

## Znaczenie podocytów w patogenezie pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek

Podocyty wraz z błoną podstawną oraz komórkami śródbłonka pętli włosniczki stanowią element bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego. Uszkodzenie podocytów obserwuje się w pierwotnych kłębuszkowych zapaleniach nerek przebiegających z białkomoczem. Analiza struktury i funkcji tych komórek stanowi istotny element badań nad patogenizacją białkomoczu i chorób kłębuszkowych. Ocena zmian zachodzących w obrębie podocytów ma znaczenie w diagnostyce i różnicowaniu chorób kłębuszkowych oraz w monitorowaniu skuteczności postępowania terapeutycznego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 20-23)

## Role of podocytes in the pathogenesis of primary glomerulonephritis

Podocytes together with glomerular basement membrane and endothelial cells of the capillary loop are the part of the glomerular filtration barrier. Podocytes injury is observed in primary glomerulonephritis associated with proteinuria. Structural and functional analysis of these cells is an essential part of research in proteinuria and glomerular diseases. Assessment of podocytes abnormalities is important in diagnostics and differentiation of glomerulonephritis and in monitoring of therapeutic efficacy.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 20-23)

### Wstęp

Podocyty stanowią istotny element bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego. Osiągnięcia ostatnich lat w zakresie metod biologii molekularnej i technik hodowli komórkowych pozwalają na badanie tych komórek, poszerzając wiedzę na temat ich roli w kłębuszkach nerkowych. W kłębuszkowych zapaleniach nerek obserwuje się zmiany w obrębie podocytów, związane przede wszystkim z ekspresją szeregu białek. Liczne zmiany fenotypowe oraz strukturalne tych komórek znajdują swoje odzwierciedlenie w zaburzeniach funkcji nerek, które w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Zmiany zachodzące w podocytach różnią się w zależności od typu choroby oraz stadium zaawansowania. Ocena tych zmian wykorzystywana jest obecnie w diagnostyce i różnicowaniu chorób kłębuszkowych, a także w monitorowaniu postępowania terapeutycznego.

### Charakterystyka podocytów

Podocyty stanowią specyficzny rodzaj ściennych komórek nabłonkowych (visceral epithelial cells). Są to wysoce wyspecjalizowane komórki, które różnią się od relatywnie płaskich komórek otaczających torebkę Bowmana m.in. tym, że są największe spośród wszystkich komórek kłębuszka nerkowego [27]. Cechą charakterystyczną jest skrajne odróżnicowanie komórek, które związane jest z nadekspresją inhibitorów kinaz zależnych od cyklin, hamujących proliferację. Wraz z komórkami śródbłonka

pętli włosniczki oraz błoną podstawną komórki te tworzą barierę filtracyjną kłębuszka nerkowego, pełniąc znaczącą rolę nie tylko w procesie filtracji nerkowej, ale także w utrzymaniu integralności jej struktury. Kluczowe znaczenie podocytów w utrzymaniu bariery filtracyjnej kłębuszka potwierdza fakt, że zmiany w tych komórkach obserwuje się we wszystkich glomerulopatiach przebiegających z białkomoczem [2, 23].

Podocyty są komórkami unikatowymi pod względem budowy. W ich strukturze można wyróżnić następujące elementy: ciało komórki z jądrem komórkowym oraz wyrostki cytoplazmatyczne: większy i stopowaty. Podstawno-boczna strona wyrostków stopowatych reprezentuje funkcjonalne centrum podocytów, w którym wyróżnia się 3 błonowe domeny: domenę szczytową (apikalną), kompleks białek błony szczelinowej oraz domenę podstawną. Każda z wymienionych domen wykazuje połączenie z białkami cytoszkieletu, co odpowiada za właściwe utrzymanie struktury wyrostka stopowatego. W części apikalnej głównym białkiem podocytów jest podokaliksyna, sialoglikoproteina obdarzona ładunkiem ujemnym, wykazująca połączenie z aktywną cytoszkieletu poprzez interakcję z kompleksem białek ezryna/NHERF2 (regulujący czynnik 2, będący wymiennicem jonów Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>) [11]. W obrębie błony szczelinowej występuje szereg białek, mających kluczowe znaczenie w utrzymaniu struktury oraz selektywności bariery filtracyjnej. Kompleks białek błony szczelinowej tworzą m.in. nefryna, podocyna, P-kaderyna, białko CD2-AP, ZO-1, FAT (trans-

Agnieszka CZYŻEWSKA-BUCZYŃSKA<sup>1</sup>

Zbigniew HRUBY<sup>2</sup>

Wojciech WITKIEWICZ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kierownik  
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Witkiewicz

<sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Oddział Nefrologii, kierownik Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Hruby

<sup>3</sup>Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej i Onkologicznej  
Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Witkiewicz

### Słowa kluczowe:

- podocyty
- białkomocz
- kłębuszkowe zapalenie nerek
- ogniskowe szklawiczące kłębuszkowe zapalenie nerek
- błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek
- submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek

### Key words:

- podocytes
- proteinuria
- glomerulonephritis
- focal segmental glomerulosclerosis
- membranous glomerulonephritis
- minimal change disease

### Podziękowania

Praca powstała w ramach projektu WROVASC - Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego oraz budżetu państwa w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Czyżewska-Buczyńska  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu  
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy  
51-124 Wrocław, ul. H.M. Kamińskiego 73a  
Tel. 071 32 70 516; Fax. 071 32 54 101  
e-mail: buczyńska@wssk.wroc.pl

blonowe białko z powtórzeniami podobnymi do kaderyny), Neph1 oraz  $\alpha$ -,  $\beta$ - i ?-kateniny, białko LAP (zawierające domenę bogatą w leucynę) i białko MAPI-1 [26, 39]. Dzięki obecności w obrębie domeny podstawnej wyrostków stopowatych białek integrynowych oraz dystroglikanów podocyty przylegają do zewnętrznej powierzchni błony podstawnej, rozpoznając białka: talinę, winkulinę, paksylinę (integryny:  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha V\beta 3$ ) oraz utrofinę ( $\alpha$ - i  $\beta$ -dystroglikany) [22].

### Diagnostyka podocytów w przebiegu pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek

Uszkodzenie podocytów stwierdza się w wielu formach ludzkich i eksperymentalnych glomerulopatii, w tym m.in. w ogniskowym szklawiczącym kłębuszkowym zapaleniu nerek (*focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), szczególnie o typie zapadających się pętli naczyńowych, w submikroskopowym kłębuszkowym zapaleniu nerek (*minimal change disease*, MCD), błoniastym kłębuszkowym zapaleniu nerek (*membranous glomerulopathy*) oraz w nefropatii cukrzycowej. Powstawanie zmian w obrębie podocytów może być wynikiem działania szeregu czynników, w tym m.in. mutacji genów (zmiana ekspresji białek błony szczelinowej: nefryny,  $\alpha$ -aktyniny, CD2AP obserwowana w FSGS), interakcji przeciwciał skierowanych przeciwko białkom powierzchniowym podocytów (w błoniastym oraz w submikroskopowym KZN), uszkodzeń hemodynamicznych nerki, tj. redukcja liczby nefronów, współistniejących chorób (m.in. cukrzyca, zespół metaboliczny), toksyn (adriamycyny), zakażeń (HIV) oraz czynników niezidentyfikowanych (idiopatyczna forma FSGS) [24, 26].

Pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek (KZN) stanowią grupę schorzeń o zróżnicowanym obrazie klinicznym oraz szerokim spektrum zmian strukturalnych obserwowanych w tkance, stanowiących przyczynę schyłkowej niewydolności nerek w około 1/4 przypadków. Do niedawna uważano, że patogenezą pierwotnych glomerulopatii dotyczy przede wszystkim zmian strukturalnych w obrębie błony podstawnej kłębuszka nerkowego. Tymczasem doniesienia ostatnich lat wskazują na znaczenie pierwotnego uszkodzenia podocytów w rozwoju kłębuszkowych zapaleń nerek [2, 24].

Charakterystycznym objawem rozwijającej się glomerulopatii jest spadek liczby podocytów w kłębuszku nerkowym (podocytopenia) oraz proteinuria, będąca najczęściej wynikiem zmian w obrębie wyrostków stopowatych i w strukturze błony szczelinowej podocytów. Najczęściej obserwowaną zmianą strukturalną zachodzącą w obrębie podocytów jest zlewianie się wyrostków stopowatych, które może być spowodowane m.in. zaburzeniami w procesie formowania kompleksu białek błony szczelinowej, zaburzeniami w adhezji podocytów z powierzchnią błony podstawnej, reorganizacją białek cytoszkieletu komórki, a także pojawieniem się zmian strukturalnych w obrębie szczytowej części komórki. We wczesnej fazie uszkodzenia podocytów można zaobserwować następujące zmiany morfologiczne: powiększenie ciała komórki, wakuolizację cytoplazmy, tworzenie pseudocyst, a także

zmianę ekspresji szeregu białek oraz spłaszczenie, kurczenie i zlewianie się wyrostków stopowatych oraz odklejanie się komórek od błony podstawnej, co skutkuje złuszczeniem się podocytów i ich wypadaniem do przestrzeni moczowej. Odsłonięte obszary błony podstawnej stają się miejscem kontaktu ze ściennymi komórkami nabłonkowymi torebki Bowmana, co powoduje tworzenie się zrostów w obrębie pętli naczyńowej kłębuszka. Zmiany te są nieodwracalne i prowadzą do tworzenia stwardnień i szklawiczeń, doprowadzając ostatecznie do rozwoju skrajnej niewydolności nerek. Jedyną możliwością kompensacji brakujących podocytów jest przerost pozostałych komórek nabłonka trzewnego [2, 24].

Sugeruje się, że czynnikiem odpowiedzialnym za odróżnicowanie podocytów i ich wypadanie może być transformujący czynnik wzrostu typu beta (TGF- $\beta$ ), ulegający nadekspresji w uszkodzonym kłębuszku nerkowym [52]. Jak wskazują badania, szlak sygnałowy mediowany za pośrednictwem TGF- $\beta$  kontroluje szereg odpowiedzi komórkowych pojawiających się w związku z uszkodzeniem, tj. przerost komórek, proliferacja, synteza białek macierzy zewnątrzkomórkowych oraz proces apoptozy [34]. Apoptoza podocytów mediowana przez TGF- $\beta$  związana jest z nadekspresją białka Smad-7. Wykazano, że Smad-7 odpowiada za wzmocnienie proapoptotycznej aktywności TGF- $\beta$ , m.in. poprzez hamowanie jądrowej translokacji i aktywności transkrypcyjnej czynników białkowych związanych z przeżyciem komórki, tj. NF- $\kappa$ -B [5].

W diagnostyce chorób nerek, u podłoża których leżą zmiany w strukturze podocytów kłębuszka nerkowego (podocytopenia) wykorzystuje się szereg metod laboratoryjnych, szczególnie pomocnych w identyfikacji choroby, różnicowaniu oraz w ocenie skuteczności zastosowanego postępowania terapeutycznego. Podstawowym narzędziem ułatwiającym identyfikację glomerulopatii jest biopsja diagnostyczna oraz analiza mikroskopowa biopsji nerek [35]. Badanie to pozwala na stwierdzenie wszelkich nieprawidłowości na poziomie strukturalnym obserwowanych w tkance nerek. Analiza mikroskopowa wsparta jest najczęściej metodami immunocytochemicznymi, pozwalającymi na ocenę ekspresji białek podocytów dzięki zastosowaniu swoistych przeciwciał i wywołaniu reakcji barwnej (immunohistochemia, immunofluorescencja). Zastosowanie metod biologii molekularnej pozwala na diagnozowanie glomerulopatii uwarunkowanych genetycznie, stwierdzanych na podstawie obecności lub braku mutacji w genach kodujących białka błony powierzchniowej podocytów. Rozwój metod związanych z prowadzeniem hodowli komórkowych pozwolił na izolację podocytów uwalnianych z moczem i identyfikację komórek, a także ich fragmentów, na podstawie obecności specyficznych markerów. Uważa się, że ocena podocyturii może stanowić wskaźnik aktywności choroby i skuteczności zastosowanej terapii [16, 43, 44].

### Ogniskowe segmentalne szklawiczenie kłębuszków nerkowych (focal segmental glomerulosclerosis)

Ogniskowe segmentalne szklawiczenie kłębuszków (FSGS) jest jedną z postaci idiopatycznego zespołu nerczycowego. Pod względem morfologicznym wyróżnia się pięć postaci choroby: zapadających się pętli naczyńowych (*collapsing*), wierzchołka kłębuszka (*tip lesion*), komórkową (*cellular*), okołonękową (*perihilar*) oraz niespecyficzną (NOS). Ze względu na podłoże choroby wyróżnia się postać idiopatyczną (o nieznannej etiologii), genetyczną oraz wtórną, indukowaną lekami, działaniem czynników infekcyjnych, a także uszkodzeniem tkanki [18].

FSGS stanowi główną przyczynę skrajnej niewydolności nerek, wymagającej dializowania lub przeszczepu nerki. U ok. 35-40% pacjentów z idiopatyczną formą FSGS obserwuje się nawrót choroby kilka dni po przeszczepie [12, 31]. Uważa się, że za taki stan odpowiadają niezidentyfikowane dotychczas krążący czynnik osoczkowy, który wywołuje wzrost aktywności kinazy związanej z integrynami podocytów, w efekcie czego dochodzi do odrywania się podocytów od błony podstawnej i ich wypadania z organizmu wraz z moczem [17]. Ostatnie doniesienia sugerują, że czynnikiem zwiększającym przepuszczalność bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego w FSGS może być cytokina-1 podobna do kardiotropiny (*cardiotrophin-like cytokin-1*) [40].

Uważa się, że powstawanie zmian o charakterze FSGS jest spowodowane pierwotnym uszkodzeniem podocytów kłębuszka nerkowego, wywołanym przez różnorakie czynniki [50]. Badania genetyczne pozwoliły na zidentyfikowanie kilku genów, warunkujących rozwój zmian związanych ze szklawiczeniem kłębuszków nerkowych. Należy do nich gen kodujący nefrynę (NEPHS1) oraz gen kodujący podocynę, białka błony szczelinowej (NPHS2) [33]. Opisano szereg mutacji genu kodującego podocynę, w tym mutacje typu missens oraz mutacje związane ze zmianą ramki odczytu, polegające na wstawieniu kodonu STOP, czego efektem jest synteza skróconej cząsteczki białka [36, 47]. U części pacjentów z idiopatyczną postacią FSGS stwierdzono również mutacje w genie CD2AP, kodującym białko błony szczelinowej, uczestniczące w przewodzeniu sygnałów wewnątrzkomórkowych [30]. Białko związane z antygenem powierzchniowym CD2 (CD2AP) pośredniczy w wiązaniu antygeny CD2 z receptorami na powierzchni limfocytów T i komórek prezentujących antygen w trakcie odpowiedzi immunologicznej. U myszy pozbawionych genu CD2AP stwierdzano znaczny białkomoc. Ponadto wykazano, że białko CD2AP może odgrywać rolę w procesie apoptozy podocytów, indukowanym przez transformujący czynnik wzrostu typu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [34, 41]. Szklawiczenie kłębuszków nerkowych może być również wynikiem apoptozy podocytów wywołanej m.in. uszkodzeniem białka lub mutacją w obrębie genu kodującego  $\alpha$ -aktyninę-4, białka będącego kluczowym składnikiem cytoszkieletu komórki (ACTN4) [9, 19, 53]. Występowanie białkomoczu, związanego ze szklawiczeniem kłębuszków opisano ponadto w przypadku występowania mutacji w genie TRPC6 (*transient receptor*

potential channel 6) kodującym białko stanowiące kanał wapniowy [21,51]. Rozwój zmian związanych ze sklerotyzacją opisano także w przypadku mutacji w genie kodującym białko z rodziny regulujących aktyne (INF2) [6]. Ostatnie dane wskazują ponadto na gen kodujący izoformę 9 łańcucha ciężkiego miozyny (MYH9), jako główny czynnik ryzyka rozwoju FSGS w populacji Afroamerykanów [20].

Uszkodzenie podocytów w przebiegu FSGS obejmuje zmianę fenotypową komórek. W procesie odróżnicowania obserwuje się m.in. spadek ekspresji podokaliksiny, białka GLEPP-1, synaptopodiny i neprylizyny oraz utratę ekspresji białka WT-1 [25, 49]. W strukturze podocytów widoczny jest również wzrost ekspresji PAX-2 czynnika transkrypcyjnego oraz antygenów proliferacyjnych w jądrze komórkowym, co skutkuje nabyciem zdolności do proliferacji komórek, obserwowanym w typie zapadających się pętli naczyń [2, 39, 42]. Uważa się, że proliferacja komórek może być stymulowana obecnością zaburzeń w obrębie mitochondriów, jakkolwiek mechanizm ten nie został do końca rozpoznany. Przypuszcza się, że pewną rolę mogą odgrywać kanały jonowe, zlokalizowane w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, które, poza udziałem w regulacji reakcji redox, wywołują aktywację czynnika 1 indukowanego niedotlenieniem (*hypoxia inducible factor-1*). Jak wykazano, ten czynnik transkrypcyjny ma wpływ na zmianę fenotypu podocytów oraz indukcję proliferacji komórek [13]. W glomerulopatii o typie zapadających się pętli naczyń obserwuje się również odróżnicowanie podocytów w kierunku makrofażów, polegające na zmianie fenotypu komórek i nabyciu ekspresji białka CD68 [1].

Podocyty wykazują ekspresję szeregu czynników, w tym naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka, mającego znaczenie w procesie angiogenezy, zarówno w trakcie rozwoju kłębuszka nerkowego, jak i we właściwym funkcjonowaniu dojrzałych podocytów. Opisano szereg izoform tego białka [34]. Izofорма A (VEGF-A) odpowiada m.in. za zwiększenie przepuszczalności śródbłonka kłębuszków nerkowych. W mysim modelu wykorzystującym delecję genu kodującego VEGF-A wykazano rozwój znaczącego białkomoczu. Z kolei nadekspresja białka VEGF-164 u ludzi prowadzi do rozwoju szklawicowego kłębuszkowego zapalenia nerek typu zapadających się pętli [14, 37].

Ostatnie doniesienia wskazują na znaczenie C-końcowej hydrolazy L1 ubikwityny (UCH-L1) w procesie formowania wyrostków cytoplazmatycznych i uszkodzenia podocytów. UCH-L1 należy do grupy enzymów biorących udział w procesie deubikwitynacji białek. Badania z wykorzystaniem hodowli komórek nerek oraz modeli zwierzęcych wykazały znaczenie tego enzymu m.in. w nefrogeniezie, różnicowaniu komórek w procesie powstawania kanalików nerkowych oraz w regulacji cyklu komórkowego [10]. W procesie dojrzewania podocytów ekspresja tego enzymu ulega zmniejszeniu, aż do całkowitego zaniku. Pod wpływem nieznanych dotychczas czynników, w procesie patologicznym dochodzi do reekspresji tego białka, połączonego ze zmianą w poziomie ubikwityny i procesem internalizacji białek

podocytów, co prowadzi m.in. do zlewania się wyrostków stopowatych i odklejania się podocytów od błony podstawnej obserwowanych w przebiegu FSGS [29, 32].

### **Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek**

Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek stanowi jedną z przyczyn białkomoczu i zespołu nerczycowego u osób dorosłych. W schorzeniu tym może dochodzić do spontanicznej remisji, w znaczącym odsetku przypadków obserwuje się jednak progresję do przewlekłej choroby nerek [7].

Uszkodzenie bariery filtracyjnej i pojawienie się białkomoczu związane jest ze zmianą w poziomie ekspresji, dystrybucji i w strukturze białek wchodzących w skład błony szczelinowej, podocyny i nefryny [8]. W chorobie obserwuje się przebudowę oraz zmiany grubości błony podstawnej, a także liczne zmiany w strukturze podocytów. Zmiany te obejmują m.in. spadek poziomu ekspresji podocyny, a także przebudowę cytoszkieletu komórki, polegającą na kondensacji aktyny i zerwaniu połączenia pomiędzy aktyną i nefryną, co wywołuje zlewanie się wyrostków stopowatych podocytów. W nefropatii błoniastej u ludzi obserwuje się m.in. zmniejszenie ekspresji i dystrybucji nefryny i neprylizyny [25]. W modelu pasywnej choroby Heymanna wskazuje się z kolei na zmiany w modyfikacjach potranslacyjnych białek błony szczelinowej, w tym na zwiększoną fosforylację nefryny, co może mieć znaczenie w regulacji interakcji nefryny z innymi białkami błony szczelinowej, w tym z podocyną, istotnych z punktu widzenia utrzymania struktury błony szczelinowej i zapewnienia właściwego funkcjonowania bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego [28, 46].

Elementem towarzyszącym zmianom w obrębie kłębuszków nerkowych jest obecność w warstwie podnabłonkowej (subepitelialnej) złogów kompleksów immunologicznych, złożonych głównie z białek układu dopełniacza oraz cząsteczek immunoglobulin klasy G (IgG). Postuluje się, że formowanie i odkładanie się kompleksów immunologicznych jest wynikiem uruchomienia kaskady białek dopełniacza i wiązania się kompleksu atakującego błonę (MAC) z antygenami podocytów. Kaskadę białek dopełniacza uruchamia z kolei obecność krążących przeciwciał rozpoznających antygeny na powierzchni podocytów. Badania Becka i współpracowników [3] wykazały, że 70% surowic pochodzących od osób z idiopatycznych błoniastym zapaleniem nerek reagowało z receptorem wiążącym fosfolipazę A2 typu M (PLA2R), zlokalizowanym na powierzchni podocytów. Wykazano również związek pomiędzy ilością krążących auto-przeciwciał przeciwko PLA2R a białkomoczem [3, 4]. Znaczenie krążących przeciwciał w rozwoju błoniastego KZN udokumentowano w przypadku rozwoju tego schorzenia u noworodka, którego matka wykazywała niedobór neprylizyny, wydzielała natomiast przeciwciała swoiste względem tego białka. Na skutek transportu drogą przezłożyskową matczynych przeciwciał u płodu rozpoczął się proces odkładania się złogów immunologicznych w warstwie podnabłonkowej kłębuszków nerkowych, co stanowiło przyczynę rozwoju błoniastego KZN tuż po

urodzeniu [4].

Badania dowodzą, że kompleks atakujący błonę (MAC), złożony z białek dopełniacza C5b-9 wywiera wpływ na podocyty, powodując zmiany w ekspresji nie tylko białek strukturalnych, ale także czynników wzrostu, receptorów czynników wzrostu, czynników transkrypcyjnych oraz białek regulujących cykl komórkowy [7].

Jak wskazują badania, w glomerulopatiach związanych z powstawaniem kompleksów immunologicznych, w tym w błoniastym KZN dochodzi do wzmożonej ekspresji białka UCH-L1 w podocytach. Ekspresja tej hydrolazy jest znamienne wyższa w porównaniu do glomerulopatii przebiegających bez odkładania się kompleksów immunologicznych, co potwierdza znaczenie białek dopełniacza oraz powstających kompleksów w generowaniu uszkodzeń w obrębie podocytów kłębuszka nerkowego. Sugeruje się, że zwiększona ekspresja UCH-L1 obserwowana w podocytach może stanowić swoisty marker potwierdzający istnienie uszkodzeń w komórce [29].

### **Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek**

Ta postać kłębuszkowego zapalenia nerek jest rozpoznawana najrzadziej. Występuje głównie wśród dzieci i młodych dorosłych. Podobnie jak w kłębuszkowych zapaleniach nerek typu błoniastego, cechą charakterystyczną w obrazie morfologicznych choroby jest obecność złogów kompleksów immunologicznych. Pośród zmian zachodzących w komórkach podocytarnych obserwuje się często zmniejszenie ekspresji nefryny, co jest związane z pojawiającym się białkomoczem [3].

### **Submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek (minimal change disease, MCD)**

Submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek stanowi główną przyczynę zespołu nerczycowego u dzieci. W obrazie mikroskopowym nie stwierdza się zmian w strukturze kłębuszków nerkowych lub stwierdza się zmiany „minimalne”. Liczba podocytów również pozostaje niezmienną [26, 45]. Analiza fenotypowa komórek wskazuje na prawidłową ekspresję antygenów powierzchniowych podocytów, tj. podokaliksiny i GLEPP-1 oraz prawidłowy poziom ekspresji białka CD2AP. Obserwuje się natomiast zmniejszenie ekspresji białek błony szczelinowej: nefryny, podocyny i  $\alpha$ -aktyny 4, a także utratę ekspresji synaptopodiny, białka uczestniczącego w utrzymaniu właściwej struktury cytoszkieletu komórki, dzięki interakcji w filamentami aktyny [2, 20, 42]. Charakterystycznym obrazem tego typu kłębuszkowego zapalenia nerek są zaburzenia ekspresji dystroglikanów, co skutkuje odklejaniem się wyrostków stopowatych podocytów od błony podstawnej i pojawieniem się białkomoczu [15]. W badaniach potwierdzono istnienie negatywnej korelacji pomiędzy ekspresją dystroglikanu a aktywnością choroby. Wraz z przywróceniem właściwego funkcjonowania wyrostków stopowatych, następuje powrót prawidłowego poziomu ekspresji dystroglikanu [38]. Ostatnie doniesienia nie potwierdzają jednak związku pomiędzy MCD, a obniżonym po-

ziomem ekspresji dystroglikanu [24, 48]. Co więcej, autorzy podkreślają, że ocena poziomu ekspresji dystroglikanu nie może stanowić markera różnicującego, stosowanego w diagnostyce chorób kłębuszkowych [48].

### Podsumowanie

W patofizjologii pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek obserwuje się szereg zmian strukturalnych i fenotypowych w obrębie podocytów kłębuszka nerkowego. Identyfikacja i prawidłowa ocena zmian, przeprowadzana za pomocą dostępnych metod diagnostycznych, stanowi podstawę diagnostyki różnicowej pierwotnych glomerulopatii. Może również służyć monitorowaniu aktywności choroby i ocenie skuteczności prowadzonego postępowania terapeutycznego.

### Piśmiennictwo

1. **Albagami M., Barisoni L.**: Current views on collapsing glomerulopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 1276.
2. **Barisoni L., Mundel P.**: Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am. J. Nephrol.* 2003, 23, 353.
3. **Beck L.H. Jr, Bonogio R.G., Lambeau G. et al.**: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 11.
4. **Beck L.H. Jr, Salant D.J.**: Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int.* 2010, 77, 765.
5. **Böttinger E.P., Bitzer M.**: TGF-beta signaling in renal diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 2600.
6. **Brown E.J., Schlöndorff J.S., Becker D.J. et al.**: Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Genet.* 2010, 42, 72.
7. **Cybulsky A.V.**: Membranous nephropathy: from mechanisms to therapies. *Dial. Transplant.* 2010, 11, 484.
8. **Cybulsky A.V., Quigg R.J., Salant D.J.**: Experimental membranous nephropathy redux. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005, 289, 660.
9. **Cybulsky A.V., Takano T., Papillon P.**: Glomerular epithelial cell injury associated with mutant  $\beta$ -actinin-4. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009, 297, 987.
10. **Debigare R., Price S.R.**: Proteolysis, the ubiquitin-proteasome system and renal diseases. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003, 285, F1.
11. **De Zoysa J.K., Topam P.S.**: Podocyte biology in human disease. *Nephrology* 2005, 10, 362.
12. **Dęborska-Materkowska D., Durlik M.**: Nawrót FSGS w nerce przeszczepionej. *Post. Nauk. Med.* 2010, 3, 238.
13. **Ding M., Cui S., Li C. et al.**: Loss of the tumor suppressor Vhlh leads to upregulation of Cxcr4 and rapidly progressive glomerulonephritis in mice. *Nat. Med.* 2006, 12, 1081.
14. **Eremina V., Sood M., Haigh J. et al.**: Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 707.
15. **Grenda R.**: Steroidoporne i steroidozależne submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006, 10, 62.
16. **Habara P., Marečková H., Sopková Z. et al.**: A novel method for the estimation of podocyte injury: podocalyxin-positive elements in urine. *Folia Biol.* 2008, 54, 162.
17. **Hattori M., Akioka Y., Chikamoto H. et al.**: Increase of integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. *Am. J. Transplant.* 2008, 8, 1550.
18. **Hruby Z.**: Ogniskowe szklawiczące kłębuszkowe zapalenie nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006, 10, 68.
19. **Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al.**: Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Genet.* 2000, 24, 251.
20. **Kopp J.B., Smith M.W., Nelson G.W. et al.**: MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Genet.* 2008, 40, 1175.
21. **Krall P., Canales C.P., Kairath P. et al.**: Podocyte-specific overexpression of wild type or mutant Trpc6 in mice is sufficient to cause glomerular disease. *PLoS One.* 2010, 5, 12859.
22. **Kretzler M.**: Regulation of adhesive interaction between podocytes and glomerular basement membrane. *Microsc. Res. Tech.* 2002, 57, 247.
23. **Kubiak A., Niemir Z.I.**: Znaczenie podocytów w prawidłowym funkcjonowaniu kłębuszka nerkowego oraz w patogenezie kłębuszkowych zapaleń nerek. Część I. Charakterystyka fenotypowa i czynnościowa podocytów w okresie ich różnicowania się i dojrzałości. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2006, 60, 248.
24. **Kubiak A., Niemir Z.I.**: Znaczenie podocytów w prawidłowym funkcjonowaniu kłębuszka nerkowego oraz w patogenezie kłębuszkowych zapaleń nerek. Część II. Zmiany fenotypowe i funkcjonalne podocytów w przebiegu kłębuszkowych zapaleń nerek. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2006, 60, 259.
25. **Kubiak-Wlekły A., Perkowska-Ptasińska A., Olejniczak P. et al.**: The comparison of the podocyte expression of synaptopodin, CR1, nephrin in human glomerulonephritis: could the expression of CR1 be clinically relevant? *Int. J. Biomed. Sci.* 2009, 5, 28.
26. **Leeuwis J.W., Nguyen T.Q., Dendoven A. et al.**: Targeting podocyte-associated diseases. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2010, 62, 1325.
27. **Levidiotis V., Power D.A.**: New insights into the molecular biology of the glomerular filtration barrier and associated disease. *Nephrol.* 2005, 10, 157.
28. **Li H., Lemay S., Aoudjit L. et al.**: Src-family kinase Fyn phosphorylates the cytoplasmic domain of nephrin and modulates its interaction with podocin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 3006.
29. **Liu Y., Wu J., Wu H. et al.**: UCH-L1 expression of podocytes in diseased glomeruli and in vitro. *J. Pathol.* 2009, 217, 642.
30. **Löwik M.M., Groenen P.J., Pronk I. et al.**: Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int.* 2007, 72, 1198.
31. **Löwik M.M., Groenen P.J., Levchenko E.N. et al.**: Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis - a review. *Eur. J. Pediatr.* 2009, 168, 1291.
32. **Meyer-Schwesinger C., Meyer T.N., Münster S. et al.**: A new role for the neuronal ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in podocyte process formation and podocyte injury in human glomerulopathies. *J. Pathol.* 2009, 217, 452.
33. **Monteiro E.J., Pereira A.C., Pereira A.B. et al.**: NPHS2 mutations in adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *J. Nephrol.* 2006, 19, 366.
34. **Ostalska-Nowicka D., Nowicki M., Siwińska A. i wsp.**: Reorganizacja struktury i funkcji podocytów w idiopatycznych zespołach nerczycowych u dzieci. *Post. Biol. Kom.* 2009, 1, 77.
35. **Perkowska-Ptasińska A.**: Rola biopsji nerek w rozpoznawaniu przewlekłych chorób nerek. *Forum Nefrol.* 2008, 1, 109.
36. **Qingfeng F., Han Z., Jie D. et al.**: R168H and V165X mutant podocin might induce different degree of podocyte injury via different molecular mechanisms. *Genes to cells.* 2009, 14, 1079.
37. **Qiu Y., Ferguson J., Oltean S. et al.**: Overexpression of VEGF 165b in podocytes reduces glomerular permeability. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21, 1498.
38. **Regele H.M., Fillipovic E., Langer B. et al.**: Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 403.
39. **Reidy K., Kaskel F.J.**: Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* 2007, 22, 350.
40. **Savin V.J., Sharma M., McCarthy E.T. et al.**: Cardioprotrophin like cytokine-1: candidate for the focal segmental sclerosis permeability factor. *Am. J. Soc. Nephrol.* 2008, 19, FC260.
41. **Schiffer M., Mundel P., Shaw A.S. et al.**: A novel role for the adaptor molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 37004.
42. **Schmid H., Henger A., Cohen C.D. et al.**: Gene expression profiles of podocyte-associated molecules as a diagnostic markers in acquired proteinuric diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 2958.
43. **Skoberne A., Konieczny A., Schiffer M.**: Glomerular epithelial cells in the urine: what has to be done to make them worthwhile? *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009, 296, 230.
44. **Spadło A., Wyka K., Kowalewska-Pietrzak M. i wsp.**: Ocena podocytów w osadzie moczu u dzieci z zespołem nerczycowym. *Pol. Merk. Lek.* 2007, 22, 130.
45. **Taraszkiewicz J., Hyla Klekot L., Wystrychowski A.**: Idiopatyczny zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych - aspekty patogenetyczne "wczoraj i dziś". *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13, 244.
46. **Tryggvason K., Patrakka J., Wartiovarra J.**: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 1387.
47. **Tsakaguchi H., Sudhakar A., Le T.C. et al.**: NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 1659.
48. **Vogtländer N.P., van der Vlag J., Bakker M.A. et al.**: Expression of sialidase and dystroglycan in human glomerular diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, 478.
49. **Wągrowaska-Danilewicz M., Danilewicz M.**: Synaptopodin immunoeexpression in steroid-responsive and steroid-resistant minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrol.* 2007, 27, 710.
50. **Wągrowaska-Danilewicz M., Danilewicz M.**: Ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych - jednostka chorobowa czy histologiczny typ uszkodzenia kłębuszków? *Pol. Merk. Lek.* 2010, 168, 482.
51. **Winn M.P., Conlon P.J., Lynn K.L. et al.**: A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science.* 2005, 308, 1801.
52. **Wu D.T., Bitzer M., Ju W. et al.**: TGF- $\beta$  concentration specifies differential signaling profiles of growth arrest/differentiation and apoptosis in podocytes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3211.
53. **Yao J., Le T.C., Kos C.H. et al.**: Alpha-actinin-4-mediated FSGS: An inherited Sydney disease caused by an aggregated and rapidly degraded cytoskeletal protein. *PLoS Biol.* 2004, 2, 787.