωτεΐνης-P αναγνωρίζεται ως μηχανισμός που συμβάλλει στην αντίσταση στη χημειοθεραπεία σε καρκινοπαθείς, όπως επισημαίνεται σε σύντομες ανασκοπήσεις και έχει επίσης προταθεί ότι το φαινόμενο αυτό εμπλέκεται στην αντίσταση στα στεροειδή σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Webster et al., 2002). Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι η IL-2 μπορεί να προκαλέσει αύξηση της έκφρασης του ABCB1 και της γλυκοπρωτεΐνης-P μέσω της μετατόπισης του ειδικού μεταγραφικού παράγοντα Y-box protein-1 από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα των λεμφοκυττάρων (Wasilewska et al., 2006). Μέσω αυτού του μηχανισμού, η IL-2 θα μπορούσε να συμβάλει όχι μόνο στην παθογένεια της νόσου ελάχιστων αλλαγών, αλλά και στην ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία με στεροειδή, κυρίως σε ασθενείς που, λόγω πολλαπλών κρουσμάτων, έχουν εκτεθεί επανειλημμένα και για μεγάλα χρονικά διαστήματα στην IL-2 και στα στεροειδή. Σε μια πρόσφατη μελέτη (Youssef et al., 2011), στην οποία μετρήθηκαν τα κυκλοφορούντα επίπεδα της sIL-2R και ποσοτικοποιήθηκε η έκφραση του ABCB1 στα λεμφοκύτταρα ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο δευτεροπαθούς MCN, οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερα επίπεδα sIL-2R και ABCB1 από ό,τι τα υγιή άτομα ελέγχου, τόσο κατά τη διάρκεια της έξαρσης όσο και μετά την ύφεση (Segarra-Medrano et al., 2012). Στη φάση της έξαρσης, τόσο τα επίπεδα sIL-2R όσο και τα επίπεδα ABCB1 ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς που παρουσίαζαν αντίσταση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και σε εκείνους που εμφάνιζαν υποτροπιάζουσες εξάρσεις, σε σύγκριση με τους ασθενείς κατά την πρώτη έξαρση ή εκείνους που ανταποκρίθηκαν στα κορτικοστεροειδή. Μετά τη θεραπεία με στεροειδή, τα επίπεδα sIL-2R και ABCB1 δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές σε άτομα

ανθεκτικά στα κορτικοστεροειδή. Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, τα επίπεδα sIL2R και ABCB1 μειώθηκαν δραματικά μετά την ύφεση ωστόσο, οι ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές είχαν επίμονα αυξημένα επίπεδα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα δεδομένα ευθυγραμμίζονται με προηγουμένως δημοσιευμένα ευρήματα άλλων συγγραφέων και υποδεικνύουν ότι, σε ασθενείς που εμφανίζουν πολλαπλές υποτροπές που καθιστούν αναγκαία την παρατεταμένη θεραπεία με στεροειδή, η έκθεση στο φάρμακο και η συνεχής ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων μπορεί να συμβάλλουν στην αντοχή στα κορτικοστεροειδή ή να απαιτούν αυξανόμενες δόσεις στεροειδών για να επιτευχθεί το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η θεμελίωση αυτής της ιδέας είναι ανεπαρκής, καθιστώντας αναγκαία μια πιο εκτεταμένη επιβεβαιωτική έρευνα. Αυτός ο ερευνητικός τομέας ενέχει σημαντικές δυνατότητες, καθώς η περαιτέρω αποσαφήνιση αυτών των σχέσεων μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με στεροειδή, των κινδύνων υποτροπής και των πρώιμων δεικτών για εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές με βάση τα επίπεδα sIL-2R και ABCB1 κατά τη διάγνωση ή την εξέλιξη τους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Ο όρος «εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση» αναφέρεται σε μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από ένα συγκεκριμένο μοτίβο που παρατηρείται μέσω φωτομικροσκοπίας, ωστόσο περιλαμβάνει διάφορες πιθανές αιτιολογίες και παθογένειες. Η FSGS κατηγοριοποιείται ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, ανάλογα με τον προσδιορισμό της υποκείμενης αιτιολογίας. Η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών μορφών είναι κρίσιμη τόσο για τη θεραπεία όσο και για την πρόγνωση, καθώς μόνο οι ασθενείς με πρωτοπαθείς μορφές που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο και δεν έχουν μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες των ποδοκυττάρων είναι επιλέξιμοι για ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες. Επί του παρόντος, η διάκριση μεταξύ αυτών των μορφών βασίζεται στο κλινικό προφίλ των ασθενών και στην ιστολογική αξιολόγηση των νεφρών μέσω

ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Αν και δεν αποτελούν αλάνθαστο κριτήριο, οι πρωτοπαθείς μορφές αναγνωρίζονται συχνά από το νεφρωσικό σύνδρομο και την εκτεταμένη εξάλειψη των ποδοκυτταρικών ποδίσκων, όπως φαίνεται με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους μπορεί επίσης να είναι παρούσα σε δευτεροπαθείς μορφές. Αν και το νεφρωσικό σύνδρομο είναι σπάνιο- η ηλεκτρονική μικροσκοπία βοηθά στον εντοπισμό μιας εστιακής τμηματικής κατανομής της εξάντλησης των ποδοκυττάρων. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε μη αναστρέψιμη βλάβη των ποδοκυττάρων παραμένουν ανεπαρκώς κατανοητοί τόσο στις δευτεροπαθείς όσο και στις πρωτοπαθείς μορφές, και εντός της τελευταίας κατηγορίας, είναι πολύ πιθανό να μην υπάρχει μοναδικός παθογενετικός μηχανισμός κοινός σε όλες τις περιπτώσεις (Segarra-Medrano et al., 2012).

Οι πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία επέτρεψαν την ταυτοποίηση μιας αυξανόμενης σειράς μεταλλάξεων που επηρεάζουν δομικές πρωτεΐνες στα ποδοκύτταρα, οδηγώντας δυνητικά στις βλάβες που χαρακτηρίζουν την FSG. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η FSGS εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της βρεφικής ή της εφηβικής ηλικίας, συχνά συνδεδεμένη με οικογενειακό ιστορικό που μπορεί να παρουσιάζει ποικίλα πρότυπα, και σε ορισμένες περιπτώσεις, εξωνεφρικά σύνδρομα που αυξάνουν τη διαγνωστική υποψία μιας δομικής νεφρικής βλάβης που προκύπτει από μετάλλαξη σε πρωτεΐνη των ποδοκυττάρων. Παρ' όλα αυτά, παρά το γεγονός ότι πρόκειται για σπάνιο περιστατικό, υπάρχουν ενδείξεις για σποραδικές μεταλλάξεις σε ασθενείς με FSGS που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό ή συναφή εξωνεφρικά συμπτώματα. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι, αν και σπάνιες, ορισμένες μορφές της πάθησης που προηγουμένως θεωρούνταν πρωτοπαθείς, στην πραγματικότητα οφείλονται σε μεταλλάξεις πρωτεϊνών των ποδοκυττάρων. Η παρατήρηση ότι ορισμένοι ασθενείς με πρωτοπαθή FSGS ανταποκρίνονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή/και ανοσοκατασταλτικά έχει ενισχύσει την υπόθεση ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, η παθογένεια μπορεί να

συνδέεται με την ενεργοποίηση φλεγμονωδών ή/και ανοσολογικών αποκρίσεων-ωστόσο, αυτοάνοσα φαινόμενα ή δυσλειτουργίες της ανοσολογικής απόκρισης με παθογενετικές επιπτώσεις δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η έλλειψη ανοσολογικών εναποθέσεων σε βιοψίες, η εμφάνιση υποτροπών μετά από μεταμόσχευση νεφρού που ανταποκρίνονται σε θεραπείες όπως η πλασμαφαίρεση και η ανοσοαπορρόφηση και η μετάδοση του νεφρωσικού συνδρόμου από μητέρες με FSGS στα νεογνά τους έχουν δημιουργήσει συλλογικά μια λογική βάση για την υπόθεση ενός κυκλοφορούντος παράγοντα ή παράγοντα διαπερατότητας που μπορεί να προκαλέσει βλάβη (PF). Η ύπαρξη αυτού του παράγοντα (ή παραγόντων) ήταν καθαρά υποθετική μέχρι που αποδείχθηκε ότι το πλάσμα ορισμένων ασθενών με FSGS μπορούσε να προκαλέσει μεταβολές στη διαπερατότητα των πρωτεϊνών σε *in vitro* πειράματα. Κατά συνέπεια, η παθογενετική φύση του PF δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί οριστικά σε ασθενείς με πρωτοπαθείς μορφές FSGS. Στις περιπτώσεις που έχουν ταυτοποιηθεί μόρια ενδεικτικά της PF, δεν έχει διαπιστωθεί επιτακτική συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία ή την υποτροπή μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Έναν ακόμη σημαντικό δείκτη αποτελούν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης. Πολύ πρόσφατα, μια δυνητικά σημαντική εξέλιξη επήλθε όταν διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (suPAR) στον ορό είναι αυξημένα σε ασθενείς με πρωτοπαθή FSG, αλλά όχι σε ασθενείς με άλλες πειραματικές παθήσεις (Segarra-Medrano et al., 2012).

Ο υποδοχέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (suPAR) είναι μια γλυκο-φωσφατιδυλοϊνositόλη ικανή να μεταδίδει ενδοκυττάρια σήματα μέσω σύνδεσης με μεμβρανικές ιντεγκρίνες (Smith et al., 2010). Η ακριβής λειτουργία του είναι άγνωστη, αλλά σε πειραματικά μοντέλα έχει αποδειχθεί ότι η επαγωγή της σηματοδότησης μέσω του suPAR στα ποδοκύτταρα προκαλεί σύντηξη των ποδοκυττάρων και πρωτεϊνουρία μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από την

ενεργοποίηση της α -V β 3 ιντεγκρίνης. Για άγνωστους λόγους, η suPAR μπορεί να απελευθερωθεί από την πλασματική μεμβράνη σε διαλυτή μορφή (suPAR) (Smith et al., 2010). Η suPAR έχει μοριακό βάρος 20-50kDa, παρόμοιο με το μέγεθος που προβλέπεται για την υποθετική PF που περιγράφηκε σε προηγούμενες μελέτες (Sharma et al., 1999). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι συγκεντρώσεις αυτού του μορίου είναι χαμηλές, αλλά μπορεί να αυξηθούν σε ασθενείς με ορισμένους κακοήθεις τύπους καρκίνου, καθώς και σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Sier et al., 1998). Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών με πρωτοπαθή FSGS έχουν αυξημένα επίπεδα suPAR. Σε ασθενείς με FSGS που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, τα αυξημένα επίπεδα suPAR πριν από τη διαδικασία φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου στον μεταμοσχευμένο νεφρό. Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με πλασμαφαίρεση μπορεί να μειώσει σημαντικά αυτά τα επίπεδα και να προκαλέσει ύφεση. Σε πειραματικό επίπεδο, έχουν προκληθεί βλάβες FSGS σε ποντίκια που υπερεκφράζουν την suPAR. Πειραματικά ευρήματα από την ίδια ομάδα που εντόπισε αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα suPAR σε πρωτοπαθείς ασθενείς με FSGS υποδηλώνουν ότι η suPAR μπορεί να αλληλεπιδρά με την β 3 ιντεγκρίνη των ποδοκυττάρων, μια βασική πρωτεΐνη που αγκυρώνει τα ποδοκύτταρα στη σπειραματική βασική μεμβράνη. Η ένωση suPAR- β 3 ιντεγκρίνης θα ενεργοποιούσε το ποδοκύτταρο, με αποτέλεσμα μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του.

Ενώ ο εντοπισμός της συσχέτισης μεταξύ των αυξημένων επιπέδων suPAR και της FSG αποτέλεσε σημαντική πρόοδο, σηματοδοτώντας την πρώτη καθιέρωση μιας φαινομενικά σταθερής συσχέτισης μεταξύ ενός κυκλοφορούντος παράγοντα και της επαγωγής βλαβών των ποδοκυττάρων, τα συγκεκριμένα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την απελευθέρωση αυτών των μορίων στην κυκλοφορία του αίματος, οι ρυθμιστικοί παράγοντες που διέπουν τη σύνθεσή τους και οι υποκείμενοι λόγοι

της αύξησης των επιπέδων suPAR σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, η οποία επιφέρει νεφρωσικό σύνδρομο, παραμένουν άγνωστοι. Αντίθετα, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με FSGS δεν έχει υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα suPAR. Έχει προταθεί ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, η βλάβη των ποδοκυττάρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα σηματοδότησης μέσω του τοπικού suPAR- ωστόσο, είναι επίσης πιθανό η βλάβη να προέρχεται από παθογενετικές οδούς που δεν σχετίζονται καθόλου με αυτό το σύστημα. Κατά συνέπεια, για να εξακριβωθεί η κλινική σημασία της suPAR ως δυνητικού βιοδείκτη για την FSG, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες με μεγαλύτερες ομάδες ασθενών και προοπτικές αξιολογήσεις για τον προσδιορισμό των διαγνωστικών ορίων και την αξιολόγηση του κατά πόσον τα αυξημένα επίπεδα suPAR συσχετίζονται με κλινικές εκδηλώσεις, ανταπόκριση στη θεραπεία ή πρόγνωση της νόσου. Εάν η συσχέτιση αυτή επικυρωθεί, θα δημιουργήσει ένα νέο πεδίο έρευνας και ενδεχομένως θα αναπροσαρμόσει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις για τους ασθενείς με FSG, ενώ θα προσδιορίσει έναν μοναδικό θεραπευτικό στόχο για θεραπείες που αποσκοπούν στη μείωση των επιπέδων suPAR ή στην αναστολή της αλληλεπίδρασης μεταξύ suPAR και $\beta 3$ ιντεγκρίνης. Οι βιοδείκτες, η διαφορική διάγνωση μεταξύ της νόσου ελάχιστων αλλαγών και της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης και η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με στεροειδή σε ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο που αποδίδεται σε MCN ή FSGS δείχνουν ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία με στεροειδή είναι ο πρωταρχικός μακροπρόθεσμος προγνωστικός παράγοντας, ανεξάρτητα από το ιστολογικό υπόστρωμα, τόσο στον παιδιατρικό όσο και στον ενήλικο πληθυσμό (Segarra-Medrano et al., 2012).

Ενώ η αντίσταση στα κορτικοστεροειδή είναι πιο διαδεδομένη σε ασθενείς που εμφανίζουν ιστολογικό πρότυπο τύπου FSG, πολλά άτομα με αυτή τη νεφρική πάθηση ανταποκρίνονται στα στεροειδή ή σε εναλλακτικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, βελτιώνοντας σημαντικά την πρόγνωσή τους. Αντίθετα, αν και οι

περισσότεροι ασθενείς με MCN ανταποκρίνονται ευνοϊκά στη θεραπεία με στεροειδή, ορισμένα άτομα με σαφείς ιστολογικές αλλοιώσεις τύπου MCN παρουσιάζουν αντίσταση στα κορτικοστεροειδή, είτε κατά την αρχική φάση είτε καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Η έλλειψη σταθερής συσχέτισης μεταξύ της κλινικής εικόνας ή του ιστολογικού τύπου της βλάβης και της θεραπευτικής ανταπόκρισης έχει οδηγήσει σε πολυάριθμες μελέτες με στόχο τον προσδιορισμό νέων παραμέτρων για την ταξινόμηση των ασθενών με βάση την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία με στεροειδή από τη στιγμή της διάγνωσης. Προς το παρόν, κανένας μοναδικός βιοδείκτης δεν πληροί αυτό το κριτήριο- ωστόσο, έχουν εντοπιστεί πρόσφατα πολυάριθμοι υποψήφιοι με προοπτικές. Ιστολογικά, η αυξημένη έκφραση του CD80 στα ποδοκύτταρα και η μειωμένη έκφραση των α-δυστρογλυκανών διευκολύνουν τη διαφοροποίηση της MCN από την FSGS- ωστόσο, η ανταπόκριση στα στεροειδή δεν έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένα προφίλ ασθενών. Οι συγκεντρώσεις του CD80/20 και του TGF- β στα ούρα έχουν προταθεί ως πιθανοί βιοδείκτες για τη διάκριση μεταξύ αυτών των δύο καταστάσεων- ωστόσο, δεν έχει διαπιστωθεί οριστική συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Πέρα από τη συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της ABCB1/γλυκοπρωτεΐνης-P και της αντίστασης στα κορτικοστεροειδή, έχει εντοπιστεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων πολυμορφισμών στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της IL-6, της IL-4 και του TNF- β και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με στεροειδή σε παιδιά με ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι διακριτά πρωτεωμικά προφίλ ούρων διαφέρουν ανάλογα με την ανταπόκριση στα στεροειδή, αν και η πτυχή αυτή δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες. Μια πρόσφατη έρευνα αποκάλυψε την παρουσία ενός θραύσματος 13,8kD της γλυκοπρωτεΐνης 1-B στα ούρα του 36% των ανθεκτικών στα κορτικοστεροειδή ασθενών, ενώ κανένας από τους ευαίσθητους στα κορτικοστεροειδή ασθενείς δεν εμφάνισε αυτό το εύρημα (Piyaphanee et al., 2011). Αυτό το θραύσμα γλυκοπρωτεΐνης 1-B συσχετίζεται με

μειωμένους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έλλειψη ανταπόκρισης μπορεί να αποδοθεί στο ρόλο του ως σήματος πιο προχωρημένων σταδίων της νόσου. Αν και τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ σημαντικά, χρειάζονται επικύρωση μέσω μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών. Η μεμβρανώδη νεφροπάθεια (MN) είναι η κυρίαρχη αιτιολογία του νεφρωσικού συνδρόμου στους ενήλικες, με διαγνωστική σημασία και συσχέτιση με την κλινική δραστηριότητα και τη θεραπευτική ανταπόκριση. Η παθογένεια περιλαμβάνει τη συσσώρευση ανοσολογικών εναποθέσεων στην υποεπιθηλιακή περιοχή, που βρίσκεται μεταξύ της lamina rara externa της σπειραματικής βασικής μεμβράνης και του ποδοκυττάρου. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι εναποθέσεις προέρχονται *in situ* στη βάση των ποδοκυττάρων, τα οποία στη συνέχεια αποκολλώνται, με αποτέλεσμα οι εναποθέσεις να προσκολλώνται στο εξωτερικό άκρο της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Το επικρατέστερο παθογενετικό μοντέλο της πάθησης βασίζεται στην εντυπωσιακή ομοιότητά της με το μοντέλο πειραματικής νεφρίτιδας του Heymann (1959). Τα ευρήματα της νεφρίτιδας του Heymann (1959) δεν αναπαράχθηκαν ποτέ στον άνθρωπο- ωστόσο, οι γνώσεις που αποκτήθηκαν από αυτό το μοντέλο αποτέλεσαν τη βάση για έρευνες με στόχο τον εντοπισμό του/ των αντιγόνου/ων που εμπλέκονται στην παθογένεια της ανθρώπινης συγκεκριμένης κατάστασης (Segarra-Medrano et al., 2012).

Μέχρι πρόσφατα, οι μόνες ενδείξεις που συνέδεαν την ύπαρξη αυτοαντισώματος που στοχεύει ένα αντιγόνο των ποδοκυττάρων με την εμφάνιση του νεφρωσικού συνδρόμου παρατηρήθηκαν στη νεογνική μεμβρανώδη νεφροπάθεια που εμφανιζόταν σε βρέφη γυναικών με ελλείμματα στο αντιγόνο των ποδοκυττάρων, γνωστό ως ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP). Όταν οι μητέρες έχουν ανοσοποιηθεί έναντι αυτού του αντιγόνου σε προηγούμενες εγκυμοσύνες, τα αντισώματα κατά της NEP στο μητρικό αίμα διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα και περνούν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Στη συνέχεια, κατά την ενσωμάτωση του αντιγόνου στα εμβρυϊκά ποδοκύτταρα, σχηματίζονται ανοσοσυμπλέγματα, με αποτέλεσμα

την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. Πρόσφατα, ομογενοποιημένος υγιής νεφρικός ιστός εκτέθηκε σε αντισώματα από ασθενείς με πρωτοπαθή μεμβρανώδη νεφροπάθεια με τη χρήση τεχνικών western blot, γεγονός που οδήγησε στην απομόνωση και ταυτοποίηση του υποδοχέα φωσφολιπάσης A2 τύπου M (PLA2R) ως το εναρκτήριο αντιγόνο-στόχο των ποδοκυττάρων στην αυτοάνοση απόκριση που σχετίζεται με την πρωτοπαθή MN. Ο PLA2R παρουσιάζει δομική οργάνωση παρόμοια με τον υποδοχέα μαννόζης στα μακροφάγα και κατατάσσεται σε μια ομάδα μεμβρανικών υποδοχέων που ανήκουν στην υπερικογένεια των λεκτινών τύπου C. Ο ανθρώπινος υποδοχέας κλωνοποιήθηκε αρχικά από νεφρικό ιστό, όπου τα ποδοκύτταρα παρουσιάζουν υψηλή έκφραση του μορίου αυτού. Η εξωκυτταρική περιοχή είναι σημαντική, αποτελούμενη από μια πλούσια σε κυστεΐνη N-τελική περιοχή, μια περιοχή ινωδονεκτίνης τύπου II και ένα τμήμα 8-10 αμινοξέων για την αναγνώριση υδατανθράκων (Segarra-Medrano et al., 2012). Η PLA2R θεωρείται ότι μεταφέρει ενδοκυτταρικά σήματα μετά από σύνδεση με μία ή περισσότερες διαλυτές φωσφολιπάσες A2. Σε πειραματικά μοντέλα, το μόριο αυτό έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στο ενδοτοξικό σοκ που προκαλείται από τον LPS, καθώς οι αρουραίοι με ανεπάρκεια υποδοχέα παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στις επιδράσεις του LPS. Ο ρόλος του στον άνθρωπο παραμένει ασαφής. Τα αντισώματα anti-PLA2R θεωρούνται ειδικά για την πρωτοπαθή μεμβρανώδη νεφροπάθεια (MN) . Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι το 60%-70% των ασθενών με πρωτοπαθή MN έχουν αυξημένα επίπεδα αυτών των αντισωμάτων (Hoxha et al., 2011). Επιπλέον, έχει περιγραφεί σαφής συσχέτιση μεταξύ των τίτλων των αντισωμάτων (ιδιαίτερα των IgG4) και της κλινικής δραστηριότητας της νόσου (Hoxha et al., 2011) ενώ έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με ριτουξιμάμπη είναι ικανή να μειώσει τα αντισώματα, παράλληλα με τη μείωση της απέκκρισης των πρωτεϊνών στα ούρα (Beck et al., 2011). Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί ανοσοσυμπλεγματικές εναποθέσεις που περιέχουν αντισώματα anti-PLA2R στο εξωτερικό άκρο της σπειραματικής

βασικής μεμβράνης με τη χρήση μελετών ανοσοφθορισμού, ακόμη και σε ασθενείς στους οποίους τα κυκλοφορούντα επίπεδα του αντισώματος αυτού είναι αρνητικά, γεγονός που υποδηλώνει ότι ένας αρνητικός τίτλος αντισωμάτων (τουλάχιστον με τις διαθέσιμες σήμερα τεχνικές) δεν επιτρέπει απαραίτητα τον αποκλεισμό της διάγνωσης της νόσου ελαχίστων αλλαγών Σε λήπτες μεταμοσχεύσεων νεφρού, η παρουσία αντισωμάτων anti-PLA2R θα μπορούσε επίσης να έχει μεγάλη σημασία για τη διάκριση μεταξύ υποτροπής της MN και de novo μεταμοσχευμένης MN (Debiec et al., 2011). Ο ρόλος των αντισωμάτων anti-PLA2R στην παθογένεια της MN είναι άγνωστος. Η βλάβη μπορεί να προκύψει μετά το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων (αντίσωμα/υποδοχέας) και την επακόλουθη ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Επιπλέον, υπάρχει γενετική ευαισθησία που σχετίζεται με το αλληλόμορφο HLA-DQA1 στο 6p21, σύμφωνα με το οποίο τα ομόζυγα άτομα εμφανίζουν προδιάθεση να παράγουν αντισώματα όχι μόνο έναντι του PLA2R αλλά και άλλων αντιγόνων. Έχει εντοπιστεί συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων πολυμορφισμών του PLA2R και του κινδύνου εμφάνισης μεμβρανώδη νεφροπάθειας (MN). Η ίδια μελέτη περιέγραψε τόσο προστατευτικούς όσο και σχετιζόμενους με τον κίνδυνο απλότυπους για τη νόσο, αν και αυτοί δεν συσχετίζονται με την πρόγνωση. Η παρουσία υποδοχέων PLA2 σε άλλες περιοχές του σώματος, όπως οι πνεύμονες και τα λευκοκύτταρα, υποδηλώνει την ύπαρξη πρόσθετων τοπικών μεταβλητών που διευκρινίζουν γιατί η κλινική εκδήλωση περιορίζεται στη νεφρική συμμετοχή. Έχει βρεθεί μια διαλυτή παραλλαγή του PLA2R, η οποία παράγεται με εναλλακτικό τρόπο και η οποία φέρεται να ρυθμίζει τα επίπεδα της ελεύθερης κυκλοφορούσας φωσφολιπάσης A2. Παρ' όλα αυτά, καμία έρευνα δεν έχει δείξει με επιτυχία υψηλότερα επίπεδα ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν τη διαλυτή μορφή του υποδοχέα σε άτομα με MCN, γεγονός που έχει θεωρηθεί ως υποστήριξη για την in situ δημιουργία αυτών των ανοσοσυμπλεγμάτων. Η έλλειψη αντισωμάτων που να στοχεύουν τη διαλυτή παραλλαγή του υποδοχέα, η οποία διαφέρει ως προς το μοριακό βάρος και τη δομή

από τον υποδοχέα της μεμβράνης, ευθυγραμμίζεται με τα ευρήματα ότι η ανοσογονικότητα της πρωτεΐνης απαιτεί τη διατήρηση συγκεκριμένων αντιγονικών διαμορφώσεων αποκλειστικά στη δομή της πρωτεΐνης της μεμβράνης. Η ταυτοποίηση αντισωμάτων IgG έναντι του PLA2R σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με πρωτοπαθή MN διευκόλυνε τη δημιουργία μεθόδων για τον ποσοτικό προσδιορισμό των κυκλοφορούντων επιπέδων και ειδικών χρώσεων για την ανίχνευσή του σε νεφρικές βιοψίες. Και οι δύο διαδικασίες αντιπροσωπεύουν σημαντικές κλινικές εξελίξεις για τη διάγνωση και τη διαχείριση των ασθενών με MN, βοηθώντας δυνητικά στον εντοπισμό ατόμων με πρωτοπαθείς μορφές της νόσου και προσφέροντας πληροφορίες για τη δραστηριότητα της νόσου σε κάθε δεδομένη στιγμή, καθοδηγώντας έτσι τις θεραπευτικές αποφάσεις. Παρά την προφανή διαγνωστική σημασία αυτής της μέτρησης με βάση τα δημοσιευμένα ευρήματα, απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να διευκρινιστεί η προγνωστική της σημασία και η πιθανή χρήση της ως πρώιμη ένδειξη υποτροπής. Η εύρεση ενός ειδικού για τη μεμβράνη των ποδοκυττάρων αντιγόνου στον άνθρωπο, το οποίο στοχεύεται από αντισώματα IgG *in situ*, υποδηλώνει την πιθανή παρουσία άλλων τοπικών αντιγόνων που εμπλέκονται σε παρόμοιες διαδικασίες.

Μετά την ταυτοποίηση του PLA2R ως στόχου για την αυτοάνοση απόκριση, εντοπίστηκαν δύο νέα αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων των ποδοκυττάρων: η αλδοσο-αναγωγή και η δισμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου 2 (SOD2), τα οποία συγκεντρώνουν με τις εναποθέσεις IgG και το συμπλήρωμα και αναγνωρίζονται επιλεκτικά από την IgG4 που εκλύεται από το νεφρικό παρέγχυμα (Prunotto et al., 2010). Αυτά τα αντισώματα φαίνεται να είναι μοναδικά στην πρωτοπαθή μεμβρανώδη νεφροπάθεια, καθώς δεν έχουν ανιχνευθεί σε άτομα με μεταγενέστερες μορφές νεφροπάθειας ελάχιστων αλλαγών ή άλλες νεφρικές διαταραχές. Η συχνότητα αυτών των αντισωμάτων δεν έχει εξακριβωθεί σε κλινικές έρευνες και μέχρι στιγμής δεν έχει εντοπιστεί οριστική αιτιοπαθογενετική σύνδεση. Υπερδομικές εξετάσεις εντοπίζουν τα σχετικά αντιγόνα εντός του

κυτταροπλάσματος των ποδοκυττάρων και των διεργασιών τους, με στοιχεία που υποδηλώνουν ότι και τα δύο αντιγόνα εκφράζονται από τα ποδοκύτταρα, δεδομένου ότι ανευρίσκονται μόνο στα σωληνάρια ενός υγιούς νεφρού (Segarra-Medrano et al., 2012). Στο πλαίσιο της SOD2, τα *in vitro* ευρήματα συσχετίζουν την έκφρασή της στα ποδοκύτταρα με το οξειδωτικό στρες. Η αναγνώριση αυτού του μορίου από την IgG4 το κατατάσσει στα νεοανακαλυφθέντα αντιγόνα που μπορεί να χρησιμεύσουν ως στόχοι για την αυτοάνοση απόκριση στην πρωτογενή MN. Παρ' όλα αυτά, ο συγκεκριμένος παράγοντας που εκκινεί τη νεο-έκφραση του αντιγόνου παραμένει απροσδιόριστος. Κατά συνέπεια, δεν είμαστε προς το παρόν σε θέση να εξακριβώσουμε αν η παρατηρούμενη αυτοάνοση απόκριση χρησιμεύει ως ο πρωταρχικός καταλύτης της νόσου ή, όπως και άλλες φλεγμονώδεις διεργασίες, αν απλώς προκύπτει από μια βλάβη των ποδοκυττάρων που προκαλείται από εναλλακτικούς ανοσολογικούς παράγοντες, προκαλώντας έτσι μια δευτερογενή αυτοάνοση απόκριση. Τα αντιγόνα που προέρχονται εκτός των νεφρών αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος των περιπτώσεων δευτεροπαθούς μεμβρανώδους νεφροπάθειας. Τα αντιγόνα αυτά πιστεύεται ότι προκαλούν ανοσολογική απάντηση κατά την εναπόθεση στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, τη διέλευση μέσω του κυκλοφορικού συστήματος και τη διέλευση από τη σπειραματική βασική μεμβράνη. Τα αντιγόνα αυτά μπορεί να προέρχονται από διάφορες αιτίες, οι οποίες συνδέονται κυρίως με συστηματικές αυτοάνοσες διαταραχές, λοιμώδεις παράγοντες, νεοπλασματικές καταστάσεις ή μετά από έκθεση σε ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ή διαιτητικά αντιγόνα.

Πρόσφατες αναφορές περιγράφουν λεπτομερώς περιπτώσεις μεμβρανώδους νεφροπάθειας (MN), όπου η νεφρική παθολογία προκύπτει από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που σχηματίζονται από αλβουμίνη βοοειδών και IgG αντι-αλβουμίνης βοοειδών. Η χρώση C4d σε νεφρικές βιοψίες, αν και δεν αποτελεί κυκλοφορούντα βιοδείκτη, μπορεί να είναι πλεονεκτική στη διάγνωση του νεφρωσικού συνδρόμου που αποδίδεται σε MN υπό συγκεκριμένες συνθήκες μέσω

της εξέτασης της οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Η παρουσία C4d σε νεφρικές βιοψίες υποδηλώνει ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της κλασικής οδού ή της οδού της λεκτίνης, αποκλείοντας την εναλλακτική οδό. Η χρησιμότητα της χρώσης C4d είναι καθιερωμένη στην αξιολόγηση παθολογιών μεταμόσχευσης νεφρού και η εφαρμογή της έχει πρόσφατα επεκταθεί στη διερεύνηση πρωτοπαθών νεφροπαθειών. Η παρουσία εναποθέσεων C4d σε βιοψίες από ασθενείς με MN έχει αναγνωριστεί εδώ και μερικά χρόνια, αλλά η πιθανή κλινική της σημασία δεν είχε αξιολογηθεί μέχρι πρόσφατα. Η πρόσφατη βιβλιογραφία έχει περιγράψει λεπτομερώς την εφαρμογή της χρώσης C4d μέσω ανοσοϊστοχημικών μεθόδων σε δείγματα ενσωματωμένα σε παραφίνη (Rodriguez et al., 2012). Σε ειδικές περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει επαρκές υλικό για ανοσοφθορισμό ή ηλεκτρονική μικροσκοπία, μια θετική χρώση C4d στα σπειραματικά τριχοειδή μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση μεταξύ της νεφροπάθειας ελαχίστων αλλοιώσεων (MCN), της μεμβρανώδους νεφροπάθειας (MN) και της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (FSG), όταν η οπτική μικροσκοπία δίνει διφορούμενα αποτελέσματα. Μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η θετική C4d στα σπειραματικά τριχοειδή των βιοψιών μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να σημαίνει υποτροπή της κύριας πάθησης σε ασθενείς με MN μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (Segarra-Medrano et al., 2012).

Η σωληναριακή πρωτεϊνουρία χρησιμεύει ως κριτήριο για την ένδειξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής στη μεμβρανώδη νεφροπάθεια (Segarra-Medrano et al., 2012). Τα κριτήρια για την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε ασθενείς με πρωτοπαθή MN παραμένουν αμφιλεγόμενα, δεδομένου ότι περίπου το 30%-40% των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν αυτόματα ύφεση, ενώ ένα παρόμοιο ποσοστό μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια χωρίς παρέμβαση. Οι κλινικές μεταβλητές που είναι ενδεικτικές μιας αρνητικής πρόγνωσης είναι καθιερωμένες και η αυθόρμητη εξέλιξη προς οποιαδήποτε κατεύθυνση γίνεται συνήθως εμφανής εντός των πρώτων 2 ή 3 ετών παρακολούθησης. Οι κλινικές συστάσεις

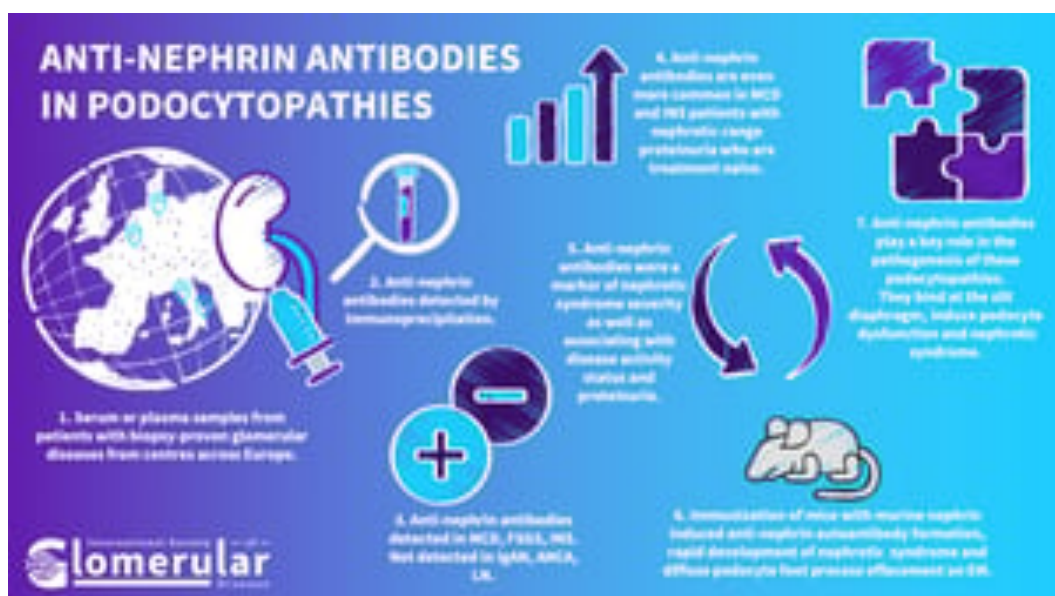
συνηγορούν συνήθως υπέρ μιας δοκιμαστικής περιόδου συντηρητικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, πριν από την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η ιατρική συναίνεση είναι ότι η φάση αυτή πρέπει να εκτείνεται τουλάχιστον 6 μήνες- ωστόσο, η διάρκεια πρέπει να καθορίζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των δυσμενών προγνωστικών μεταβλητών. Παρ' όλα αυτά, τα στοιχεία που στηρίζουν αυτές τις συστάσεις δεν έχουν επαρκή σταθερότητα, γεγονός που ωθεί ορισμένους συγγραφείς να αμφισβητήσουν και να υποστηρίξουν ότι, ακόμη και όταν λαμβάνονται υπόψη οι συνιστώμενες περίοδοι παρατήρησης, παραμένει ένας σημαντικός κίνδυνος άσκοπης έκθεσης στην τοξικότητα των ανοσοκατασταλτικών για πολλούς ασθενείς. Οι ομάδες αυτές υποστηρίζουν τον περιορισμό της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά σε εκείνους που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια. Αν και η στρατηγική αυτή έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της στην επίτευξη υψηλών ποσοστών νεφρικής επιβίωσης, η πρόκληση έγκειται στην επίτευξη συναίνεσης σχετικά με τα βέλτιστα κριτήρια για τον εντοπισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου. Οι υποστηρικτές των περιορισμών της θεραπείας αρχικά υποστήριζαν ότι η ένδειξη μειωμένης νεφρικής λειτουργίας αποτελούσε τον πιο καθοριστικό δείκτη για την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, η αναβολή της θεραπείας έως ότου εκδηλωθούν σημάδια νεφρικής επιδείνωσης μπορεί να επιδεινώσει την εξέλιξη των νεφρικών βλαβών σε ινωτική κατάσταση, να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, να οδηγήσει σε μη βέλτιστες θεραπευτικές αποκρίσεις ή ενδεχομένως να οδηγήσει σε υπολειπόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Στο πλαίσιο αυτό, οι ιατρικοί ερευνητές έχουν αναζητήσει δείκτες υποκατάστασης που βοηθούν στην πρόβλεψη της πρόγνωσης κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου και καθοδηγούν τις θεραπευτικές αποφάσεις πριν από την πτώση της νεφρικής λειτουργίας. Οι κυρίαρχες πληροφορίες σχετικά με το θέμα αυτό εστιάζουν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των επιπέδων των πρωτεϊνών των ουροφόρων σωληναρίων

ως υποκατάστατου δείκτη για τον έγκαιρο εντοπισμό της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (Segarra-Medrano et al., 2012). Οι Branten et al. (1988) εξέτασαν την εγκυρότητα και την ακρίβεια της απέκκρισης στα ούρα της β -2 μικροσφαιρίνης (β 2m) και της IgG ως προγνωστικών παραγόντων για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της κρεατινίνης άνω του 50% ή επίπεδα κρεατινίνης ορού άνω του 1,5 mg/dl, σε μια ομάδα ασθενών με νεφροπάθεια ελάχιστων μεταβολών (NN) και φυσιολογική βασική νεφρική λειτουργία. Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα χορηγήθηκαν στους ασθενείς μόνο μετά την επίδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Το 44% των ασθενών παρουσίασε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ποσοστό που ευθυγραμμίζεται με τα ευρήματα άλλων ερευνών σχετικά με τη φυσική εξέλιξη των μη θεραπευόμενων ατόμων. Η επιδείνωση σημειώθηκε κατά τους πρώτους 36 μήνες παρακολούθησης. Η απέκκριση στα ούρα β 2-μικροσφαιρίνης $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{min}$ και ανοσοσφαιρίνης G ≥ 250 mg/24h συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εξέλιξης, παρουσιάζοντας ισοδύναμη ευαισθησία και αυξημένη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία σε σύγκριση με την πρωτεϊνουρία. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η αξιολόγηση και των δύο παραμέτρων μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της έναρξης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, η σημασία αυτών των δεδομένων στην κλινική πρακτική είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, καθώς δεν πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις για τον προσδιορισμό των ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων εξέλιξης της νόσου, ούτε έχει χαρακτηριστεί η μεταβλητότητα των επιπέδων β 2m και IgG στα ούρα όταν αξιολογούνται στον ίδιο ασθενή για μεγάλο χρονικό διάστημα (Segarra-Medrano et al., 2012). Επιπλέον, σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνας, η πραγματοποίηση θεραπευτικής επιλογής με βάση τα επίπεδα β 2m ή IgG θα είχε ως αποτέλεσμα την παράλειψη θεραπείας για το 10% των ασθενών, οι οποίοι τελικά θα παρουσίαζαν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Έχει προταθεί ότι οι συγκεντρώσεις στα ούρα της α 1-μικροσφαιρίνης και άλλων πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να

έχουν συγκρίσιμη προγνωστική σημασία- ωστόσο, καμία από αυτές δεν έχει επιβεβαιωθεί σε ανεξάρτητες κλινικές έρευνες. Η μέτρηση της $\beta 2m$ παρουσιάζει προκλήσεις στην κλινική πρακτική ρουτίνας, δεδομένου ότι τα ούρα είναι βιώσιμα για μελέτη μόνο εάν το pH τους υπερβαίνει το 6, λόγω της αποδόμησης αυτού του μορίου στα όξινα ούρα. Κατά συνέπεια, έχουν προταθεί εναλλακτικές πρωτεΐνες με πιο σταθερό προφίλ ως δείκτες. Έχει εντοπιστεί μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης στα ούρα της N-ακετυλο- β -D-γλυκοζαμινιδάσης (NAG), η οποία είναι ανεξάρτητη από το pH των ούρων, και της πρόγνωσης των ασθενών με νόσο Μεμβρανώδη Νεφροπάθεια (MN). Σε μια πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε την προγνωστική αποτελεσματικότητα της $\beta 2$ -μικροσφαιρίνης ($\beta 2m$) έναντι της NAG, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ενώ και οι δύο βιοδείκτες είναι πολύτιμοι για προγνωστικές προβλέψεις, η $\beta 2m$ είναι η πιο ακριβής από τους δύο (Bazzi et al., 1997). Η έρευνα αυτή προσδιόρισε την απέκκριση της $\beta 2m$ στα ούρα ως τον πιο αξιόπιστο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με πολυπαραγοντική ανάλυση. Τα αυξημένα επίπεδα $\beta 2m$ ή NAG συσχετίζονται με αρνητική πρόγνωση και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό των επιλογών ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, η απουσία δεδομένων σχετικά με τη μεταβλητότητα των επιπέδων $\beta 2m$ και NAG, όταν αξιολογούνται στο ίδιο άτομο για παρατεταμένη διάρκεια, σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι περίπου το 15 % των ασθενών που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα $\beta 2m$ εμφανίζουν φθίνουσα νεφρική λειτουργία και ότι σχεδόν το 20 % των ασθενών με αυξημένα επίπεδα $\beta 2m$ μπορεί να επιτύχουν αυτόματη ύφεση, περιπλέκει τον προσδιορισμό της πραγματικής κλινικής χρησιμότητας αυτών των παραμέτρων. Αντίθετα, ο βασικός ρυθμός πειραματικής διήθησης σε αυτούς τους ασθενείς (71 ± 23 ml/min/1,73 m²) δείχνει σαφώς ότι η έρευνα συμπεριέλαβε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Το χαρακτηριστικό αυτό δυσχεραίνει την αξιολόγηση της προβλεπτικής ικανότητας των $\beta 2m$ και NAG για την υποβάθμιση της νεφρικής λειτουργίας, δεδομένου ότι σε πολλές περιπτώσεις η μείωση έχει ήδη

επέλθει, και εμποδίζει επίσης την προεκβολή των συμπερασμάτων αυτής της μελέτης για άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, η ενσωμάτωση ασθενών με μειωμένη αρχική νεφρική λειτουργία είναι ζωτικής σημασίας για την ερμηνεία των αναγνωρισμένων ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς τόσο η $\beta 2m$ όσο και η NAG μπορεί να σηματοδοτούν σοβαρότερη νεφρική παθολογία, αντανakλώντας το βαθμό βλάβης. Κατά συνέπεια, είναι πιθανό ότι οι ασθενείς που παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα $\beta 2m$ και NAG παρουσίαζαν επίσης μειωμένους αρχικούς ρυθμούς σπειραματικής διήθησης, με αποτέλεσμα μειωμένη πιθανότητα αυθόρμητης ύφεσης ή θεραπευτικής ανταπόκρισης (Segarra-Medrano et al., 2012).

Τέλος, ένας ακόμη σημαντικός δείκτης για το νεφρωσικό σύνδρομο ο οποίος αναδείχθηκε πρόσφατα αφορά τα αυτοαντισώματα τα οποία στρέφονται κατά της νεφρίνης. Τα αυτοαντισώματα κατά της νεφρίνης είναι αντισώματα που στοχεύουν στην πρωτεΐνη νεφρίνη, η οποία είναι απαραίτητη για την κατασκευή και τη λειτουργία των κυττάρων των ποδοκυττάρων του σπειράματος.



Εικόνα 7: Αυτοαντισώματα που στοχεύουν τη νεφρίνη (Πηγή εικόνας: <https://www.is-gd.org/anti-nephrin-autoantibodies>)

Διεθνής έρευνα που χρησιμοποίησε μια νέα προσέγγιση εξέτασης εντόπισε σταθερά αυτοαντισώματα κατά της νεφρίνης στο 90% των περιπτώσεων ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου. Αυτή η πρόσφατη μελέτη, που παρουσιάστηκε στις 25 Μαΐου 2024 στο 61ο Συνέδριο της ERA και δημοσιεύθηκε ταυτόχρονα στο *New England Journal of Medicine*, περιελάμβανε ανάλυση ορού/πλάσματος δειγμάτων από μια πολυκεντρική κοόρτη που περιλάμβανε 357 ενήλικες με διάφορες πειραματικές παθήσεις, 192 παιδιά με ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο και 117 υγιείς μάρτυρες. Η έρευνα διεξήχθη από μια ομάδα του Πανεπιστημίου του Αμβούργου σε συνεργασία με άλλα 10 ιδρύματα. Τα αποτελέσματα αυτά υπόσχονται πολλά για τη μελλοντική διαχείριση των συναφών πειραματικών παθήσεων, οι οποίες σήμερα στερούνται ειδικών για την ασθένεια φαρμάκων και επιβαρύνουν σημαντικά τα πάσχοντα άτομα και τις οικογένειές τους (ISGD, 2024).

Σύμφωνα με την πρόσφατη έρευνα των Hengel et al. (2024) η νόσος των ελάχιστων αλλαγών και η πρωτοπαθής εστιακή τμηματική πειραματοσκληρίνωση στους ενήλικες, καθώς και το ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο στα παιδιά, είναι ανοσοδιαμεσολαβούμενες παθήσεις των ποδοκυττάρων που καταλήγουν σε νεφρωσικό σύνδρομο. Αυτοαντισώματα που στρέφονται κατά της νεφρίνης έχουν εντοπιστεί σε άτομα με νόσο ελάχιστης αλλαγής- ωστόσο, η κλινική και παθοφυσιολογική τους σημασία παραμένει ασαφής. Η έρευνα των Hengel et al. (2024) διαπίστωσε ότι τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα κατά της νεφρίνης ήταν διαδεδομένα σε άτομα με νόσο ελάχιστης αλλαγής ή ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο και φάνηκε να χρησιμεύουν ως δείκτες της δραστηριότητας της νόσου.

Μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για να διαπιστωθεί εάν τα αντισώματα αντι-νεφρίνης μπορούν να προβλέψουν τη θεραπευτική ανταπόκριση ενός ασθενούς, την εξέλιξη της νόσου και τον κίνδυνο υποτροπής (ISGD, 2024).

Συμπεράσματα

Από τη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε διαπιστώνεται πως η έρευνα για τους βιοδείκτες του νεφρωσικού συνδρόμου δεν μπορεί ακόμη να θεωρηθεί ολοκληρωμένη, ωστόσο, έχει προσφέρει σημαντικά ευρήματα, τα οποία μπορούν να αξιοποιηθούν για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών αλλά και την καθοδήγηση των θεραπευτικών επιλογών, όταν επικυρωθούν.

Η χρησιμότητα της διερεύνησης των βιοδεικτών, δεν πρέπει να υποτιμάται, καθώς μπορούν να προσφέρουν χρήσιμα ευρήματα και να συμβάλλουν στην ενίσχυση της διάγνωσης, της σταδιοποίησης και της θεραπείας μίας νόσου, με τρόπο ασφαλή και μη παρεμβατικό.

Η ανασκόπηση η οποία πραγματοποιήθηκε, ανέδειξε πως απαιτείται η σύγχρονη έρευνα σε σχέση με το νεφρωσικό σύνδρομο να στραφεί στην κατεύθυνση αυτή και να ελέγξει την εγκυρότητα των προτεινόμενων βιοδεικτών για τη διάγνωση και την εξέλιξή του, καταλήγοντας στους ασφαλέστερους και εκείνους που επηρεάζονται λιγότερο από άλλους παράγοντες, που μπορεί να δημιουργήσουν σύγχυση στα ευρήματα.

Μια σημαντική πρόκληση στη σύγχρονη νεφρολογία είναι η ταυτοποίηση βιοδεικτών που συνδέονται με ιστοπαθολογικά πρότυπα ή διακριτούς παθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι θα μπορούσαν να επιτρέψουν τη μη επεμβατική διάγνωση των αιτιών του νεφρωσικού συνδρόμου και τη δημιουργία προγνωστικών υποομάδων για κάθε τύπο νόσου, προβλέποντας έτσι την ανταπόκριση στη θεραπεία ή/και την υποτροπή.

Η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας των ασθενειών που σχετίζονται με το νεφρωσικό σύνδρομο, σε συνδυασμό με τη συνεχή βελτίωση και τυποποίηση των τεχνικών πρωτεωμικής του πλάσματος και των ούρων, έχει διευκολύνει την

ταυτοποίηση μιας αυξανόμενης σειράς δυνητικά επωφελών μορίων για αυτούς τους στόχους.

Βιβλιογραφικές αναφορές

Arendshorst, W. J. (1979). Autoregulation of renal blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Circulation Research*, 44(3), 344-349.

Asanuma, K., & Mundel, P. (2003). The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Journal of Clinical and Experimental Nephrology*, 7, 255-259.

Bard, J. B. L., & Woolf, A. S. (1992). Nephrogenesis and the development of renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 7(7), 563-572.

Bazzi, C., Petrini, C., Rizza, V., Arrigo, G., Beltrame, A., & D'Amico, G. (1997). Characterization of proteinuria in primary glomerulonephritides. SDS-PAGE patterns: clinical significance and prognostic value of low molecular weight ("tubular") proteins. *American journal of kidney diseases*, 29(1), 27-35.

Beck Jr, L. H., Fervenza, F. C., Beck, D. M., Bonegio, R. G., Malik, F. A., Erickson, S. B., ... & Salant, D. J. (2011). Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(8), 1543-1550.

Biomarkers Definitions Working Group, Atkinson Jr, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., ... & Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 69(3), 89-95.

Bockenhauer D. (2013). Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 28(8), 1153–1156. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2435-6>

Branten, A. J., Reichert, L. J., Koene, R. A., & Wetzels, J. F. (1998). Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 91(5), 359-366.

Brewer, B. D., Clement, S. F., Lotz, W. S., & Gronwall, R. (1991). Renal clearance, urinary excretion of endogenous substances, and urinary diagnostic indices in healthy neonatal foals. *Journal of veterinary internal medicine*, 5(1), 28-33.

Cambier, A., Rabant, M., Peuchmaur, M., Hertig, A., Deschenes, G., Couchoud, C., Kolko, A., Salomon, R., Hogan, J., & Robert, T. (2018). Immunosuppressive Treatment in Children With IgA Nephropathy and the Clinical Value of Podocytopathic Features. *Kidney international reports*, 3(4), 916–925. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.03.013>

Chadban, S. J., & Atkins, R. C. (2005). Glomerulonephritis. *The Lancet*, 365(9473), 1797-1806.

Couser, W. G. (1998). Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 13(suppl_1), 10-15.

Couser W. G. (2018). Primary Membranous Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(6), 983–997. <https://doi.org/10.2215/CJN.11761116>

Γκέλης, Δ. (2016). *Ποδοκύτταρο*. Ελληνο-Αγγλικό Ιατρικό Λεξικό. <https://gkelismedicallexicon.gr>

- Debiec, H., Martin, L., Jouanneau, C., Dautin, G., Mesnard, L., Rondeau, E., ... & Ronco, P. (2011). Autoantibodies specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and de novo membranous nephropathy. *American Journal of Transplantation*, 11(10), 2144-2152.
- Deshpande, N. S., Tewari, R., Badwal, S., Mendonca, S., & Bharadwaj, R. (2018). Evaluation of cases of membranoproliferative glomerulonephritis according to newer classification: A retrospective record-based study. *Medical journal, Armed Forces India*, 74(3), 264–267. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.01.008>
- Douglas-Denton, R. N., McNamara, B. J., Hoy, W. E., Hughson, M. D., & Bertram, J. F. (2006). Does nephron number matter in the development of kidney disease?. *Ethnicity & disease*, 16, 40-45.
- Ehrich, J. H. H., Rizzoni, G., Brunner, F. P., Fassbinder, W., Geerlings, W., Mallick, N. P., ... & Tufveson, G. (1992). Renal replacement therapy for end-stage renal failure before 2 years of age. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 7(12), 1171-1177.
- Ellenberg, S. S., & Hamilton, J. M. (1989). Surrogate endpoints in clinical trials: cancer. *Statistics in medicine*, 8(4), 405-413.
- Fleming, T. R., & DeMets, D. L. (1996). Surrogate end points in clinical trials: are we being misled?. *Annals of internal medicine*, 125(7), 605-613.
- Food and Drug Administration Innovation and Stagnation (2010) Challenges and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products (White Paper). R <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/ucm204289.htm>.
- Greka, A., & Mundel, P. (2012). Cell biology and pathology of podocytes. *Annual review of physiology*, 74(1), 299-323.

Gilmore, J. P., Cornish, K. G., Rogers, S. D., & Joyner, W. L. (1980). Direct evidence for myogenic autoregulation of the renal microcirculation in the hamster. *Circulation research*, 47(2), 226-230.

Hall, J., Gyton, A., Jackson, T., Granger, J., Kastner, P. (1981). Autoregulation of glomerulus filtration: role of angiotensin system. In Zuruksoglu, W., Papadimitriou, M., Pyrpasopoulos, M., Sion, M., Zamboulis, C. eds, *Proc 8th Int Congr Nephrol*, Athens.

Hengel, F. E., Dehde, S., Lassé, M., Zahner, G., Seifert, L., Schnarre, A., ... & Pontrelli, P. (2024). Autoantibodies targeting nephrin in podocytopathies. *N Engl J Med*, 391(5), 422-433.

Heymann, W., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G., & Hunter, J. L. (1959). Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 100(4), 660-664.

Hoxha, E., Harendza, S., Zahner, G., Panzer, U., Steinmetz, O., Fechner, K., ... & Stahl, R. A. (2011). An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(8), 2526-2532.

Ηλιόπουλος, Ν. (1983). *Νεφρική Σωληναριακή Επαναρρόφηση Ψευδάργυρου στο Φυσιολογικό Άνθρωπο: Επίδραση της Φορτίσεως με Νάτριο* (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής).

ISGD (2024). Anti-Nephrin Autoantibodies Research. An ISGD-Enabled Collaboration. <https://www.is-gd.org>

Ito, S., Arima, S., Ren, Y. L., Juncos, L. A., & Carretero, O. A. (1993). Endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in

the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. *The Journal of clinical investigation*, 91(5), 2012-2019.

Katsuno, T., Masuda, T., Saito, S., Kato, N., Ishimoto, T., Kato, S., Kosugi, T., Tsuboi, N., Kitamura, H., Tsuzuki, T., Ito, Y., & Maruyama, S. (2019). Therapeutic efficacy of rituximab for the management of adult-onset steroid-dependent nephrotic syndrome: a retrospective study. *Clinical and experimental nephrology*, 23(2), 207–214. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1630-y>

Kon, V. & Ichikawa, I. (1981). Hormonal regulation of glomerular filtration. *Annu Rev Med*, 36, 515-531.

Kumar, J., Gulati, S., Sharma, A. P., Sharma, R. K., & Gupta, R. K. (2003). Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 18(7), 657–660. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1154-9>

Κουλουρίδης, Ε., & Κουλουρίδης, Ι. (2014). Βασικές αρχές της παθοφυσιολογίας του νεφρικού σωληναρίου σε μοριακό επίπεδο-Basic principles of renal tubular physiology upon molecular level. *Ελληνική Νεφρολογία-Hellenic Nephrology*, 26(3).

Koyama, A., Fujisaki, M., Kobayashi, M., Igarashi, M., & Narita, M. (1991). A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney international*, 40(3), 453-460.

Lamba, P., Nam, K. H., Contractor, J., & Kim, A. (2020). Nephritic syndrome. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 47(4), 615-629.

Lefaucheur, C., Stengel, B., Nochy, D., Martel, P., Hill, G. S., Jacquot, C., Rossert, J., & GN-PROGRESS Study Group (2006). Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney international*, 70(8), 1510–1517. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001790>

London, G. M., Levenson, J. A., Hornych, A. F., London, A. M., & Safar, M. E. (1984). Total effective vascular compliance and renal filtration fraction in normotensive subjects and essential hypertensive patients. In *Cardiocirculatory Function in Renal Disease* (Vol. 41, pp. 199-208). Karger Publishers.

McCloskey, O., & Maxwell, A. P. (2017). Diagnosis and management of nephrotic syndrome. *The Practitioner*, 261(1801), 11–15.

Νιάρχου, Θ. (χ.χ.). Διαφορική Διάγνωση. Ευαγγελισμός. https://www.evangelismos-hosp.gr/files/epistimoniki_enosi/10_01_18_D_D_NIARCHOU.pdf

Okutsu, M., Kamei, K., Sato, M., Kanamori, T., Nishi, K., Ishiwa, S., Ogura, M., Sako, M., Ito, S., & Ishikura, K. (2021). Prophylactic rituximab administration in children with complicated nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 36(3), 611–619. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04771-5>

Oxburgh, L. (2018). Kidney nephron determination. *Annual review of cell and developmental biology*, 34(1), 427-450.

Ozkaya, N., Cakar, N., Ekim, M., Kara, N., Akkök, N., & Yalçinkaya, F. (2004). Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 46(4), 436–438. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01920.x>

Παπαδάκη, Σ., & Ντουράκης, Σ. Π. (2016). Οξεία νεφρική βλάβη σε κίρρωτικούς ασθενείς. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 33(1).

Piyaphanee, N., Ma, Q., Kremen, O., Czech, K., Greis, K., Mitsniefes, M., ... & Bennett, M. R. (2011). Discovery and initial validation of α 1-B glycoprotein fragmentation as a differential urinary biomarker in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 5(5-6), 334-342.

- Politano, S. A., Colbert, G. B., & Hamiduzzaman, N. (2020). Nephrotic syndrome. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 47(4), 597-613.
- Potter, E. (1972). *Normal and abnormal Development of the Kidney*. Yearbook Medical Publishers. Chicago.
- Prunotto, M., Carnevali, M. L., Candiano, G., Murtas, C., Bruschi, M., Corradini, E., ... & Ghiggeri, G. M. (2010). Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(3), 507-519.
- Randall Thomas, S. (2009). Kidney modeling and systems physiology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 1(2), 172-190.
- Reiser, J., & Altintas, M. M. (2016). Podocytes. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-114. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7255.1>
- Risdon, R., & Woolf, A. (1998). Developmental defects and cystic diseases of the kidney. In *Pathology of the Kidney* 5 th ed Jennette C, Olson J, Schwartz M, Silva F ed 1149-1205.
- Robertson, C. R., Deen, W. M., Troy, J. L., & Brenner, B. M. (1972). Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. 3. Hemodynamics and autoregulation. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 223(5), 1191-1200.
- Rodriguez, E. F., Cosio, F. G., Nasr, S. H., Sethi, S., Fidler, M. E., Stegall, M. D., ... & Cornell, L. D. (2012). The pathology and clinical features of early recurrent membranous glomerulonephritis. *American Journal of Transplantation*, 12(4), 1029-1038.
- Rood, I. M., Deegens, J. K. J., Lugtenberg, D., Bongers, E. M. H. F., & Wetzels, J. F. M. (2019). Nephrotic Syndrome With Mutations in NPHS2: The Role of R229Q

and Implications for Genetic Counseling. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 73(3), 400–403. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.034>

Rostoker, G., Behar, A., & Lagrue, G. (2000). Vascular hyperpermeability in nephrotic edema. *Nephron*, 85(3), 194–200. <https://doi.org/10.1159/000045661>

Russo, L. M., Bakris, G. L., & Comper, W. D. (2002). Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 39(5), 899–919. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.32764>

Saxén, L. (1987). *Organogenesis of the Kidney* (Vol. 19). Cambridge University Press.

Segarra-Medrano, A., Carnicer-Cáceres, C., Arbós-Via, M. A., Quiles-Pérez, M. T., Agraz-Pamplona, I., & Ostos-Roldán, E. (2012). Biological markers of nephrotic syndrome: a few steps forward in the long way. *Nefrología (English Edition)*, 32(5), 558-572.

Sethi, S., De Vriese, A. S., & Fervenza, F. C. (2022). Acute glomerulonephritis. *The Lancet*, 399(10335), 1646-1663.

Shalhoub, R. (1974). Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet*, 304(7880), 556-560.

Sharma, M., Sharma, R., McCarthy, E. T., & Savin, V. J. (1999). “The FSGS Factor”: Enrichment and: in Vivo: Effect of Activity from Focal Segmental Glomerulosclerosis Plasma. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(3), 552-561.

Sibley, M., Roshan, A., Alshami, A., Catapang, M., Jöbsis, J. J., Kwok, T., Polderman, N., Sibley, J., Matsell, D. G., Mammen, C., & Pediatric Nephrology

- Clinical Pathway Development Team (2018). Induction prednisone dosing for childhood nephrotic syndrome: how low should we go?. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 33(9), 1539–1545. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3975-6>
- Sier, C. F., Stephens, R., Bizik, J., Mariani, A., Bassan, M., Pedersen, N., ... & Blasi, F. (1998). The level of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased in serum of ovarian cancer patients. *Cancer Research*, 58(9), 1843-1849.
- Smith, H. W. (1953). Comparative physiology of the kidney. *Journal of the American Medical Association*, 153(17), 1512-1514.
- Smith, H. W., & Marshall, C. J. (2010). Regulation of cell signalling by uPAR. *Nature reviews Molecular cell biology*, 11(1), 23-36.
- Smoyer, W. E., & Mundel, P. (1998). Regulation of podocyte structure during the development of nephrotic syndrome. *Journal of molecular medicine*, 76, 172-183.
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers?. *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
- Sultana, M. N., Majumder, B., Rahman, M. J., Moniruzzaman, A. M., Suja, A. M., Ali, M. E., Sarker, Z. H., Nabi, S. N., & Mostakim, M. A. (2018). Dipstick Method versus Spot Urinary Protein Creatinine Ratio for Evaluation of Massive Proteinuria in Childhood Nephrotic Syndrome. *Mymensingh medical journal : MMJ*, 27(2), 369–374.
- Thurau, K. (1964). Renal hemodynamics. *Am J Med*, 36, 698-719.
- Tapia, C., & Bashir, K. (2017). Nephrotic syndrome. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- Tapia, C., & Bashir, K. (2023). Nephrotic Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Van Den Berg, J. G., Aten, J., Chand, M. A., Claessen, N., Dijkink, L., Wijdenes, J., ... & Weening, J. J. (2000). Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(3), 413-422.

Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., & Emma, F. (2017). Minimal Change Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(2), 332–345. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>

Vukojevic, K., Raguz, F., Saraga, M., Filipovic, N., Bocina, I., Kero, D., Glavina Durdov, M., Martinovic, V., & Saraga-Babic, M. (2018). Glomeruli from patients with nephrin mutations show increased number of ciliated and poorly differentiated podocytes. *Acta histochemica*, 120(8), 748–756. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.08.015>

Wasilewska, A. M., Zoch-Zwierz, W. M., & Pietruczuk, M. (2006). Expression of P-glycoprotein in lymphocytes of children with nephrotic syndrome treated with glucocorticoids. *European journal of pediatrics*, 165, 839-844.

Webster, J. I., & Carlstedt-Duke, J. (2002). Involvement of multidrug resistance proteins (MDR) in the modulation of glucocorticoid response. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 82(4-5), 277-288.

Wittes, J., Lakatos, E., & Probstfield, J. (1989). Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Statistics in medicine*, 8(4), 415-425.

WHO (2001). International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>

Woolf, A. S., Bosch, R. J., & Fine, L. G. (1993). Gene transfer into the mammalian kidney: First steps towards renal gene therapy. *Kidney International Supplement*, (39).

Woolf, A. S. (1997). Multiple causes of human kidney malformations. *Archives of disease in childhood*, 77(6), 471-474.

Yared, A., & Yoshioka, T. (1989). Autoregulation of glomerular filtration in the young. In *Seminars in Nephrology*. 9 (1), 94-97.

Youssef, D. M., Elbehidy, R. M., Abdelhalim, H. S., & Amr, G. E. (2011). Soluble Interleukine-2 Receptor Andmdr1 Gene Expression Levels as Inflammatory Biomarkers for Prediction of Steroid Response in Children with Nephrotic Syndrome.