

11227

145



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**PAPEL DE LA P-SELECTINA EN LA
NEFROPATÍA PROLIFERATIVA DIFUSA LÚPICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO EN
LA ESPECIALIDAD DE:**

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. LUCERO MENDOZA SALAZAR

TUTOR ACADÉMICO:

DR. JOSÉ DANIEL SALAZAR EXAIRE



MEXICO, D.F.

Octubre, 2002.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



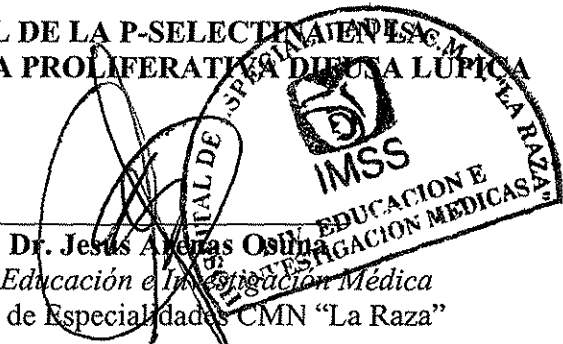
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PAPEL DE LA P-SELECTINA EN LA
NEFROPATÍA PROLIFERATIVA DE LA LUPICA**



Dr. Jesús A. Oslina
Jefe de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

Dr. Raúl Ariza Andraca
Jefe de Servicio y Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

TUTOR RESPONSABLE
Dr. José Daniel Salazar Exaire (Investigador Asociado)
Unidad de Investigación
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

Dra. Lucero Mendoza Salazar
Médico Residente de Medicina Interna
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

Nº definitivo de Protocolo: 99-690-0082



Agradecimientos

*A mis padres, Sofonías y Teresa,
por el incansable y permanente apoyo que me han brindado
durante todos los días de mi existencia*

*A mis hermanos, Leticia, Rosalba y Ramón, simplemente por
estar a mi lado todos estos años y respetar mis sueños.*

A Carlos, por su afecto y comprensión.

*Y a mi abuelita Hermelinda, por haberme concedido
la gracia de compartir su cariño y fortaleza de espíritu.*

C O N T E N I D O

	<u>Página</u>
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Objetivo.....	8
Material y Método.....	10
Resultados.....	14
Discusión.....	32
Conclusión.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

TITULO: Papel de la P-selectina, en la nefropatía proliferativa difusa lúpica.

OBJETIVO: Determinar si la P-selectina es un indicador de la proliferación endocapilar glomerular, en la nefropatía lúpica tipo IV (OMS).

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica tipo IV (OMS), quienes ingresaron al servicio de nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, excluyéndose aquéllos con trombocitopenia, diálisis, anticoagulación y plasmaféresis. Se les determinó biometría hemática, pruebas de función hepática, coagulación y perfil renal e inmunológico, además de niveles plasmáticos de P- selectina. Se estableció correlación clínica y por laboratorio, de la actividad del LES. Como métodos estadísticos se emplearon T de student y coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS: De los 30 pacientes, con edad promedio 30.07 ± 8.15 , 97% eran mujeres; todos bajo tratamiento inmunosupresor y ninguno con alteraciones en la función hepática. La concentración plasmática de P-Selectina, en pacientes con GMN lúpica tipo IV y en relación con los controles sanos, tuvo un incremento fuertemente significativo con una media de 332 ± 104 , mientras que en los controles sanos fue de 188 ± 65 , con una $P < 0.001$.

CONCLUSIONES: Consideramos que la P- selectina, en la glomerulonefritis lúpica clase IV, puede ser considerada como marcador de actividad plaquetaria en los estados de hipercoagulabilidad, mas no como indicador de actividad lúpica.

PALABRAS CLAVE: P-selectina; nefritis lúpica tipo IV; reactividad plaquetaria; lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

TITLE: The role of the P-selectin, in the lupic proliferative diffuse nephropathy .

OBJECTIVE: To determine if the P-selectin is an indicator of the endocapilar glomerular proliferation , in the type IV lupic nephropathy (OMS).

MATERIAL AND METHODS: 30 patients with class IV lupic glomerulonephritis (OMS) admitted to the Nephrology Department of the National Medical Center La Raza, were studied. Patients with trombocytopenia, with either dialysis, anticoagulation or plasmapheresis treatment, were excluded. We obtained blood samples to determine blood cell count, hepatic function test, clotting, renal and immunologic profile, besides plasmatic levels of P–selectin. Clinical and laboratory test correlation was established with the activity of SLE. As statistical methods, T student and Pearson correlation coefficient, were performed.

RESULTS: A total of 30 patients were enrolled, the age average was 30.07 ± 8.15 , 97% were women; all of them were under immunosupressor treatment and none had hepatic function impairment. The P-selectin plasmatic level, in these patients with class IV lupic GMN, compared with the healthy controls, had a significantly higher mean increment of 332 ± 104 , while in the healthy controls was 188 ± 65 , with a $P < 0.001$.

CONCLUSIONS: We consider that P-selectin, in class IV lupic glomerulonephritis, can be considered as a marker of platelet activity in hypercoagulability states, but not as indicator of lupic activity.

KEY WORDS : P-selectina; type IV lupic nephritis, platelet reactivity; systemic lupus erithematous.

INTRODUCCIÓN

La P-Selectina es una proteína transmembranal que se expresa en la superficie de plaquetas y células endoteliales activadas, siendo una proteína de adhesión para neutrófilos, monocitos y células T (1). Aunque en estado soluble está presente en sujetos normales (2-4), se la encuentra elevada en pacientes con glomerulonefritis proliferativa (1,5) y en pacientes con problemas trombóticos (6), preeclampsia, eclampsia (7), así como en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente autoinmune (8). Además, se la ha tomado como marcador de actividad plaquetaria. Por otra parte, está demostrado que la P-Selectina juega un papel antiinflamatorio debido a que inhibe la adhesión de neutrófilos activados a las células endoteliales (9), como asimismo al estallido respiratorio (10).

En modelos experimentales, como en la nefritis anti-membrana basal glomerular en ratones, se ha podido demostrar que la P-selectina se expresa en el endotelio glomerular tempranamente; esto es, durante la primera media hora de haber inducido la enfermedad y antes del influjo de los polimorfonucleares, así como la proteinuria (11,12,13,14).

Por otro lado se observó que, en diferentes pacientes con enfermedad del tejido conectivo, la concentración de P-selectina plasmática se encontraba particularmente más elevada en aquellos casos de nefropatía lúpica (15). Y en modelos experimentales con deficiencia de P-selectina, se ha podido encontrar

que las lesiones glomerulares se exacerban, mientras que la presencia de esta proteína confiere un efecto protector, e incluso anti-inflamatorio (16).

Estudios inmunohistoquímicos sobre la expresión *in situ* de la P-selectina (5), han encontrado la expresión elevada en el intersticio de nefropatía lúpica y de la glomerulonefritis aguda, lo que correlacionaba con su elevación plasmática (5,17). Por lo anterior, consideramos que estudios sobre P-selectina en glomerulonefritis aguda, como las rápidamente progresivas, del tipo lupus eritematoso sistémico (IV-OMS), puedan ser de utilidad como indicadores de la actividad plaquetaria y de la perturbación endotelial vascular, en comparación con otras nefropatías no proliferativas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la P-Selectina es un indicador de reactividad plaquetaria, en la nefropatía lúpica clase IV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar y cuantificar , por el método de ELISA, la P- selectina plasmática en pacientes con nefropatía lúpica tipo IV.
- Correlacionar los resultados clínicos y de laboratorio, con los resultados de la concentración plasmática de la P Selectina.

HIPÓTESIS

La P-selectina es un indicador de la reactividad plaquetaria.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 30 pacientes, quienes ingresaron al Servicio de Nefrología del HECMN "La Raza" para realización de biopsia renal percutánea, los que previamente dieron su consentimiento a dichos estudios..

A cada paciente se le extrajo 10 ml de sangre periférica para la determinación de P-selectina plasmática, con el método de ELISA (2). La sangre fue anticoagulada con citrato de Na al 3.2 % y los niveles de P-selectina fueron cuantificados mediante la técnica de Sandwich, utilizando un anticuerpo monoclonal, anti-P-selectina, el cual fue incubado con el plasma de los pacientes. Además, se realizó un conjugado de peroxidasa, el que posteriormente fue leído en un lector de ELISA, a 490 nm.

TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo y transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes portadores de nefropatía lúpica tipo IV (OMS), quienes ingresaron al Servicio de Nefrología del HECMNR, IMSS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes portadores de Nefropatía Lúpica Clase IV (OMS)
- Pacientes dispuestos a que se les practique biopsia renal percutánea
- Consentimiento del paciente, para los fines del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cuentas plaquetarias menores a 100,000
- Pacientes que hayan recibido plasmaféresis
- Pacientes con terapia dialítica o antitrombótica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que presenten cualquiera de los criterios de exclusión antes mencionados, durante el período de seguimiento.

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Concentración plasmática de P-selectina

VARIABLES DEPENDIENTES

- Biometría hemática completa
- Pruebas de función hepática completas
- Pruebas de coagulación completas
- Depuración de creatinina, en orina de 24 horas con albuminuria .
- Perfil inmunológico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por ser éste un estudio piloto, no se puede calcular el tamaño de la muestra.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como media, desviación estándar para las variables nominales, con prueba de T de student pareada. Además, se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson. Los valores $P < 0.05$, fueron considerados estadísticamente significativos.

Para los cálculos matemáticos se usó el programa computacional GraphPAD (GraphPAD Software, San Diego California USA).

RESULTADOS

Las características clínicas y de laboratorio se enlistan en la Tabla 1. Es de hacer notar que, de los 30 pacientes, sólo uno era masculino, estando todos los pacientes bajo manejo inmunosupresor. Por otra parte, los pacientes no tenían alteraciones en la función hepática ni descontrol del ácido úrico y, en general, los pacientes del grupo estudiado eran menores de 40 años.

En la Tabla 2 se ejemplifican todas las características de los exámenes de laboratorio, relacionados con aspectos del perfil fibrinolítico y de coagulación. Se observa claramente que los pacientes manifestaban leucopenia de 4281 ± 1461 , muy probablemente por el manejo inmunosupresor, tal como se manifiesta en la historia natural de la enfermedad. La amplia variación de los resultados, en las pruebas de la coagulación, se debe al manejo antitrombótico que algunos pacientes mantenían.

En la Tabla 3 se muestran los parámetros de la función renal y es de hacer notar que, en general, todo el grupo no presentaba insuficiencia renal crónica avanzada ni síndrome nefrótico, a excepción de uno.

Y en relación a la edad y al sexo del grupo, el 96.7% fueron mujeres y 3.3 % hombres (1 paciente) (Fig 1).

Tabla 1
Características clínicas y de laboratorio

CARACTERISTICAS	MEDIA / DESVEST
SEXO fem/masc	29 / 1
EDAD	30.07 ± 8.15
EVOLUCION LES	4.75 / 4.20
SLEDAI	7.37 ± 4.92
HEMOGLOBINA	11.95 ± 1.93
g/dl	
HEMATOCRITO	36 65 ± 6.21
%	
PLAQUETAS	224 1 ± 88
GLUCOSA	82.30±13.01
mg/dl	
UREA	35 37 ± 20.08
mg/dl	
CREATININA	1 13 ± 0.35
mg/dl	
TGO	24 26 ± 21.30
UI	
TGP	13.23 ± 20.1
UI	
DHL	186.3 ±125.3
UI	
AC. URICO	5.3 ± 2.2
mg/dl	
PROT. TOTALES	6.55 ± 0.92
g/dl	
ALBÚMINA	3.85 ± 0.57
gr/dl	
COLESTEROL	191.5 ± 71.07
mg/dl	
TRIGLICÉRIDOS	158.47 ± 138.26
mg/dl	
TP	11.6 ± 2.93
seg	
TTP	38.46 ± 21.54
seg	
FIBRINOGENO	394.30 ± 109.20
mg/dl	

Tabla 2*Parámetros hematológicos*

PARÁMETROS		<i>MEDIA ± SD</i>
Hemoglobina	g/dl	11.95 ± 1.93
Hematocrito	%	36.65 ± 6.21
Leucocitos	Uk/ml	4281 ± 1461
Fibrinógeno	mg/dl	394.30 ± 109.20
TTp	seg	38.46 ± 21.54
TP	seg	11.6 ± 2.93
Plaquetas	Uk/ml	224.1 ± 88
P-selectina	ng/dl	332 ± 104.96

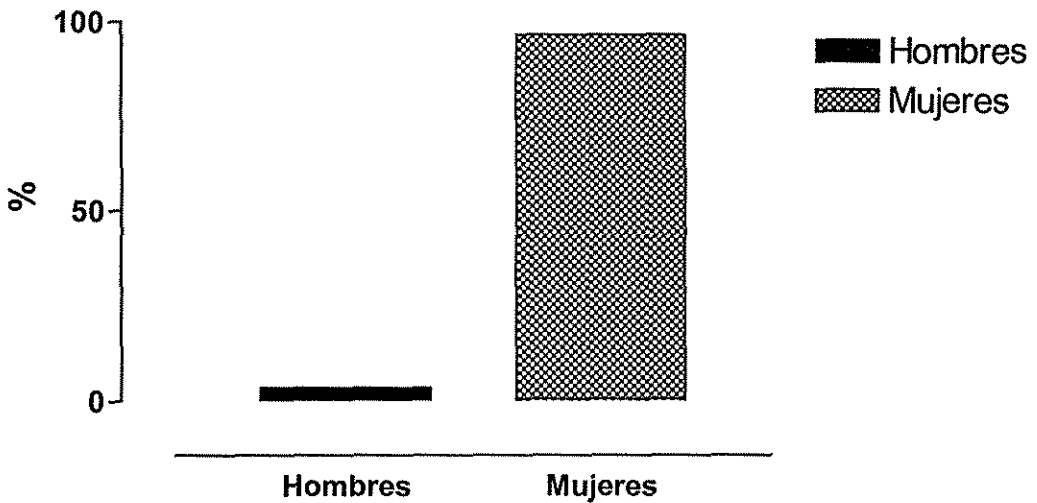
Tabla 3

Función renal

PARÁMETROS	<i>MEDIA ±SD</i>
Urea mg/dl	35.37 ± 20.08
Creatinina mg/dl	1.13 ± 0.35
BUN mg/dl	18.32 ± 15.58
Depuración de creatinina en orina de 24 hrs ml/min	60.71 ± 26.53
Albuminuria en orina de 24 hrs. mg/dl	502.87 ± 899.83

Figura 1

*Glomerulonefritis proliferativa
difusa
hombres y mujeres*



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la Fig. 2 observamos que, en el grupo de pacientes estudiados, el 96% tenía los anticuerpos antinúcleo (ANA) positivo, de éstos, el 72.4% tenía anti DNA positivos. Y una posible explicación del por qué algunos pacientes carecían de ANA positivo, fue de que seguramente iniciaron un manejo inmunosupresor.

Por otra parte, los rangos de albuminuria y hemoglobinuria se observan en la fig 3A en donde, en general, a excepción de un solo paciente todos los demás no presentaron proteinuria de rango nefrótico Y en cuanto al examen general de orina con hematuria, 18 pacientes lo mostraban, en tanto que en un 60% de todas las pacientes, contrario a lo aceptado internacionalmente, la hematuria no mostró correlación con la actividad de la enfermedad (Fig. 3B).

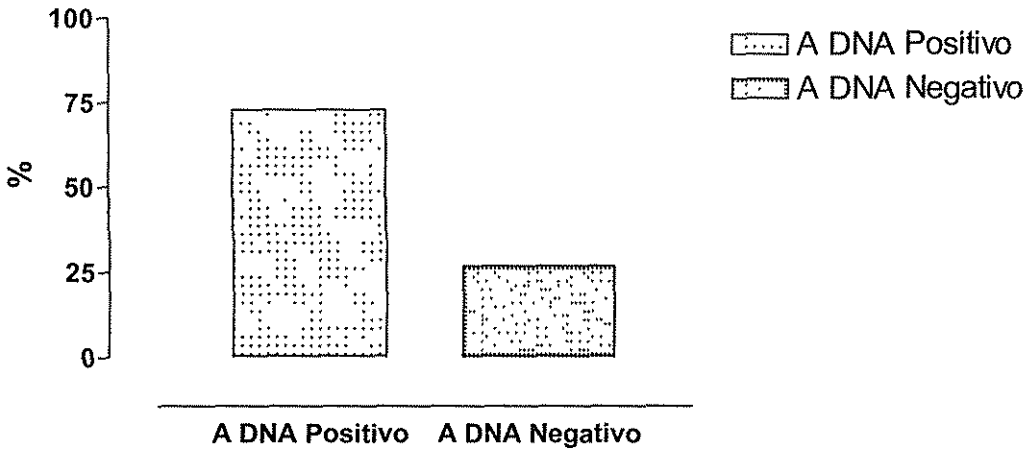
Es de hacer notar que los pacientes no mostraron problemas trombóticos, mientras que un grupo muy pequeño mostró trombocitopenia, muy probablemente debido al efecto tóxico por azatioprina (Fig 4).

Por otro lado, es de llamar la atención que los anticuerpos antifosfolípidos se observaron en 9 pacientes (30% de las pacientes) mientras que sólo un paciente presentó anticuerpos ANCA C, otro anticoagulante lúpico y sólo uno, células LE positivas (Fig. 5).

En la figura 6A se observan alteraciones neurológicas en todo el grupo de pacientes, siendo lo más frecuente las crisis convulsivas en 2 pacientes. En la Figura 6B se

Figura 2

*Porcentaje de pacientes con
Anti DNA*



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3A

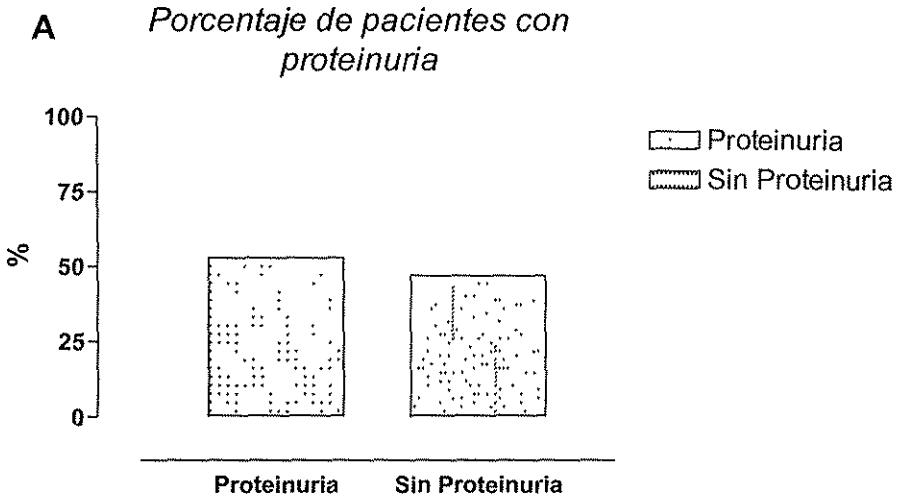
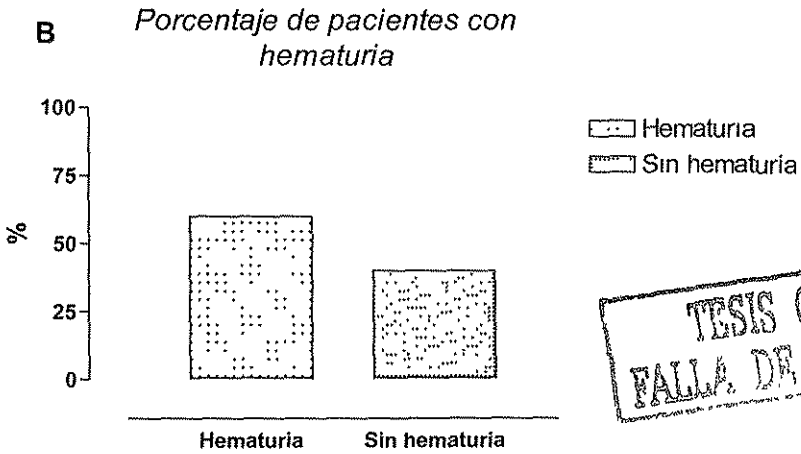


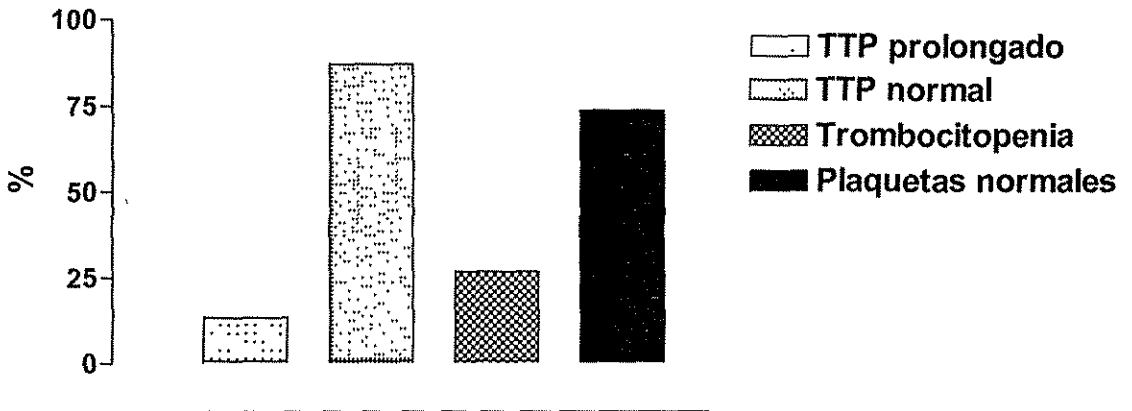
Figura 3B



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4

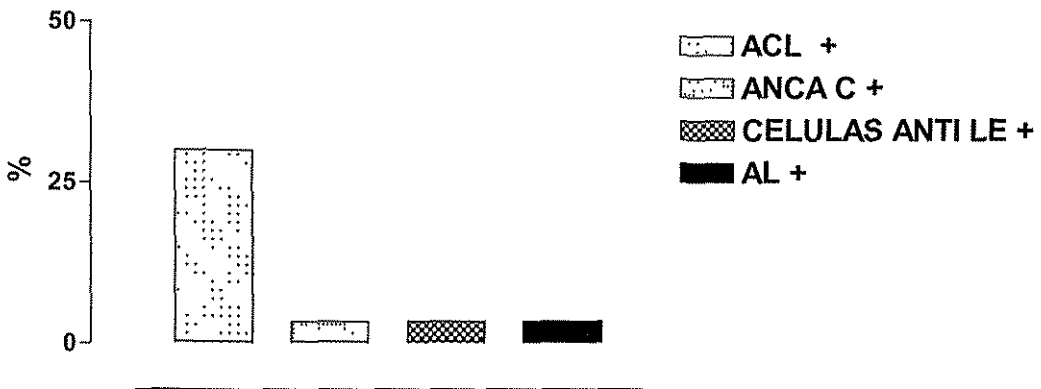
*Pacientes con alteración de TTP
y plaquetas*



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5

*Pacientes con anticuerpos
positivos diferentes a ANA y
Anti-DNA*



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 6A

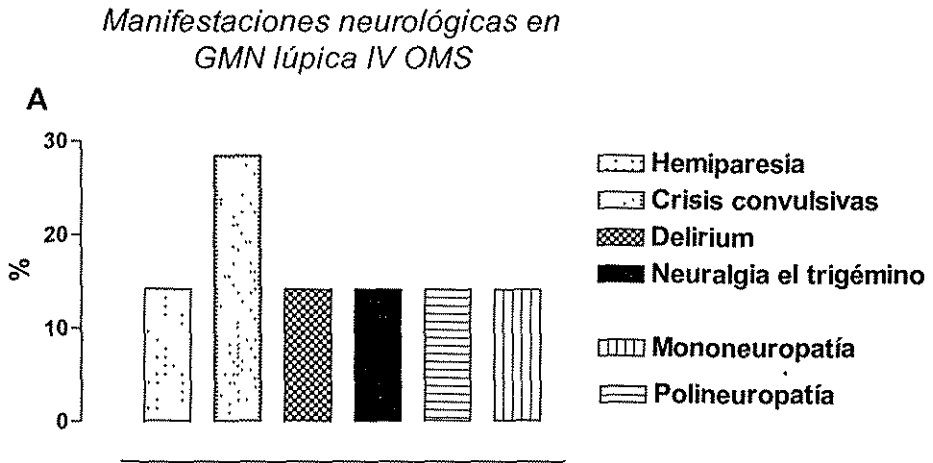
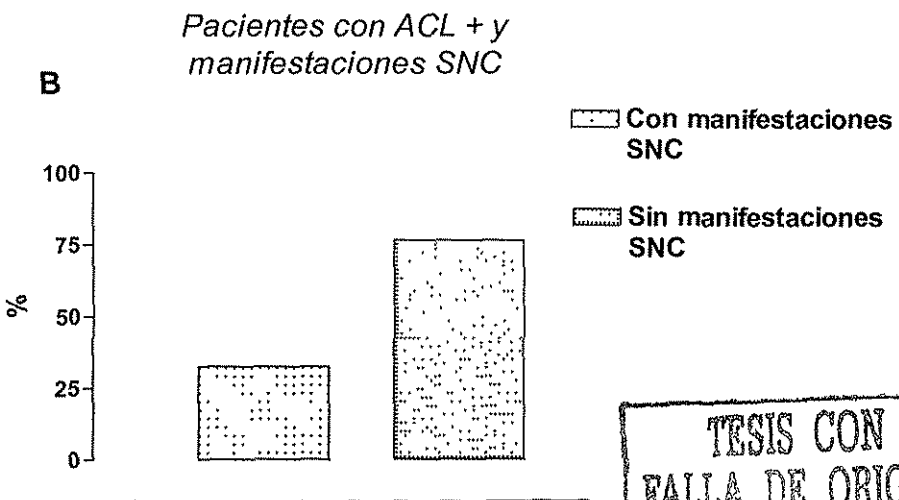


Figura 6B



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

muestra que las pacientes con anticuerpo antifosfolípido tienen mas frecuencia de alteraciones neurológicas, en relación a las de anticuerpo antifosfolípido negativo.

En la figura 7, a su vez, se observan los resultados de la concentración del C3 y C4 del complemento en el grupo de pacientes, donde observamos un mayor descenso del C4 en 46%, mientras que sólo un 33% del C3. Es de llamar la atención esta diferencia, ya que existe la posibilidad de que algunas pacientes pudieran tener alguna deficiencia hereditaria o adquirida del C4, aunque se necesitarían otros estudios para confirmar esta hipótesis.

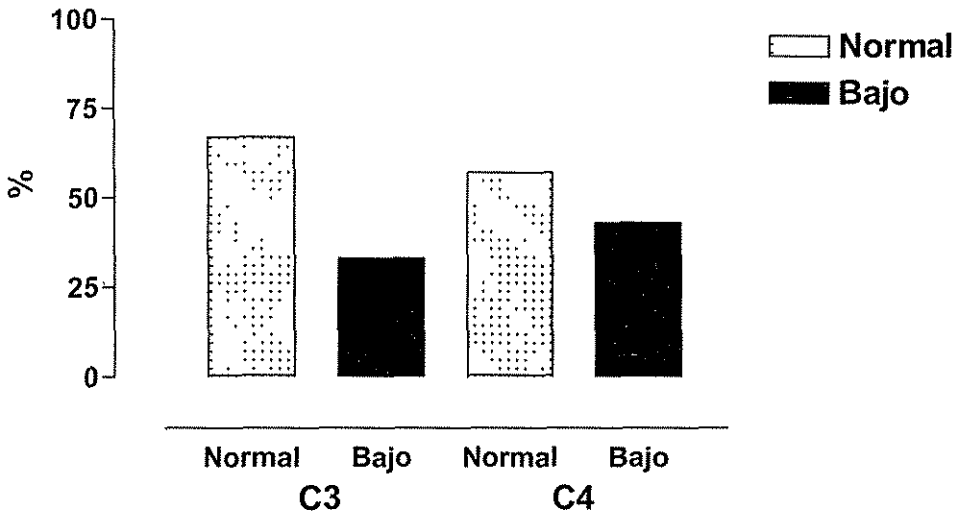
La Figura 8 muestra que la concentración plasmática de P-Selectina en pacientes con GMN lúpica IV, en relación con controles sanos, tuvo un incremento fuertemente significativo con una media de 332 ± 104 , mientras que los controles sanos mostraron un 188 ± 65 , con una $P < 0.001$.

Este incremento de la P-Selectina sólo correlacionó fuertemente, en forma directamente proporcional, con el número de plaquetas y con un coeficiente de correlación de 0.94, con una $P < 0.0001$ (Fig. 9).

Al correlacionar la concentración de la P-Selectina con la concentración de los anticuerpos antifosfolípidos, se observó un coeficiente de correlación de 0.72, con una $P < 0.05$ (Fig 10).

Figura 7

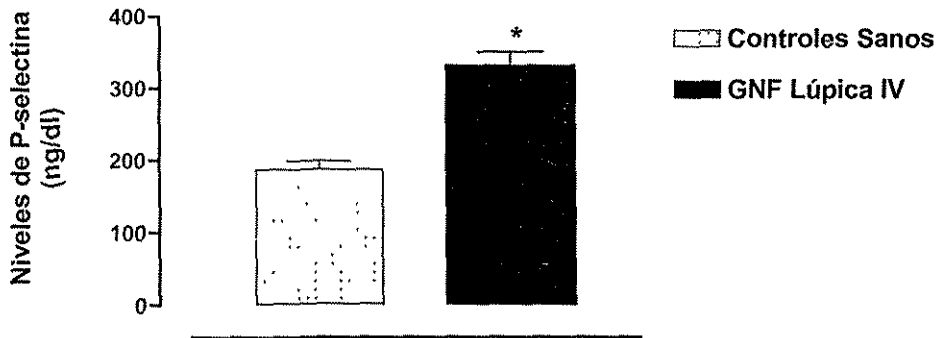
Complemento



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 8

Niveles de P-Selectina en GNF
lúpica tipo IV

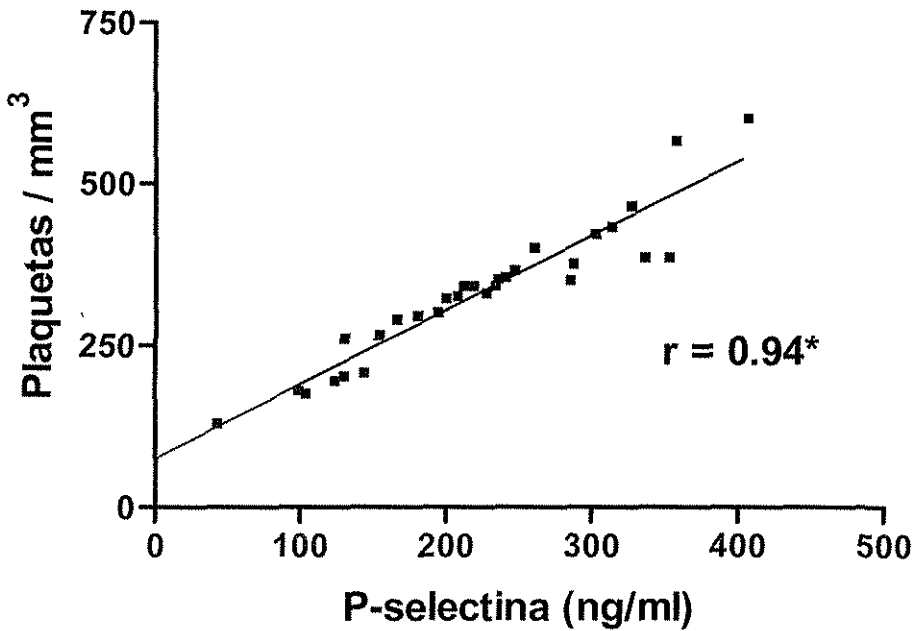


*P < 0.001

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 9

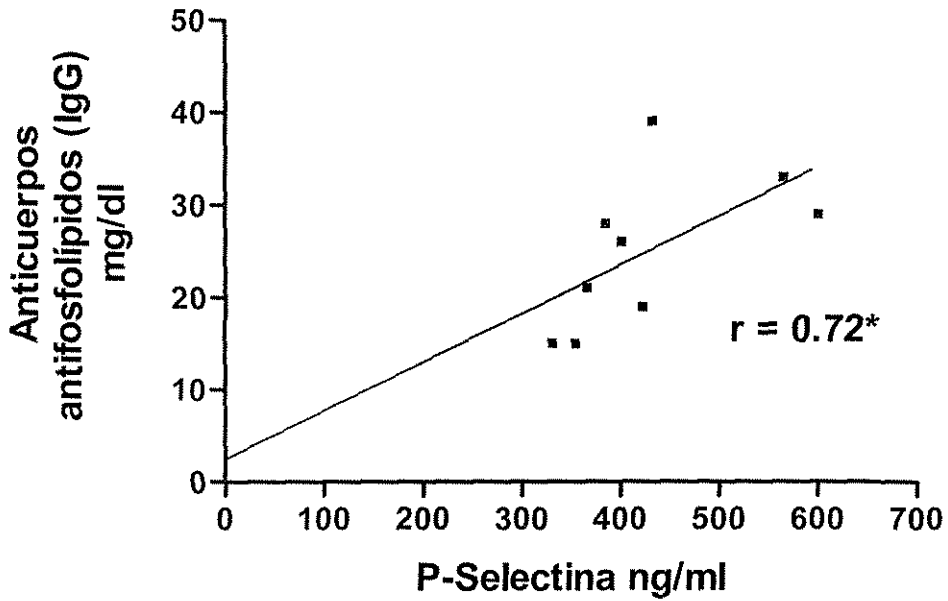
Correlación entre en número de plaquetas y la P-selectina



***P < 0.0001**

Figura 10

Correlacion entre anticuerpos anti-fosfolipidos y P-selectina



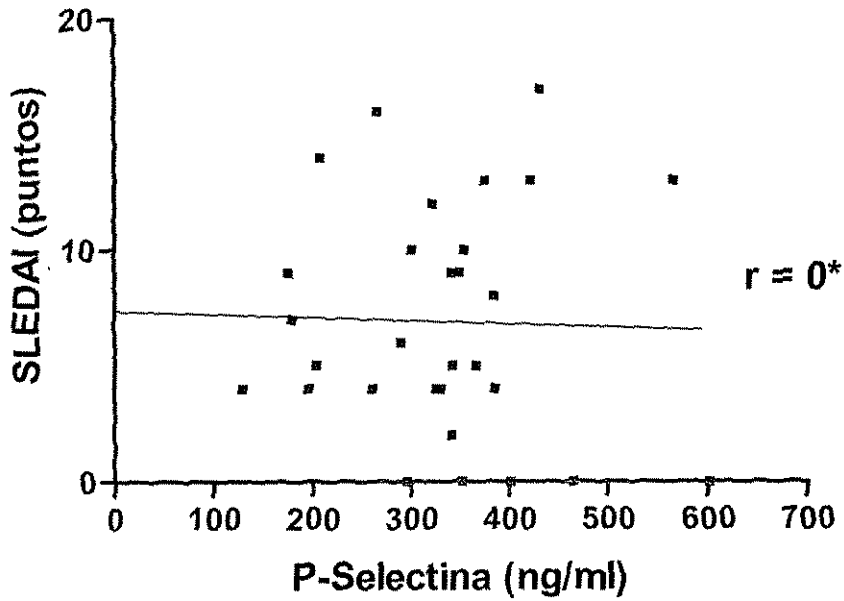
***P < 0.05**

Considerando lo anterior, es muy razonable considerar a la P-selectina como un factor probable de actividad lúpica, dado que, al correlacionársela con el SLEDAI, no se encontró ninguna correlación significativa, lo cual sugiere, aunque no de manera definitiva, que la P-Selectina no pueda ser tomada hasta el momento como indicador de actividad lúpica (Fig. 11).

Ante lo esperado, se buscaron otras correlaciones con diferentes variables, para observar asociaciones entre parámetros de la función renal y variables del perfil fibrinolítico y trombótico, sin hallarse asociaciones significativas.

Figura 11

Correlación entre el SLEDAI y la
P-Selectina



P = NS.

DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por una sobreproducción de autoanticuerpos, con otras alteraciones inmunológicas. Este puede afectar la piel, las articulaciones, los pulmones, el corazón y las membranas serosas. Por otra parte, la nefropatía puede influenciar poderosamente el pronóstico (18-21).

Las selectinas E, S y L, por otro lado, pertenecen a la familia de las moléculas de adhesión (22), encontrándose la E-selectina expresada en las células endoteliales activadas (23).

La P-selectina, a su vez, está constitutivamente sintetizada y almacenada dentro de los gránulos alfa de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Plade de las células endoteliales, siendo redistribuida en las membranas plasmáticas bajo estimulación celular (24), mientras que la L-selectina se expresa en la superficie de muchos leucocitos (25). El motivo de que las selectinas sólo se expresen en células activadas, se debe a que las formas solubles de estas proteínas pueden ser usadas como marcadores de actividad endotelial, en especial la P-selectina (26).

El principal papel de las selectinas está fuertemente relacionado con la respuesta inmunológica, en donde la regulación del tráfico y la migración de los leucocitos (27), en particular la P-selectina, tiene funciones específicas en la inflamación y

hemostáticas en las plaquetas. Del lado de la inflamación, las células endoteliales se ven sometidas a estimulación repetida y prolongada por muchos mediadores químicos, lo que produce sobreexpresión de moléculas de P-selectina sobre la superficie endotelial, la cual es aumentada mediante la trombina, molécula unida al complejo trombina-anti-trombina III en el estado pretrombótico en la glomerulonefritis membranosa y de preeclampsia asociada a abortos pero esta asociación no se ha podido demostrar en la nefropatía lúpica (28).

La lesión endotelial por aumento de la actividad plaquetaria es común en todas las características patológicas de la glomerulonefritis lúpica. La activación de los neutrófilos se asocia también a la patofisiología de la glomerulonefritis, en donde éstos requieren pegarse y migrar a través del endotelio (29). Esta vía ocurre por la interacción de las moléculas de adhesión del endotelio y receptores de superficie de los neutrófilos. Bajo esta activación, los gránulos de los neutrófilos son liberados y, así, son capaces de producir daño vascular.

En este estudio, encontramos que la concentración de P-selectina fue significativamente más alta en pacientes con glomerulonefritis lúpica clase IV, que en los controles sanos. Otro hallazgo importante, es la alta correlación que existe con la concentración plaquetaria.

No se ha podido dilucidar cual es el motivo de que algunos pacientes con nefropatía lúpica se asocien a problemas trombóticos y sólo la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha descrito como un factor de riesgo para su

presencia. Por otra parte, el hecho de haber encontrado un incremento significativo de la P-Selectina en el suero de estos pacientes, con una correlación con el número de plaquetas y de los anticuerpos antifosfolípidos hace sospechar que la P-Selectina pudiera ser un factor indicativo de actividad plaquetaria en la nefropatía lúpica, aunque se requerirían más estudios para confirmar esta hipótesis.

Konijnenberg y cols. (30) y Halim y cols. (31) han demostrado niveles altos de P-selectina en preeclampsia, en tanto Clark y cols. (32) demostraron que la migración de neutrófilos, en el endotelio, requirió de la expresión de P-selectina y liberación de factor activador de plaquetas del endotelio. Por su parte, Krauss y cols. (33) detectaron niveles plasmáticos de moléculas de adhesión intercelular-1 y moléculas de adhesión vascular-1, con E-selectina significativamente más alta en mujeres preeclámplicas, comparadas con mujeres con embarazo normal (34).

La función de las selectinas parece estar controlada, en gran parte, por su presencia o ausencia de las superficies celulares y éstas pudieran estar involucradas en la respuesta inflamatoria, ya que se han podido demostrar niveles altos de P-selectina en enfermedad coronaria, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behçet (29 y 34).

Aunque las selectinas parecieran estar asociadas a la presencia de lesión endotelial, nosotros sugerimos que la P-selectina elevada que muestran los

pacientes es consecuencia de la alta actividad trombótica, no específica, de lesión endotelial.

Por último, pensamos que la P-selectina puede ser considerada como un marcador de activación plaquetaria, pudiendo ser útil como prueba diagnóstica para los estados de hipercoagulabilidad, en la glomerulonefritis lúpica. Afirmar lo anterior, sin embargo, requeriría de otros estudios.

CONCLUSIÓN

Consideramos que la P selectina, en la glomerulonefritis lúpica clase IV, puede ser considerada como un marcador de actividad plaquetaria en los estados de hipercoagulabilidad, mas no como un indicador de actividad lúpica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenkranz AR, Mendrick DL, Cotran RS, Mayadas TN. P-selectin deficiency exacerbates experimental glomerulonephritis : a protective role for endothelial P-selectin in inflammation. *J Clin. Invest* 1999; 103 : 649- 659
2. Dunlop LC. Characterization of GMP-140 (P- selectin) as a circulating plasma protein. *J. Exp Med* 1992; 175 : 1147 – 1150.
3. Ishiwata N . Alternatively spliced isoform of P-selectin is present in vivo as a soluble molecule . *J. Biol. Chem.* 1994; 269 : 23708 – 23715.
4. Katayama M. Soluble P-selectin is present in normal circulation and its plasma level is elevated in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome . *Br. J. Haematol.* 1993; 84 : 702 – 710 .
5. Segawa C, Wada T, Takaeda M, Furuichi K et al. In situ expression and soluble form of P- selectin in human glomerulonephritis . *Kidney Int.* 1997; 52 : 1054-1063.
6. Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation : modulation of leucocyte –endothelial cell adhesion. *J. Leukoc Biol* 1994; 55 : 632-675.
7. Furie B, Furie BC. The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophils and monocytes : role of P – selectin and the the P-selectin ligand PSLG-1. *Thromb Haemost* 1996; 76 : 328-332.
8. Jilma B . Elevated circulating P-selectine in insulin dependent diabetes mellitus . *Thromb Haemost* 1996; 76 : 328 –332.
9. Gamble JR, Skinner MP, Bernd MC, et al. Prevention of activated neutrophil adhesion to endothelium by soluble adhesion protein GMP 140. *Science* 1990; 249 : 414 - 417.
10. Wong CS. Adhesion protein GMP 140 inhibits superoxide anion release in complement independent neutrophil. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1991; 88 : 2397 –2401.
11. Tipping PG, Huang XR, Bernd MC, et al. A role for P - selectin in complement - independent neutrophil – mediated glomerular injury . *Kidney Int.* 1994; 46 : 79 – 88.
12. Wu X, Helfrich MH, Horton MA, et al. Fibrinogen mediates platelet – polymorphonuclear leukocyte cooperation during immune –complex glomerulonephritis in rats . *J Clin Invest* 1994; 94 : 928 – 936.

13. Lefkowitz JB. Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis in rats . *Kidney Int.* 1997 ; 51 : 1469 – 1675.
14. Papayianni A, Serhan CN, Phillips ML, et al. Transcellular biosynthesis of lipoxin A4 during adhesion of platelets and neutrophils in experimental immune complex glomerulonephritis . *Kidney Int* 1995; 47: 1295- 1302 .
- 15 Takaeda I, Kaise S, Nishimaki T, et al. Soluble P – selectin in the plasma of patients with connective tissue diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 1994 ; 105 (2) . 128 – 134.
- 16 Roy – Chaudhury P, Wu B, King G, et al. Adhesion molecule interactions in human glomerulonephritis : importance of the tubulointerstitium *Kidney Int.* 1996, 49 · 127-134.
17. Gamble JR, Skinner MP, Berndt MC, Vadas MA. Prevention of activated neutrophil adhesion to endothelium by soluble adhesion protein GMP140, *Science* 1990; 249:1414-417.
18. Cameron JS Thromboembolic complications of the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol* 1984; 13:75-114.
- 19 Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T. Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2002 May;83(2):143-150
- 20 Tkaczyk Marcin, Baj Zbigniew. Surface Markers of platelet function in idiopathic nephrotic syndrome in children
- 21 Ogawa D, Shikata K, Matsuda M. Preventive effect of sulphated colominic acid on P-selectin-dependent infiltration of macrophages in experimentally induced crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*, 2002 Jul;129(1):1-3
- 22 Higgins, J. R., Papayiann, A., Brady, H. R. Circulating vascular cell adhesion molecule- 1 in pre-eclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy: Evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia, *J. Obstet. Gynecol.* 1998;179: 464-469.
- 23 Newman, W., Beall, L. D., Cargan, C. W. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock, *J. Immunol.*1993;150:644-654.

24. Iann, A. D., Lip, GHY, Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis* 1997;128:135-138
- 25 Scyeiffenbaum, B., Spertii, O., Teodder, T F., Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity, *J. Cell Biol.* 1992;119:229-238.
- 26 Kamada, H., Morita I., Handa M. Re-expression of functional P-selectin molecules on the endothelial cell surface by repeated stimulation with thrombin, *Bl: J. Haematol.* 1997;97:348-355.
- 27 Ginsberg, M. H., Gonzalez, F. D., Regulation of cell adhesion events through adhesion receptors, in: *Koopman Arthritis and Allied Conditions*, 13th eds, pp. 479-490. Williams & Wilkins (1997).
- 28 Krauss, T., Kuhn, W., Lakoma, C , Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia, *Am J. Obstet. Gynecol.* 1997;177:443-449.
- 29 Konijnenberg, A., Stokkers, E. W., van der Post, J. A., Sturk, A., Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: enhanced expression of cell adhesion molecules.,*Am J Obstet. Gynecol.* 1997;176:461-469.
- 30 Halim, A., Kanayama, N., el Maradny, E., Plasma P selectin (GMP-140) and glycofalcin are elevated in pre-eclampsia and eclampsia. their significances. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;174:272-277.
- 31 Clark, P., Boswell. F., Greer, I. A , The neutrophil and preeclampsia. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1998;16:57-64.
- 32 Haznedaroglu, Karaaslan, Y., Büyükalk, Y. Selectin adhesion molecules in Behget's disease. *Ann. Rheum. Dis* 1999;58:151-154
- 33 Price, D. T., Loscalzo, J., Cellular adhesion molecules and atherogenesis, *Am. J. Med.* 1999;107:85-97
- 34 Sirolli V, Ballone E, Garofalo D. Platelet activation markers in patients with nephrotic syndrome. A comparative study of different platelet function test. *Nephron* 2002 Jul;91(3): 424-30