ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

2008,19(1):54-65

Ο ρόλος των μακροφάγων στις νεφρίτιδες

Β. ΡΑΪΚΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συσσώρευση των μακροφάγων στα σπειράματα είναι κοινό εύρημα στην υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η ικανότητα των μακροφάγων να παράγουν ευρύ φάσμα παραγόντων οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη, υποδηλώνει ότι συμμετέχουν στη νεφρική βλάβη. Τα μονοκύτταρα από ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) έχουν αυξημένη ικανότητα παραγωγής TNF-α. Ο TNF-α θεωρείται ότι προάγει την δυσλιπιδαιμία και τη σπειραματική βλάβη στον ΣΕΛ. Η αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα προκαλούμενη από αντισώματα αντι-καρδιολιπίνης/β2 γλυκοπρωτεΐνης Ι, μπορεί να εξηγήσει τα θρομβοεμβολικά επεισόδια στον ΣΕΛ. Ενώ εξάλειψη των μακροφάγων προσέφερε μερική νεφρική ιστική προστασία κατά την οξεία ισχαιμική νεφρική νόσο, τα μακροφάγα διηθούν κυρίως τους νεφρούς 24 ώρες μετά την επαναιμάτωση και κυριαρχούν την $3^{η}$-$5^{η}$ ημέρα, υποστηρίζοντας τη δυνατότητα της συμμετοχής τους στη διαδικασία αναγέννησης μετά την ισχαιμία/επαναιμάτωση.

Αύξηση της απόπτωσης με αύξηση των αυτοαντιγόνων, και ανεπαρκής ικανότητα των μακροφάγων να απομακρύνουν το αποπτωτικό φορτίο έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια του ΣΕΛ. Η αντιμετώπιση της νεφρίτιδας του ΣΕΛ θα πρέπει να περιλαμβάνει στρατηγικές οι οποίες εμποδίζουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων, τη μετανάστευσή τους στους νεφρούς, αλλά και περιορίζουν την πορεία της απόπτωσης.

Νεφρολόγος, Συνεργάτης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστήμιου Αθηνών - Γ.Ν.Α «Λαϊκό»
e-mail: vraikou@med.uoa.gr

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(1): 54-65

Όροι ευρετηρίου: *μακροφάγα, χημειοκίνες, σπειραματονεφρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, απόπτωση*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και ιδιαιτέρως η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα ("crescentic" glomerulonephritis) χαρακτηρίζονται από σημαντική σπειραματική συσσώρευση λευκοκυττάρων. Τα μακροφάγα, εξ' αιτίας της αφθονίας τους στα σπειράματα, ιδίως στην ανθρώπινη ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, της σχέσης τους με τη βαρειά σπειραματική βλάβη και της ποικιλίας των φλεγμονογόνων ικανοτήτων τους, έχουν θεωρηθεί σαν οι κύριοι κυτταρικοί ρυθμιστές της βλάβης. Η παρουσία των CD4+ Τ-κυττάρων, των μακροφάγων, και της ινικής στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, δείχνει συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας - επιβραδυνομένου τύπου υπερευαισθησίας στην ανάπτυξη της σπειραματικής βλάβης[1].

ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Η συσσώρευση των σπειραματικών μακροφάγων είναι κοινό χαρακτηριστικό της ανθρώπινης υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας. Ο βαθμός της διήθησης των μακροφάγων συσχετίζεται με την ιστοπαθολογική καταστροφή και την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Η ικανότητα των μακροφάγων να εκκρίνουν μεγάλη ποικιλία παραγόντων οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη, υποδηλώνει ότι τα κύτταρα αυτά προκαλούν τη νεφρική βλάβη παρά απλώς υπάρχουν ως απάντηση στην ιστική καταστροφή[2]. Στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα τα μακροφάγα είναι ένα επιπλέον συστατικό των «μηνοειδών σχηματισμών» (crescents) σε ανθρώπους και σε πειραματικά μοντέλα. Αρχικά συσσωρεύονται στο διάμεσο ιστό, ο οποίος καλύπτει ένα νεοδημιουργούμενο μηνοειδή σχηματισμό από την εξωτερική πλευρά. Στους πρώιμους μηνοειδείς σχηματισμούς, αυτή η διάμεση αντίδραση χωρίζεται από το μηνοειδή σχηματισμό με τη βασική μεμβράνη του τοιχωματικού επιθηλίου (parietal basement membrane, PBM). Σε προχωρημένη φάση, τα μακροφάγα αυξάνονται και αναμειγνύονται με τα επιθηλιακά κύτταρα μέσα στο μηνοειδή σχηματισμό, πιθανώς με την είσοδό τους δια μέσου ρηγμάτων της PBM[3].

1. Ο ρόλος των μακροφάγων στη χρόνια νεφρική βλάβη

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η σωληναριακή διάμεση φλεγμονή και βλάβη συσχετίζονται με τη διήθηση από μακροφάγα. Ως συνέπεια μιας πρωτοπαθούς βλάβης, η πρωτεϊνουρία, η χρόνια υποξία, και οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα σπειράματα, τροποποιούν την έκφραση παραγόντων, οι οποίοι προάγουν μετανάστευση και συσσώρευση των μακροφάγων (Πίνακας 1).

Μόρια προσκόλλησης, χημειοκίνες, προϊόντα του συμπληρώματος και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορούν να θεωρηθούν παράγοντες, οι οποίοι διευθύνουν την διαδικασία της μετανάστευσης των μακροφάγων από το περιφερικό αίμα μέσω του ενδοθηλίου των τριχοειδών και της συσσώρευσής τους, στον ιστό (Σχήμα 1)[4].

Επίσης, τα μακροφάγα μπορούν να παρουσιάσουν αντιγόνα στα Τ-κύτταρα δια μέσου των μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης-ΙΙ (HLA-class II), και να αρχίσουν την ανοσολογική απάντηση[4].

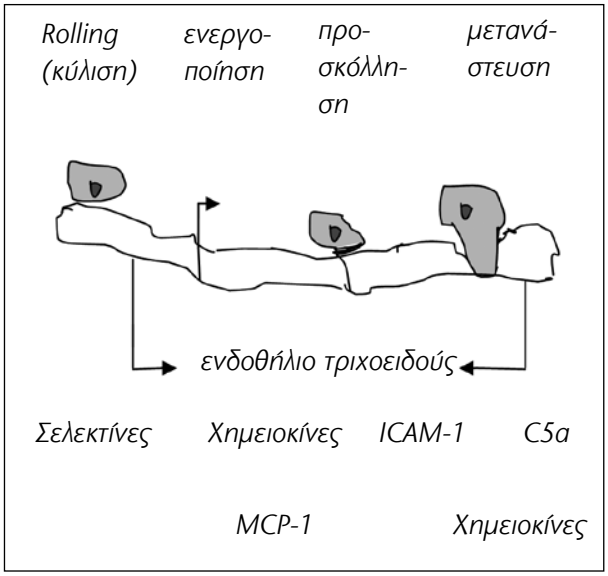
Από τις χημειοκίνες, οι πιο καλά μελετημένες είναι η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) και η RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted). Η έκφραση του υποδοχέα CCR5 της χημειοκίνης RANTES περιορίζεται στα Τ-κύτταρα, ενώ ο εναλλακτικός υποδοχέας CCR1 της RANTES εκφράζεται κυρίως στα μακροφάγα[5] (Πίνακας 2).

Η fractalkine βρίσκεται σε δύο διαφορετικές μορφές, μία συνδεδεμένη με την κυτταρική μεμβράνη και μία διαλυτή μορφή, που προέρχεται με πρωτεολυτική απόσπαση από τη μεμβράνη. Η fractalkine μπορεί να λειτουργεί με τη διαλυτή μορφή της ως χημειοτακτική ουσία, και με τη μεμβρανική μορφή της ως μόριο προσκόλλησης κυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα της, CX3CR1[6]. Ο υποδοχέας CX3CR1 εκφράζεται σε

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΤΗ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

Παράγοντες πού προάγουν τη συσσώρευση των μακροφάγων

1. Μόρια προσκόλλησης: *σελεκτίνες, ιντεγκρίνες, ICAM-1, VCAM-1*
2. Χημειοκίνες
3. Προϊόντα συμπληρώματος: *C3, C5a, C5b-9, C6*
4. Οστεοποντίνη
5. M-CSF
6. Φλεγμονώδη λιπίδια
7. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

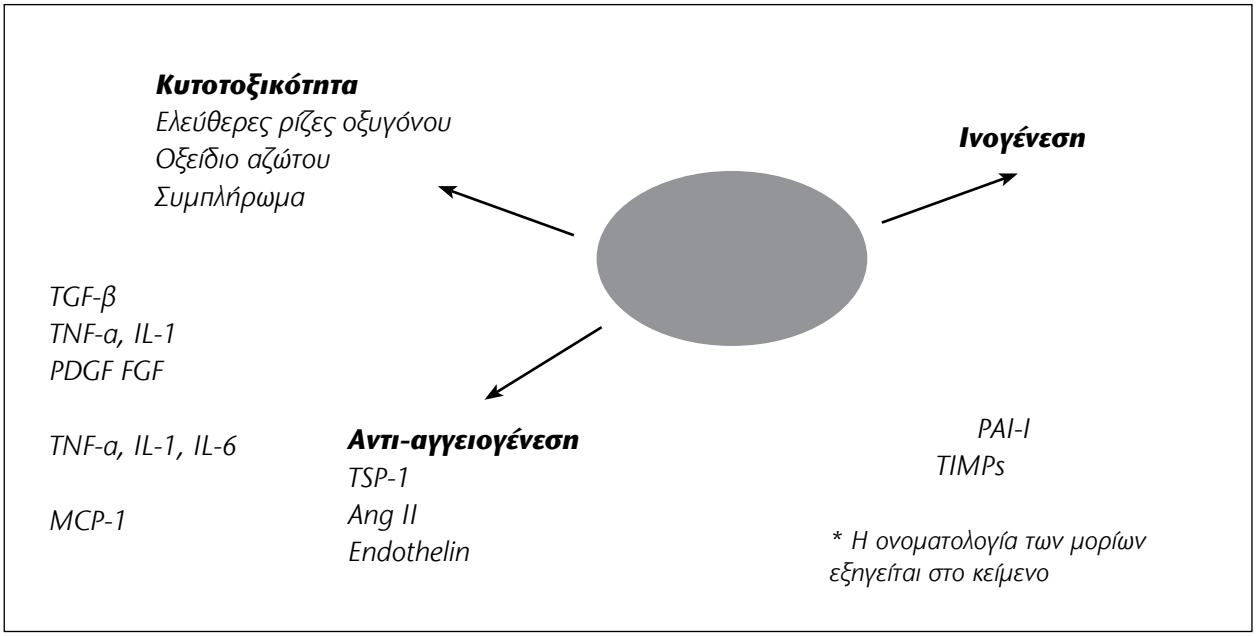


Σχήμα 1. *Μηχανισμός μετανάστευσης λευκοκυττάρων από το περιφερικό αίμα στους φλεγμαίνοντες ιστούς.*

Τ-κύτταρα, σε μονοκύτταρα/μακροφάγα και σε κύτταρα-φυσικούς φονείς. Η fractalkine ασκεί χημειοτακτική δράση σε CD16+ μονοκύτταρα/μακροφάγα, σε αντίθεση με την MCP-1 που προσελκύει CD16$^-$ μονοκύτταρα[7,8]. Τα CD16+ μονοκύτταρα/μακροφάγα είναι υποκατηγορία μακροφάγων πού παράγουν υψηλά επίπεδα φλεγμονώδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α (tumor-necrosis factor-alpha), ιντερλευκίνη-1(interleukin-1, IL-1) και νευροτοξικούς παράγοντες, και λειτουργούν σαν ισχυρά ανοσοδιεγερτικά κύτταρα. Πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι CD16+ μακροφάγα συσσωρεύονται στο σπείραμα ασθενών με νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) μέσω αυξημένης έκφρασης της fractalkine και έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των σπειραματικών CD16+ μονοκυττάρων και της κλινικής και ιστοπαθολογικής ενεργότητας του ΣΕΛ[9]. Ο παράγων M-CSF (macrophage-colony stimulating factor-1) προάγει τη συσσώρευση των μακροφάγων και αυξάνει την φλεγμονώδη και κυτταροτοξική δράση των μακροφάγων. Η έκφραση αυτού του παράγοντα από τα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάρια συσχετίζεται με τοπική διήθηση μακροφάγων[10]. Η οστεοποντίνη (osteopontin), μια φωσφο-γλυκοπρωτεΐνη, έχει έντονη χημειοτακτική δράση στα μακροφάγα αλλά και ποικίλες βιολογικές δράσεις, όπως η τροποποίηση της λειτουργίας των μακροφάγων[11].

Μετά τη συσσώρευσή τους στα σπειράματα, τα μακροφάγα μπορούν να έχουν ποικίλες δράσεις. Εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF-α, IL-1 και IFN-γ (interferon-γ) διευκολύνοντας τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, αλλά και χημειοκίνες, όπως MCP-1. Σε πειραματική μας μελέτη έχουμε δείξει ότι τα διεγερμένα με λιποπολυσακχαρίδη (LPS) μακροφάγα *in vitro* παράγουν MCP-1 αλλά δεν παράγουν IL-1β και IL-6. Η συμπεριφορά των μακροφάγων ως προς την παραγωγή ή όχι διαφόρων κυτταροκινών και χημειοκινών ενδεχομένως βρίσκεται υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων[12].

Τα μακροφάγα επηρεάζουν τα αυτόχθονα σπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα (resident cells) και την εξωκυττάρια ουσία και δημιουργούν ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον, το οποίο διευρύνει την ιστική βλάβη και προάγει την ουλοποίηση. Άμεση καταστροφή των μεσαγγειακών κυττάρων προκαλείται με την παραγωγή από τα μακροφάγα ενεργών ριζών οξυγόνου, οξειδίου του αζώτου, προϊόντων συμπληρώματος και



Σχήμα 2. *Προϊόντα έκκρισης από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα.*

φλεγμονωδών κυτταροκινών (Σχήμα 2). Τα μακροφάγα επίσης συμμετέχουν στην παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και αγγείωσης δια μέσου μεταλλοπρωτεϊνασών και των αγγειοδραστικών πεπτιδίων, όπως TSP-1 (θρομβοσπονδίνη –1), AII (αγγειοτενσίνη II), και ενδοθηλίνη. Επίσης μπορούν να αυξήσουν στα σπειράματα την εναπόθεση της ινικής, μεσω του TGF-β (transforming growth factor-beta, μεταμορφωτικός αυξητικός παράγων –β), του PDGF (platelet derived growth factor, αιμοπεταλιογενής αυξητικός παράγων), του FGF (fibroblast growth factor, αυξητικός παράγων ινοβλαστών) κ.α.

Οι διάμεσοι ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες πολλαπλασιάζονται ως απάντηση στις ινογενετικές κυτταροκίνες που παράγονται από τα μακροφάγα και ο αριθμός τους συσχετίζεται με το σχηματισμό ουλής και τη νεφρική βλάβη[13]. Αυτά τα κύτταρα είναι η πρωτογενής πηγή των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix), η οποία αυξάνει για το σχηματισμό της ουλής. Μπορεί να παράγονται από διαμορφωμένα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, διαδικασία η οποία προάγεται από ινογενετικές κυτταροκίνες, όπως ο TGF-β. Ο TGF-β εκφράζεται από τα μακροφάγα και τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, προάγει την παραγωγή των κύριων πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τους ινοβλάστες, αναστέλλει την έκφραση μορίων που μειώνουν την εξωκυττάρια ουσία όπως ο αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (plasminogen-activator inhibitor, PAI) και αυξάνει την δραστικότητα του ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνασών (TIMPS)[14]. Σε πειραματικό μοντέλο νεφρικής νόσου με προοδευτική πρωτεϊνουρία, τα μονοκύτταρα και τα διαφοροποιημένα μακροφάγα του διαμέσου ιστού παρήγαγαν TGF-β και τα επίπεδά του συσχετίσθηκαν με τη φλεγμονώδη διήθηση του διαμέσου ιστού[15,16].

Ο ρόλος των μακροφάγων στην ενεργοποίηση των μεσαγγειακών κυττάρων, τον αυξημένο κυτταρικό πληθυσμό του μεσαγγείου και τη σπειραματοσκλήρυνση χρειάζεται περαιτέρω αποσαφήνιση[17,18]. Τα μακροφάγα ίσως διεγείρουν ευθέως τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων δια μέσου της παραγωγής αυξητικών παραγόντων, όπως PDGF, IL-1, και FGF. Μελέτες

σε ανθρώπινη σπειραματονεφρίτιδα υποστηρίζουν το ρόλο των μακροφάγων στην κυτταρική υπερπλασία του μεσαγγείου και στην ανάπτυξη της σπειραματοσκλήρυνσης. Ωστόσο, η εξάλειψη μακροφάγων σε πειραματική μεσαγγειοϋπερπλαστική νεφρίτιδα (rat anti-Thy-1 nephritis) δεν επηρέασε τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων, αμφισβητώντας έτσι τον άμεσο ρόλο των μακροφάγων σ΄αυτή τη διαδικασία[19]. Μια πρόσφατη μελέτη με χρήση μεταφορέα επισήμανσης των μακροφάγων, έδειξε ότι ο πολλαπλασιασμός των μεσαγγειακών κυττάρων στη νόσο αντι-σπειραματικής βασικής μεμβράνης (anti-glomerular basement membrane, GBM) ήταν εξαρτώμενος από τα μακροφάγα[20]. Έτσι, δεν είναι σίγουρο εάν ο πολλαπλασιασμός των μεσαγγειακών κυττάρων οφείλεται στους αυξητικούς παράγοντες των μακροφάγων, ή εάν είναι έμμεση απάντηση στη σπειραματική βλάβη.

Συμπερασματικά, τα περισσότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα μακροφάγα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη και στην πειραματική νεφρική φλεγμονή και βλάβη της υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας, ιδίως της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας.

2. Μακροφάγα και νεφρίτιδα του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι η πρωτότυπη ανθρώπινη συστηματική αυτοάνοση νόσος και χαρακτηρίζεται από την παραγωγή πολλών αυτοαντισωμάτων και την ιστική εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, η οποία οδηγεί σε τοπική απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής και εισροή φλεγμονωδών κυττάρων.Η νεφρική προσβολή είναι από τις σημαντικότερες επιπλοκές του ΣΕΛ, η οποία εκδηλώνεται σαν υπερπλαστικού τύπου νεφρίτιδα[21]. Στην έναρξη και στην πρόοδο της νεφρίτιδας του ΣΕΛ, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και τα Τ- κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο. Ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις έδειξαν ότι τα μακροφάγα και τα Τ-κύτταρα διηθούν το σπείραμα αλλά και διάμεσο ιστό και ο βαθμός διήθησης των μακροφάγων συσχετίζεται με πρωτεϊνουρία και δυσμενή εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας[22].

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΑ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥΣ

Χημειοκίνες	Υποδοχείς
MCP-1	CCR2
MCP-4	CCR2
RANTES	CCR1, CCR5
MIP-1α	CCR1, CCR5
MIP-1β	CCR1, CCR5
IL-8	CXCR2
fractalkine	CX3CR1

Οι κυτταροκίνες των μακροφάγων φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόοδο της σπειραματονεφρίτιδας του ΣΕΛ. Ωστόσο, τα μακροφάγα δεν είναι ομοιογενής κυτταρικός πληθυσμός, αλλά περιλαμβάνουν διαφορετικούς φαινότυπους, οι οποίοι παρουσιάζουν ευρύ φάσμα φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών λειτουργιών[2,23]. Οι φαινότυποι των μακροφάγων εξαρτώνται από το στάδιο διαφοροποίησής τους και από το επίπεδο ενεργοποίησής τους[24]. Αυτή η ετερογένεια είναι σημαντική για τη δημιουργία ή για την καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας και την επακόλουθη σπειραματική βλάβη[23]. Συνεπώς, η ανάλυση των υποτύπων των μονοκυττάρων/μακροφάγων στις σπειραματονεφρίτιδες θα μπορούσε να οδηγήσει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους και στην ανακάλυψη προγνωστικών παραμέτρων για την πορεία της νεφρικής βλάβης.

Η αυξημένη έκφραση της σχετιζόμενης με τη μυελική σειρά πρωτείνης-8 (myeloid-related protein-8, MRP-8), της MRP-14 και η παρουσία των συμπλεγμάτων τους MRP-8/MRP-14 υποδηλώνουν φλεγμονογόνες ιδιότητες των μακροφάγων[2]. Η μετατόπιση της MRP-8 και της MRP-14 (εξαρτώμενη από την παρουσία του ασβεστίου) από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη συσχετίζεται με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα αυτών των κυττάρων, όπως φαίνεται από την αυξημένη έκκριση του TNF-α, ή της IL-1β[25]. Η

έκφραση των MRP-8 και MRP-14 στα μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα έχει ανιχνευθεί σε πολλές ανθρώπινες νόσους, όπως στη χρόνια βρογχίτιδα, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, και στην απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος[26]. Επίσης, έχει δειχθεί ότι η έκφραση των MRP-8 και MRP-14 και η συνύπαρξη των συμπλεγμάτων τους MRP-8/MRP-14 στα λευκοκύτταρα του σπειράματος συσχετίζεται με την ενεργότητα της νεφρίτιδας, όπως στη σπειραματονεφρίτιδα του ΣΕΛ και στην εξωτριχοειδική σπειραματονεφρίτιδα[27]. Η έκφραση MRP-8 και MRP-14 μαζί με συμπλέγματα MRP-8/MRP-14 στα μονοκύτταρα είναι δείκτης έντασης και οξείας φλεγμονής στη σπειραματονεφρίτιδα, ενώ έκφραση αυτών των δύο πρωτεϊνών χωρίς συνύπαρξη των συμπλεγμάτων τους υποδηλώνει μάλλον χρόνια διάμεση φλεγμονή[2]. Έχει προσδιορισθεί ένας τύπος ΙΙ (M2b)-ενεργοποιημένα μακροφάγα ως δείκτης ύφεσης και επικείμενης υποτροπής της νεφρίτιδας του ΣΕΛ[28].

Η έναρξη της υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας και η πρωτεϊνουρία συσχετίζονται με την ενεργοποίηση του νεφρικού ενδοθηλίου, και την έκφραση χημειοκινών οι οποίες ρυθμίζουν τη σπειραματική κυτταρική διήθηση και διήθηση από ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα. Η διήθηση του διαμέσου ιστού από μακροφάγα και η προοδευτική σωληναριακή καταστροφή συμβαίνουν αργότερα στην πορεία της νόσου. Ως συνέπεια, ο αριθμός των μονοκυττάρων και η συγκέντρωση της χημειοκίνης MCP-1 στα ούρα έχουν προταθεί ως χρήσιμοι δείκτες ενεργότητας της νεφρίτιδας του ΣΕΛ[29-31].

Σε ασθενείς με ΣΕΛ τα επίπεδα ορού του TNF-α είναι συχνά αυξημένα και συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου[32]. Ο TNF-α είναι φλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από το μονοκύτταρα, και δευτερευόντως από τα Τ-κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Η αυξημένη έκφραση του TNF-α θα μπορούσε να προάγει τη φλεγμονώδη διαδικασία. Σε πειραματικά μοντέλα ΣΕΛ, η θεραπεία με αναστολέα του TNF-α βελτιώνει την αναπνευστική και τη δερματική νόσο[33]. Σε ασθενείς με ΣΕΛ, ο TNF-α θεωρείται ότι προάγει τη δυσλιπιδαιμία και τη σπειραματική νόσο[34]. Ο TNF-α αναστέλλει τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, το κύριο ένζυμο πού μειώνει τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια VLDLs (very low density lipoproteins), ενώ τα επίπεδα ορού του TNF-α συσχετίζονται με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού. Ο TNF-α υπερεκφράζεται στο νεφρικό ιστό ασθενών με ΣΕΛ. Επίσης, έχει δειχθεί ότι τα μονοκύτταρα των ΣΕΛ ασθενών έχουν αυξημένη ικανότητα παραγωγής TNF-α[32]. Αυξημένη ακετυλίωση ιστονών έχει φανεί ότι αυξάνει ανεξάρτητα την ικανότητα του κυττάρου να παράγει TNF-α[35].

Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι τα μονοκύτταρα συνθέτουν β2-γλυκοπρωτείνη Ι (β2GPI) και η σύνθεση αυτή είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΣΕΛ που έχουν αντι-φωσφολιπιδικά αντισώματα[36]. Η έκφραση της β2GPI συσχετίζεται με την έκφραση του ιστικού παράγοντα (tissue factor,TF) στην επιφάνεια των μονοκυττάρων στους ασθενείς με ΣΕΛ[36]. Ο TF εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μονοκύτταρα ως απάντηση στην ενδοτοξίνη και στον TNF-α. Η έκφραση του TF των μονοκυττάρων προάγεται από αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης και β2 γλυκοπρωτεΐνης Ι. Αυτό ίσως αποτελεί σημαντικό μηχανισμό των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΕΛ[37,38].

Τέλος, μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος από ασθενείς με ΣΕΛ υπερπαράγουν οξείδιο του αζώτου (NO), έναν τυπικό δείκτη ενεργοποίησης των μακροφάγων[39].

3. Τα μακροφάγα στην οξεία ισχαιμική νεφρική βλάβη

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) είναι σημαντικό ιατρικό πρόβλημα και η βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης είναι η αιτία πού οδηγεί στην ΟΝΑ στους αυτόχθονες και στους μεταμοσχευμένους νεφρούς. Παρ' όλη την πρόοδο στην υποστηρικτική θεραπεία, η θνησιμότητα της ΟΝΑ στους νοσηλευόμενους ασθενείς παραμένει υψηλή[40].

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ισχαιμικής ΟΝΑ περιλαμβάνει δυσλειτουργία των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, με επακόλουθη

φλεγμονή και καταστροφή των σωληναριακών κυττάρων[41]. Η φλεγμονή συνεισφέρει στην ιστική καταστροφή με την απελευθέρωση μεσολαβητών, όπως ενεργών ριζών οξυγόνου, πρωτεασών, κυτταροκινών και εικοσανοειδών από τα φλεγμονώδη κύτταρα στις θέσεις της βλάβης. Ποικίλοι τύποι φλεγμονωδών κυττάρων διηθούν τους νεφρούς σε ισχαιμία/επαναιμάτωση. Ουδετερόφιλα και Τ-κύτταρα έχουν ανιχνευθεί σε πολλές μελέτες[42]. Τα μακροφάγα διηθούν τους νεφρούς ιδιαίτερα περίπου 24 ώρες μετά την επαναιμάτωση[43]. Είναι πιθανό ότι τα μακροφάγα συμμετέχουν στη νεφρική βλάβη με την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-1β και IFN-γ, ή με την παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων, ή τέλος με την προαγωγή της ανοσολογικής απάντησης παρουσιάζοντας αντιγόνα στα Τ κύτταρα.

Ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν κυτταροκίνες που προκαλούν ιστική βλάβη. Υπάρχει έντονη διήθηση με μακροφάγα των νεφρών την 1^{η} ημέρα μετά την ισχαιμία και κυριαρχούν την 3^{η}-5^{η} ημέρα. Η IL-6 βρέθηκε αυξημένη στις 4 ώρες, ενώ ακολούθησε η αύξηση της IL-1β, του TNF-α και της χημειοκίνης MCP-1 στις 24 ώρες. Η IL-6 φαίνεται ότι προάγει την ισχαιμική ΟΝΑ[44]. Η συμμετοχή των μακροφάγων έχει δειχθεί σε διάφορα μοντέλα ιστικής βλάβης, όπως στη ραγοειδίτιδα, στην πνευμονική φλεγμονή, και στην απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος[45]. Εξάλειψη των μακροφάγων σε πειραματόζωα *in vivo* με τη χορήγηση διφωσφονικού clodronate (dichloromethylene biphosphonate), που προκαλεί απόπτωση των μακροφάγων[46] προσέφερε μερική νεφρική ιστική προστασία μετά την ισχαιμία/επαναιμάτωση. Αυτή η προστασία συνοδευόταν από μειωμένη απόπτωση και νέκρωση των σωληναριακών κυττάρων, και μειωμένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών.

Ο μηχανισμός του κυτταρικού θανάτου καθορίζεται από την ένταση της προσβολής, καθώς ιδιαίτερα έντονες βλαπτικές προσβολές οδηγούν στη *νέκρωση*, ενώ οι ηπιότερες στην *απόπτωση*. Η ενδοκυττάρια εξάντληση του ATP, οι ελεύθερες ρίζες και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες θεωρούνται συνήθεις ρυθμιστές του κυτταρικού θανάτου στην ισχαιμική ΟΝΑ. Απόπτωση παρατηρήθηκε κυρίως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια 4 ώρες μετά την επαναιμάτωση με κορύφωση στις 24 ώρες. Η εξάλειψη των μακροφάγων οδήγησε σε σημαντική μείωση της απόπτωσης στις 24 ωρες, όταν η φλεγμονή ήταν σε έξαρση και όχι στις 4 ώρες[46].

Η συρροή των μακροφάγων στους φλεγμαίνοντες ιστούς είναι πολύ δυναμική διαδικασία, παίζοντας διαφορετικούς ρόλους, σε διαφορετικά χρονικά σημεία και σε διαφορετικούς τύπους βλάβης. Έτσι, στρατηγικές οι οποίες περιορίζουν την πρώιμη διήθηση ή ενεργοποίηση των μακροφάγων ίσως αντιπροσωπεύουν νέα προσέγγιση στην εμπόδιση ή στη θεραπεία της ΟΝΑ.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΣΤΟ ΣΕΛ

Δυσλειτουργία της απόπτωσης έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεια του ΣΕΛ ως αυξάνουσα την πηγή των αυτοαντιγόνων. Πράγματι, η έκθεση τμημάτων πυρήνων κατά τη διάρκεια της απόπτωσης είναι κρίσιμη στην αύξηση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων και αντισώματα έναντι αυτών των πυρηνικών τμημάτων φαίνεται να συμμετέχουν στη ΣΕΛ νεφρίτιδα σε πειραματόζωα. Αυξημένη απόπτωση και τροποποιημένη έκφραση υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας πού σχετίζονται με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο έχουν αναφερθεί σε πολλά κύτταρα του ΣΕΛ, περιλαμβάνοντας τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*. Η αυξημένη απόπτωση συσχετίζεται με ενεργότητα της νόσου[47,48]. Από την άλλη πλευρά, τα μακροφάγα έχουν ρόλο κλειδί στην κάθαρση των αποπτωτικών σωμάτων με φαγοκυττάρωση[49].

Η αυξημένη απόπτωση παίζει σημαντικό ρόλο στην αυτοανοσία γιατί:

α) η αύξηση του αποπτωτικού φορτίου ίσως καταστέλλει τους φυσιολογικούς μηχανισμούς κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων.

β) ο αυξημένος θάνατος των μακροφάγων επιπλέον μειώνει την κάθαρση του αποπτωτικού

υλικού. Η ανεπάρκεια των μακροφάγων να απομακρύνουν αποπτωτικά κύτταρα, επιτρέπει την απελευθέρωση αυτοαντιγόνων από τα κύτταρα αυτά και οδηγεί στην έναρξη της αυτοανοσίας[50].

Μια πρόσφατη μελέτη προτείνει ότι ένας μηχανισμός για την αυξημένη απόπτωση των μονοκυττάρων/μακροφάγων σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι η αυτοενεργοποίηση του CD4+ υποπληθυσμού Τ-κυττάρων, τα οποία σκοτώνουν αυτόλογα μονοκύτταρα χωρίς την προσθήκη αντιγόνου[51]. Η αιτία για την ανεπαρκή κάθαρση των αποπτωτικών σωμάτων από τα μακροφάγα δεν είναι ακόμη ξεκαθαρισμένη. Μπορεί να συντελεί η ανεπάρκεια του συμπληρώματος, ή μπορεί να οφείλεται σε παράγοντα του ορού και όχι σε άμεση λειτουργική ανωμαλία των μακροφάγων[52,53].

Η λειτουργία των μακροφάγων, χαρακτηρισμένη από την παραγωγή κυτταροκινών, είναι αυξημένη στον ΣΕΛ[54]. Η ενεργότητα των μακροφάγων μπορεί να υπολογισθεί από τα επίπεδα της νεοπτερίνης του ορού και της ιντερφερόνης-γ (INF-γ). Η νεοπτερίνη παράγεται από διεγερμένα μακροφάγα, ενώ η INF-γ ενεργοποιεί τα μακροφάγα[55,56]. Σε ασθενείς με ΣΕΛ, τα επίπεδα νεοπτερίνης ορού και INF-γ είναι αυξημένα και συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου[54].

Η ΕΠΑΝΟΡΘΩΤΙΚΗ ΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

Τα μακροφάγα που βρίσκονται στην περιοχή της βλάβης και τα διηθούμενα από το περιφερικό αίμα παίζουν κεντρικό ρόλο στην προστασία της «φυσικής άμυνας», μέσω της κάθαρσης των παθογόνων μικροοργανισμών και μέσω της επανόρθωσης της ιστικής καταστροφής, η οποία συμβαίνει εν μέρει ως συνέπεια αυτής της πρώτης δράσης τους. Για παράδειγμα, στις βακτηριακές λοιμώξεις η αρχική απάντηση των μακροφάγων είναι κυτταροτοξική συνδυασμένη με αυξημένη παραγωγή φλεγμονογόνων μορίων. Στη συνέχεια, τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τα κυτταρικά συγκρίμματα και τα αποπτωτικά κυτταρικά σώματα και έτσι αρχίζει η ιστική επιδιόρθωση[45,57-59]. Στην υποχώρηση της φλεγμονής συμβάλλει η παραγωγή από τα μακροφάγα αναστολέων των κυτταροκινών ή έκκριση αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-11, IL-10, TGF-β, IL-4, και IL-13.

Το αντι-φλεγμονώδες και νεφροπροστατευτικό αποτέλεσμα της IL-11 φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω καταστολής της ενεργότητας του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB, ο οποίος θεωρείται από τους κυριότερους μεταγραφικούς παράγοντες της φλεγμονής αφού συμμετέχει στη μεταγραφή των πολλών γονιδίων, όπως του TNF-α, IL-1β, MCP-1, IL-8, και της IL-12[60,61]. Πολλοί διεγερτικοί παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν τους φλεγμονώδεις παράγοντες ενεργοποιώντας το NF-κB, αυξάνουν επίσης και την παραγωγή της αντι-φλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10, αλλά σε καθυστερημένο χρόνο[62]. Έχει δειχθεί ότι καταστολή του NF-κB, αναστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και του οξειδίου του αζώτου μετά από διέγερση των μακροφάγων με λιποσακχαρίδη (lipopolysaccharide, LPS), και αυξάνει τη σύνθεση της IL-10[63]. Συνεπώς, η αναστολή του NF-κB έχει προφανή αποτελέσματα στη λειτουργία των μακροφάγων *in vitro,* αλλά ακόμη και όταν αυτά ενεργοποιούνται φυσιολογικά *in vivo* σε νεφροτοξική νεφρίτιδα. Αντί να παράγουν φλεγμονώδη μόρια και να προκαλέσουν ιστική βλάβη, παράγουν αντιφλεγμονώδη μόρια. Ακόμη και πολύ μικρός αριθμός μακροφάγων με απενεργοποιημένο τον NF-κB είναι ικανός να μειώσει τη σπειραματική βλάβη αναστέλλοντας την εισροή νέων μακροφάγων και εμποδίζοντας τη φυσιολογική τους ενεργοποίηση[63].

Τέλος, ο TGF-β με πλειοτρόπο δράση συμμετέχει σε ποικίλες διεργασίες, όπως η ιστική επιδιόρθωση, η αγγειογένεση, η ίνωση και η ογκογένεση. Ο ρόλος του στην εξέλιξη σπειραματικών νόσων είναι σημαντικός, ιδίως στην προχωρημένη φάση της νόσου όταν οι σκληρυντικές αλλοιώσεις είναι προχωρημένες[64]. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι καταστέλλει την έκφραση της MCP-1 σε μακροφάγα, αλλά όχι σε ινοβλάστες. Αυτή η μοναδική ιδιότητα του TGF-β διακρίνεται από τις ιδιότητες άλλων

αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10, IL-4), οι οποίες διεγείρουν την έκφραση της MCP-1 στα μακροφάγα[65,66]. Ετσι, η MCP-1 θα μπορούσε να κατασταλεί κατά τη διάρκεια της ιστικής επιδιόρθωσης μέσω του TGF-β[67].

Στην εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, όπως είναι η νεφρίτιδα του ΣΕΛ θα μπορούσαν να εφαρμοσθούν νέες στρατηγικές για τη βελτίωση της έκβασης της νόσου. Τέτοιες στρατηγικές περιλαμβάνουν:

- την αναστολή παραγόντων, οι οποίοι προάγουν τη συσσώρευση των μακροφάγων στις θέσεις της φλεγμονής.
- την αναστολή των φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες ενεργοποιούν τα μακροφάγα, ή παράγονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα.
- την ενίσχυση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών.

ABSTRACT

The role of macrophages in glomerulonephritides

Raikou V.

Nephrologist, Laiko Hospital,
Medical School of Athens University,
Athens, Greece

The accumulation of glomerular macrophages is a common feature of proliferative glomerulonephritides in humans. The capacity of macrophages to secrete a wide range of factors, that can induce tissue injury, suggests that these cells directly cause renal injury. Glomerulonephritis is a frequent and serious complication of systemic lupus eryhematosus (SLE). In the initiation and progression of lupus nephritis, macrophages and T-cells have a critical role. However, the heterogeneity of macrophages is important for propagation or down-regulation of the initial inflammatory process. The expression of MRP-8 (myeloid related protein-8), and MRP-14 along with their MRP-8/ MRP-14 complex by infiltrating leukocytes within the glomerulus correlates with nephritis activity. Monocytes hyperexpress TNF-α that may contribute to the dyslipidemia and glomerular disease in SLE. The increased tissue factor (TF) expression of circulating monocytes, induced by anti-cardiolipin/β2 glycoprotein I antibodies, may be an important mechanism of thromboembolic events in SLE patients. Decreased apoptosis, by increasing the sourse of autoantigens, and defective capacity of macrophages to remove the apoptotic bodies, have been implicated in the pathogenesis of SLE.

In conclusion, the treatment of renal inflammation and lupus nephritis would involve methods which prevent the macrophages activation, their migration to kidneys and they have to reduce the process of apoptosis.

Hellenic Rheumatology 2008, 18(1): 54-65

Key words: *macrophages, progressive chronic renal disease, chemokines, acute ischaemic renal injury, lupus nephritis, regeneration process, apoptosis.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peter G. Tipping, Jennifer Timoshanko : Contributions of intrinsic renal cells to crescentic glomerulonephritis.Nephron Exp Nephrol, 2005; 101: 173-8.
2. Frosch M, Vogl T, Waldherr R, Sorg C, Sunderkotter C, Roth J. Expression of MRP8 and MRP14 by macrophages is a marker for severe forms of glomerulonephritis. J Leukoc Biol 2004; 75:198-206.
3. Wilhelm Kriz, M. LeHir : Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. Kidney Int, 2005; 67: 404-19
4. K.S.Eardley, P.Cockwell: Macrophages and progressive tubulointerstitial disease. Kidney Int, 2005; 68: 437-55.
5. Furuichi K, Wada T, Sakai N, et al: Distinct expression of CCR1 and CCR5 in glomerular and interstitial lesions of human glomerular diseases. Am J Nephrol, 2000; 20: 291-9.
6. Chen YM, Hu-Tsai MI, Lin SL, Tsai TJ, Hsieh BS. Expression of CX3CL1/fractalkine by mesangial cells in vitro and in acute anti-Thy1 glomerulonephritis in rats. Nephrol Dial Transplant, 2003; 18:2505-14.

7. Ancuta P, Rao R, Moses A, et al. Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16+ monocytes.J Exp Med, 2003; 197:1701-7.
8. Geissmann F, Jung S, Littman DR.Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. Immunity, 2003; 19:71-82.
9. Yoshimoto S, Nakatani K, Iwano M, Asai O, Samejima K, Sakan H, Terada M, Harada K, Akai Y, Shiiki H, Nose M, Saito Y. Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD16+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2007; 50:47-58.
10. Chow F, Ozols E, Nicolic-Paterson DJ, et al: Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy:Correlation with diabetic state and progressive renal injury. Kidney Int 2004; 65:116-28.
11. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, et al: Osteopontin-A molecule for all seasons. QJM 2002; 95:3-13.
12. Raikou V, Pusey C: MCP-1, IL-1β and IL-6 production by stimulated macrophages in vitro. Hellen Nephrol 2007; 19(1):152-9.
13. Roberts IS, Burrows C, Shanks JH, et al: Interstitial myofibroblasts: Predictors of progression in membranous nephropathy. J Clin Pathol, 1997, 50:123-7.
14. Lan HY: Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentation mechanisms in proximal tubule cells. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12:25-9.
15. Eddy AA : Protein restriction reduces transforming growth factor-beta and interstitial fibrosis in nephrotic syndrome.Am J Physiol, 1994, 266:884-893.
16. Aung H, Wu M, Johnson JL, Hirsch CS, Toossi Z : Bioactivation of latent transforming growth factor betal by Mycobacterium tuberculosis in human mononuclear phagocytes.Scand J Immunol 2005 Jun ; 61 (6) :558-65.
17. Hurtado A, Asato C, Escudero E, et al: Clinicopathologic correlations in lupus nephritis in Lima, Peru. Nephron, 1999; 83:323-30.
18.Tesch GH, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY: Do macrophages participate in mesangial cell proliferation?Nephrology, 1997, 3:501-507.
19. Westerhuis R, Van Straaten SC, Van Dixhoorn MG, et all:Distinctive roles of neutrophils and monocytes in anti-thy-1 nephritis. Am J Pathol, 2000;156:303-10.
20. Ikezumi Y, Hurst L, Mazaki T, Atkins R, Nicolic-Paterson D :Adoptive transfer studies demonstrate that macrophages can induce proteinuria and mesangial cell proliferation. Kidney Int 2003; 63: 83-95.
21.Huong DL, Papo T, Beaufils H, et al:Renal involvement in systemic lupus erythematosus.A study of 180 patients from a single center. Medicine (Baltimore)1999; 78:148-66.
22.Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Cameron JS.Lupus nephritis:Correlation of interstitial cells with glomerular function. Kidney Int 1990; 37:100-109.
23.Mosser, D.M.The many faces of macrophage activation. J Leukoc Biol 2003; 73:209-12
24.Hume D.A., Ross I. L., Himes S. R., Sasmono R. T., Wells C. A., Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited. J Leukoc Biol 2002; 72:621-627.
25.Lemarchand, P., Vaglio, M., Manuel, J., Markert, M.Translocation of a small cytosolic calcium-binding protein (MRP8) to plasma membrane correlates with human neutrophil activation. J Biol. Chem. 1992; 267:19379-82.
26. Frosch, M., Strey, A., Volg, T., Wulffraat, N., M., Kuis, W., Sorg, C., Harms, E., Roth, J. MRP8 and MRP14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity of pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43:628-37.
27. Roth, J., Goebeler, M., Sorg, C. S100A8 and S100A9 in inflammatory diseases. Lancet, 2001q 357: 1041.
28. Schiffer L, Bethunaickan R, Ramanujam M, Huang W, Schiffer M, Tao H, Madaio MM, Bottinger EP, Davidson A. Activated renal macrophages are markers of disease onset and disease remission in lupus nephritis. J Immunol 2008q180(3):1938-47.
29. Hotta O, Yusa N, Ooyama M, Unno K, Furuta T, Taguma Y. Detection of urinary macrophages expressing the CD16 (Fc big gamma RIII) molecule: A novel marker of acute inflammatory glomerular injury. Kidney Int 1999; 55:1927-1934.
30.Yamamoto K, Okamura D, Kurahara D et al. Do urinary mononuclear cells reflect disease activity in lupus nephritis? Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2003; 49:1333-1337.
31.Wagrowska-Danilewicz M, Stasikowska O, Danilewicz M. Correlative insights into immu-

noexpression of monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor beta-1 and CD68+ cells in lupus nephritis. Pol J Pathol 2005; 56:115-120.
32. Sullivan KE, Suriano A, Dietzmann K, Lin J, Goldman D, Petri MA. The TNFa locus is altered in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus. Clinical Immunol 2007; 123:74-81.
33. Kim, L. Ussin, X. Cheng, R. Murali, K.E. Sullivan. TNFalpha inhibition in MRL/lpr mice ameliorates pulmonary but not renal disease. Journal of Autoimmunity 2002; 19:215-22.
34. E. Svenungsson, G.Z. Fei, K. Jensen-Urstad, U. De Faire, A.Hamsten, J. Frostegard. TNFalpha : a link between hypertriglyceridaemia and inlammation in SLE patients with cardiovascular disease. Lupus, 2003;12: 454-61.
35. J.Y.Lee, N.A.Kim, A.Sanford, K.E.Sullivan. Histone acetylation and chromatin conformation are regulated separately at the TNF alpha promoter in monocytes and macrophages. Journal of Leukocyte Biology 2003; 73: 862-71.
36. F.Conti, M.Sorice, A.Circella, C.Alessandi, V.Pittoni, B. Caronti, C.Calderaro, T.Griggi, R.Misasi, G.Valesini. Beta-2-glycoprotein I expression on monocytes is increased in anti-phospholipid antibody syndrome and correlates with tissue factor expression. Clin Exp.Immunol 2003; 132:509-516.
37 Nojima J, Masuda Y, Iwatani Y et al. Tissue factor expression on monocytes induced by antiphospholipid antibodies as a strong risk factor for thromboembolic complications in SLE patients. Biochem Biophys Res Commun 2008; 365:195-200.
38. R.A.Roubey. Tissue factor pathway and the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun 2000; 15:217-220.
39.Nagy G, Barcza M, Gonchoroff N, Phillips PE, Perl A. Nitric oxide-dependent mitochondrial biogenesis generates Ca2+ signaling profile of lupus T cells. J Immunol 2004; 173:3676-3683.
40.Star RA.Treatment of acute renal failure. Kidney Int 1998; 54:1817-1831.
41.Molitoris BA, Sutton TA: Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. Kidney Int, 2004, 66:496-499.
42.Burne MJ, Daniels F, El Ghandour A et al: Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure. J Clin Invest 2001;108:1283-90.
43. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR et al: Identification and kinetics of leukocytes after severe ischemia/reperfusion renal injury. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1562-1574.
44. Kielar ML, John R, Bennett M et al: Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol, 2005; 16:3315-3325.
45. Jose MD, Ikezumi Y, van Rooijen N, Atkins RC, Chadban SJ: Macrophage act as effectors of tissue damage in acute renal allograft rejection. Transplantation 2003; 76:1015-1022.
46. Sang-Kyung Jo, Su-Ah Sung, Won-Yong Cho, Kang-Jee Go, Hyoung-Kyu Kim.Macrophages contribute to the initiation of ischemic acute renal failure in rats. Nephrol Dial Transplant, 2006; 21(5):1231-9.
47. Kaplan, M. J., E. E. Lewis, E. A. Shelden, E. Somers, R. Pavlic, W. J. McCune,and B. C. Richardson. The apoptotic ligands TRAIL, TWEAK, and Fasligand mediate monocyte death induced by autologous lupus T cells. J. Immunol 2002; 169:6020–6029.
48. Ren, Y., J. Tang, M. Y. Mok, A. W. Chan, A. Wu, and C. S. Lau. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003; 48:2888–97.
49. Fadok, V. A., and G. Chimini. The phagocytosis of apoptotic cells. Semin.Immunol 2001; 13:365–372.
50. Jiang, N., C. F. Reich III, and D. S. Pisetsky. Role of macrophages in the generation of circulating blood nucleosomes from dead and dying cells. Blood 2003; 102:2243–50.
51. Michael F. Denny, Parthapratim Chandaroy, Paul D. Killen, Roberto Caricchio,Emily E. Lewis, Bruce C. Richardson, Kyung-Dall Lee, Jerrie Gavalchin, and Mariana J. Kaplan.Accelerated macrophage apoptosis induces autoantibody formation and organ damage in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2006; 176:2095-2104.
52. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA, et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. J Exp Med 2000; 192:359-66.
53. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance

of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2003; 48:2888-97.
54. Jin O, Sun L, Zhou K et al. Lymphocyte apoptosis and macrophage function: correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2005; 24:107-110.
55. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Pharm Ther 2001; 26:319-29.
56. Le Page C, Genin P, Baines MG, Hiscott J. Interferon activation and innate immunity. Rev Immunogenet 2001; 2:374- 86.
57.Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Role of immunocompetent cells in nonimmune renal diseases. Kidney Int 2001; 59:1626-40.
58. Wilson HM, Walbaum D, Rees AJ : Macrophages and the kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13:285-90.
59.Byrne A, Reen DJ:Lipopolysaccharide induces rapid production of IL-10 by monocytes in the presence of apoptotic neutrophils.J Immunol 2002; 168:1968-77.
60. P.C.Lai, J. Smith, G. Bhangal, K.A.Chaudhry, A.N. Chaudhry, J.C.Keith Jr, F.W.K.Tam, C.D.Pusey, H.T.Cook : Interleukin-11 reduces renal injury and glomerular NF-kappa B activity in murine experimental glomerulonephritis. Nephron Exp Nephrol, 2005; 101:146-54.
61. Alma Zernecke, Kim S.C. Weber, and Christian Weber:Combined modulation of the mesangial machinery for monocyte recruitment by inhibition of NF-kB. Am. J Physiol Cell Physiol 2001; 281:C1881-C1888.
62. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O Garra A: Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol 2001; 19:683-765.
63. H. M.Wilson, S.Chettibi, Ch.Jobin, D.Walbaum, A.Rees, D.Kluth: Inhibition of macrophage nuclear factor –kB leads to a dominant anti-inflammatory phenotype that attenuates glomerular inflammation in vivo. Am J Pathol 2005; 167:27-37.
64. L.Berre, C.Herve, F.Buzelin, C.Usal, JP.Soulillou, J.Dantal: Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. Kidney Int 2005; 68:2079-90.
65. Gautam, S.C, J Noth, N Janakiraman, K.R.Pindolia, R.A.Chapman: Induction of chemokine mRNA in bone marrow stromal cells: modulation by TGF-β1 and IL-4. Exp Hematol 1995; 23:482.
66. Seitz M, P.Loetscher, B.Dewald, H.Towbin, H.Gallati, M.Baggiolini: Interleukin-10 differentially regulates cytokine inhibitor and chemokine release from blood mononuclear cells and fibroblasts. Eur J Immunol, 1995; 25:1129.
67.Masanori Kitamura : Identification of an inhibitor targeting macrophage production of monocyte chemoattractant protein-1 as TGF-β1. J Immunol 1997; 159:1404-11.