

Valutazione *in vivo* del grado di biocompatibilità ed efficienza dialitica della membrana in etilen-vinil-alcool

G. Pertosa¹, G. Grandaliano¹, L. Gesualdo¹, M. Soccio¹, C. Martino¹, F. Petrarulo², G. Cataldi², R. Rizzi³, A. Mancini³, M. Virgilio⁴, F. D'Elia⁴, M. Giannattasio⁵, G. Gernone⁵; M. Bozzi⁶, R. Cuzzola⁶, F.P. Schena¹

¹ Dip. Emergenza e Trapianti di Organo (DETO), Sez. di Nefrologia, Università degli Studi, Bari

² U.O. di Nefrologia e Dialisi, Altamura (BA)

³ U.O. di Nefrologia e Dialisi, Barletta (BA)

⁴ U.O. di Nefrologia e Dialisi, Molfetta (BA)

⁵ U.O. di Nefrologia e Dialisi, Putignano (BA)

⁶ U.O. di Nefrologia e Dialisi, Osp. Di Venere, Carbonara (BA)

Riassunto

Premesse. Le membrane cellulosiche attivanti il complemento (C) possono indurre nei linfomonociti periferici (LMP), attraverso l'attivazione di alcune tirosinchinasi intracitoplasmatiche, un aumento della sintesi di citochine proinfiammatorie. Scopo del presente lavoro è un confronto, in termini di biocompatibilità e performance, fra la membrana in etilen-vinil-alcool (EVAL, Bieffe, Italia) ed una in acetato di cellulosa (AC).

Metodi. Oltre a valutare l'efficienza dialitica delle differenti membrane dialitiche (clearance dell'urea, creatinina, fosfati ed ac. urico), è stata studiata, in particolare, la biocompatibilità della membrana in EVAL in confronto con quella in AC, valutando le variazioni intradialitiche del C5b-9 ed il Bb ed i livelli della β 2-microglobulina (β 2-m). È stata, inoltre, valutata nei LMP l'attività delle tirosinchinasi (western blotting), utilizzando anticorpi monoclonali antifosfotirosina.

Risultati. Lo studio del C ha dimostrato che la generazione del C5b-9 e del Bb era più elevata con AC che con EVAL, in particolare al T0 ($p < 0.02$). La valutazione della cinetica di produzione della β 2-m ha dimostrato che i livelli sierici basali ed intradialitici di questa molecola erano costantemente e significativamente ($p < 0.02$) più elevati nel gruppo di pazienti trattati con AC rispetto ai pazienti dializzati con EVAL, risultando la percentuale di rimozione della β 2-m significativamente ($p < 0.005$) più elevata con la membrana in EVAL che con l'AC. Inoltre, la membrana in AC causava un aumento dei livelli di fosforilazione in tirosina di diverse proteine intracellulari, con peso molecolare compreso tra i 40 e 60 Kd, maggiormente evidente a T180. Al contrario, il trattamento con EVAL determinava, ai diversi tempi dello studio, una significativa riduzione della fosforilazione in tirosina delle proteine intracellulari. Infine, lo studio delle clearance delle piccole molecole ha dimostrato che l'EVAL, similmente all'AC, presentava una buona permeabilità per questi soluti, risultando particolarmente elevata la rimozione dei fosfati.

Conclusioni. La particolare conformazione strutturale dell'EVAL, oltre a permettere buone performance depurative, conferisce a questa membrana peculiari caratteristiche di biocompatibilità, evidenziate da una ridotta attivazione dei LMP, verosimilmente legata ad una minore attivazione del C, e da una efficace rimozione della β 2-m.

PAROLE CHIAVE: Etilen-vinil-alcool, Emodialisi, Biocompatibilità, Efficienza dialitica

***In vivo* evaluation of the biocompatibility and efficiency of a synthetic dialytic membrane made of ethylene-vinyl-alcohol**

ABSTRACT: Background. Mononuclear cells are activated during hemodialysis (HD), particularly when using bioincompatible complement(C)-activating membranes. The aim of the study was to evaluate the biocompatibility and the solute removal ability of a synthetic membrane made of ethylene-vinyl-alcohol (EVAL) in comparison to a modified cellulosic membrane (CA)

Methods. Together with solute clearances (urea, creatinine, phosphate and urate), the biocompatibility of each dialyzer was investigated before (T0), during (T15 and T180) and 4 hours after each dialysis session, using the following parameters: changes (%) in leukocyte count, plasma Bb and C5b-9 and β 2 microglobulin (β 2m). Moreover, at the indicated time points, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were harvested from each patient and the intracellular levels of tyrosine-phosphorylated proteins were studied by Western blotting.

Results. At T0, a significant ($p < 0.02$) increase in plasma Bb and C5b-9 levels was found in CA-treated patients (pts) compared to EVAL-treated pts. At T15, Bb and C5b-9 levels rose more significantly in CA-treated than in EVAL pts and returned to baseline values at the end of the HD session. At each time point of the study, the leukopenia was significantly less severe in EVAL-treated pts compared to those treated with CA. Moreover, basal and intradialytic serum levels of β 2m were consistently and significantly ($p < 0.02$) higher in CA-treated pts than in pts dialyzed with EVAL. At T180, PBMCs from CA-treated pts showed a striking increase in the tyrosine phosphorylation levels of a set of cellular proteins with a molecular weight ranging from 40 to 60 kDa. By contrast, PBMCs from EVAL-treated pts showed a significantly lower level of tyrosine phosphorylation at each time point. Finally, a higher phosphate clearance was achieved by using the EVAL membrane.

Conclusions. Our data suggest that uremic PBMCs from CA-treated pts are activated, as evidenced by elevated levels of intracellular tyrosine-phosphorylated proteins. By contrast the use of less C-activating membranes, such as EVAL, reduces the tyrosine kinase activation. Thus, the synthetic EVAL dialyzer appears to combine both an improved biocompatibility and a comparable clinical performance compared to cellulosic membranes. (*Giorn It Nefrol* 1999; 16: 671-6)

KEY WORDS: Ethylene-vinyl-alcohol, Hemodialysis, Biocompatibility, Dialytic efficiency
