

Received: 2014.05.03
Accepted: 2016.01.25
Published: 2016.05.05

Leczenie zespołu nerczycowego: immuno – czy raczej podocytoterapia? *

Treatment of nephrotic syndrome: immuno – or rather podocyte therapy?

Barbara Lewko

Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Zespół nerczycowy (ZN) jest to grupa objawów klinicznych będących skutkiem masywnego białkomoczu spowodowanego przez uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych. Bariere tę stanowi błona podstawna naczyń kapilarnych wraz z warstwą komórek śródbłonna pokrywającą jej wnętrze oraz z warstwą podocytów po stronie zewnętrznej. Podocyty są nie tylko częścią filtra kłębuszkowego, ale jednocześnie regulują wytwarzanie pozostałych elementów bariery. Integralność tych komórek jest więc szczególnie istotna dla zachowania prawidłowego składu ultrafiltratu. Patogeneza idiopatycznego zespołu nerczycowego (IZN) ma przypuszczalnie charakter autoimmunologiczny, przy czym w krążeniu pojawia się niezdefiniowany dotąd czynnik przepuszczalności białka (CPB), indukujący zmiany w kłębuszkowej barierze filtracyjnej. Wytypowano już kilka rodzajów cząsteczek, które mogą być potencjalnymi CPB. Kolejne badania wykazują, że docelowym obiektem działania każdego z nich są podocyty. Wywołane przez te czynniki zmiany struktury i funkcji komórek odpowiadają zmianom obserwowanym u pacjentów z białkomoczem nerczycowym. Farmakoterapia zespołu nerczycowego najczęściej opiera się na różnego typu środkach o znanym działaniu immunosupresyjnym i skierowana jest w pierwszej kolejności na zredukowanie białkomoczu. Okazuje się jednak, że powszechnie stosowane leki docelowo działają nie tylko na komórki układu odpornościowego, ale też bezpośrednio modulują białka podocytów. Można więc wnioskować, że warunkiem skutecznej terapii ZN jest dokładne poznanie mechanizmów regulujących funkcjonowanie podocytów i opracowanie leków ukierunkowanych na ochronę struktury tych komórek.

Słowa kluczowe:

podocyty • zespół nerczycowy • czynnik przepuszczalności białka • MCD • FSGS

Summary

Nephrotic syndrome (NS) is a group of clinical symptoms resulting from massive proteinuria caused by impairment of the glomerular filtration barrier. The filtration barrier comprises glomerular basement membrane with endothelial cells lining its inner side and a podocyte monolayer covering its outer aspect. As well as forming part of the glomerular filter, podocytes also regulate synthesis of other components of the filtration barrier. Therefore, integrity of these cells is crucial for maintaining the normal ultrafiltration function. The pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome

*Sfinansowano ze środków na badania statutowe St-54 Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego (KNOW) przyznanych na podstawie decyzji nr MNiSW-DS-6002-4693-23/WA/12 z dnia 12 lipca 2012 r. na lata 2012-2017.

	(INS) was proposed to be associated with autoimmunity and appearance in the circulation of a still unknown protein permeability factor (PF) inducing changes in the glomerular filtration barrier. Several candidate PFs have been identified to date, and current results indicate that podocytes are target cells for all of them. Changes in podocyte structure and functions induced by these factors are typical for changes observed in patients with nephrotic proteinuria. Most pharmacotherapeutic approaches in NS are based on various immunosuppressive agents and are targeted toward minimizing proteinuria. It appears, however, that these drugs not only target the cells of the immune system but also act directly on podocytes. Thus, it can be concluded that detailed studies on mechanisms regulating podocyte functions as well as designing drugs to protect these cells are required for effective therapy of NS.
Key words:	podocytes • nephrotic syndrome • protein permeability factor • MCD • FSGS
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1201202
Word count:	4567
Tables:	–
Figures:	1
References:	105

Adres autorki: dr hab. n. farm. Barbara Lewko, Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk; e-mail: blew@gumed.edu.pl

Wykaz skrótów: **APC** – komórka prezentująca antygen (antygen-presenting cell), **ASMaza** – kwaśna sfingomielinaza (acid sphingomyelinase); **CD2AP** – białko związane z CD2 (CD2-associated protein), **CPB** – czynnik przepuszczalności białka; **CsA** – cyklosporyna A; **CTLA-4** – antygen 4-cytotoksycznych limfocytów T (cytotoxic T cell antigen 4); **FSGS** – ogniskowe szkliwiejące kłębuszkowe zapalenie nerek; **IL-13** – interleukina – 13, **IZN** – idiopatyczny zespół nerczycowy; **LPS** – lipopolisacharydy bakteryjne; **MCD** – nefropatia zmian minimalnych; **NADPH** – fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego, **NFAT** – jądrowy czynnik transkrypcyjny aktywowanych limfocytów T; **ngptl4** – czynnik podobny do angiopoetyny 4 (angiopoietin-like 4); **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny κB, **RTX** – rituximab; **SD** – błona szczelinowa; **SMPDL-3b** – białko podobne do kwaśnej fosfodiesterazy sfingomielinowej 3b (sphingomyelin-phosphodiesterase-acid-like-3b); **suPAR** – rozpuszczalna postać uPAR; **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor), **TRPC6** – kanał kationowy (transient receptor potential cation channel), **uPAR** – receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu (urokinase plasminogen activator receptor); **ZN** – zespół nerczycowy; **ZO** – 1-zona occludens-1.

WSTĘP

Zespół nerczycowy (ZN), zarówno u dorosłych, jak i u dzieci jest jednym z najczęściej występujących następstw kłębuszkowej choroby nerek. Wspólnym podłożem tej heterogennej grupy objawów klinicznych jest masywna, a zagrażająca życiu pacjenta utrata białek osocza, które są wydalane z moczem. Do najbardziej charakterystycznych następstw tego zjawiska należą przede wszystkim hipalbuminemia, hiperlipidemia, zwiększona krzepliwość krwi oraz obrzęki. Bezpośrednią przyczyną białkomoczu nerczycowego są uszkodzenia kłębuszków nerkowych (glomerulopatie), mogące mieć charakter zarówno pierwotny, jak i wtórny. Glomerulopatie określa się jako pierwotne,

jeśli podstawowe nieprawidłowości i objawy kliniczne ograniczają się do nerek. Jeżeli patomechanizm uszkodzenia kłębuszka pozostaje nieznanym, glomerulopatię określa się jako idiopatyczną. Wtórne glomerulopatie mogą być wywołane przez schorzenia układowe, ale też przez znany czynnik etiologiczny w obrębie samej nerki [52].

W wieku dziecięcym najczęściej występującą glomerulopatią jest idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN). Na podstawie zmian histologicznych w obrębie kłębuszków nerkowych ustalono, że głównym podłożem IZN jest przede wszystkim nefropatia zmian minimalnych (Minimal Change Disease, MCD), a także ogniskowe szkliwiejące kłębuszkowe zapalenie nerek (Focal Segmental



Glomerulosclerosis, FSGS) [29]. U dorosłych natomiast jedną z najczęstszych przyczyn występowania ZN jest idiopatyczna nefropatia błoniasta [40]. Podstawą większości schematów leczenia pierwotnych ZN jest zastosowanie steroidów z grupy glukokortykoidów. Odpowiedź na to leczenie stała się podstawą do klasyfikacji ZN, które ogólnie można określić jako steroidowrażliwe lub steroidooporne.

W pewnej grupie zespołów nerczycowych można ustalić ich patogenezę, przy czym najczęściej wiąże się z nowotworami, mutacjami genów w obrębie kłębuszków nerkowych, infekcjami wirusowymi czy ze stosowaniem leków nefrotoksycznych. Jednak u większości chorych z ZN, a zwłaszcza u dzieci, podłoże choroby pozostaje niewyjaśnione. Przyjęło się uważać, że przyczyną steroidowrażliwego, a także części przypadków steroidoopornego ZN, zwłaszcza u pacjentów odpowiadających na leki immunosupresyjne i z nawracającym białkomoczem po przeszczepie nerki, może być niezdefiniowany jeszcze, obecny w krążeniu czynnik przepuszczalności białka (CPB). Przemawia za tym m.in. wysoki odsetek potransplantacyjnego nawrotu ZN [62] oraz obserwacja, że plazmafereza, a zwłaszcza przeprowadzona przed przeszczepem nerki, zmniejsza ryzyko nawrotu choroby [35]. Czynnikiem ten miałyby powstawać wskutek zaburzeń dojrzewania i/lub aktywacji subpopulacji limfocytów T [29,60,62] albo niezależnie od komórek układu odpornościowego. Istnieją też przesłanki świadczące, że w patogenezie IZN mogą uczestniczyć limfocyty B, które albo bezpośrednio uwalniają czynnik indukujący białkomocz, albo pobudzają limfocyty T do jego sekrecji [50].

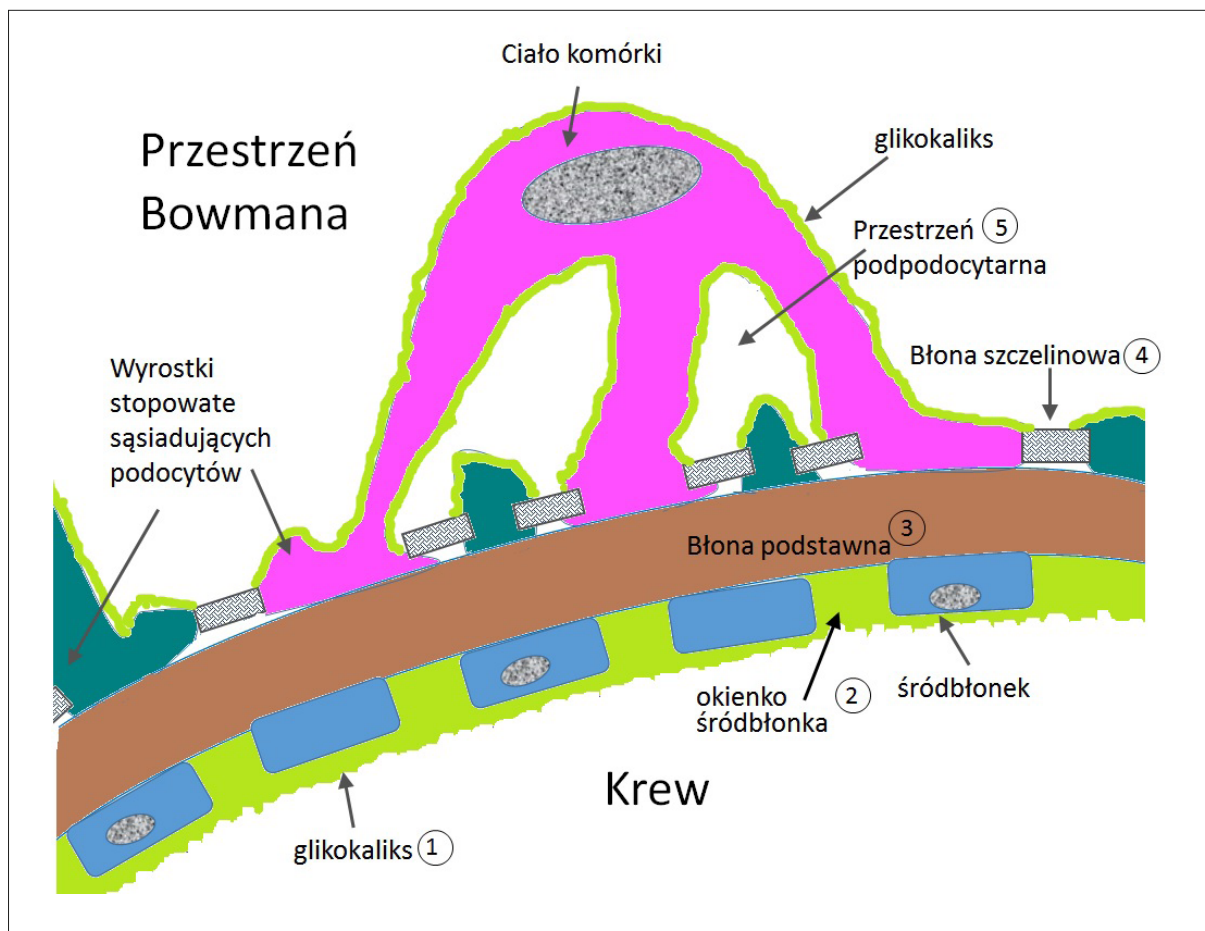
Bez względu na pochodzenie czynnika przepuszczalności białka, utrata z moczem makrocząstek świadczy, że uszkodza on kłębuszkową barierę filtracyjną. Nadmierny ładunek białka pojawiający się w ultrafiltracie kłębuszkowym uszkodza strukturę nerek, ponieważ indukuje przewlekły stan zapalny w nabłonku cewki bliższej, wywołujący atrofię cewek i zwłóknienie otaczającego je mięszu [1]. Ponadto, zwiększona ilość przesączanego białka działa cytotoksycznie na podocyty, stanowiące element filtra kłębuszkowego. W tych warunkach dochodzi nie tylko do zmian strukturalnych w obrębie tych komórek [44,65], ale też do ich apoptozy [67]. W ten sposób, na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego, przepuszczalność bariery filtracyjnej zwiększa się jeszcze bardziej.

PODOCYTY I ICH ROLA W ZESPOLE NERCZYCOWYM

Komórki podocytarne

Obserwacje ostatnich lat wskazują jednoznacznie, że bez względu na klasyfikację ZN, u podłoża białkomoczu nerczycowego zawsze leży uszkodzenie podocytów [13]. Poznano już wiele mechanizmów powodujących upośledzenie ich struktury i funkcji. Należą do nich zarówno zaburzenia o podłożu genetycznym [33,58], jak i immunologicznym [61,64], a także wywołane przez wirusy, czy toksyny [25].

Podocyty zawierają duże, unoszące się w przestrzeni Bowmana ciało komórkowe, z którego odchodzą grube wypustki zakończone drobnymi wyrostkami stopowatymi. Uformowane na kształt grzebieni wyrostki są jedynymi fragmentami komórek, przez które podocyty bezpośrednio łączą się z powierzchnią naczyń kapilarnych, szczelnie je owijając. Zazębiające się wyrostki sąsiadujących podocytów są połączone błoną szczelinową (slit diaphragm, SD), zbudowaną z białek strukturalnych i sygnalizacyjnych należących do obu komórek [41]. Zewnątrzkomórkowe domeny białek tworzących SD, w tym nefryna, P-kadheryna, FAT czy NEPH1-3 łączą się z wewnątrzkomórkowym cytoszkieletem za pośrednictwem białek adaptorowych, takich jak CD2AP, podocyna, ZO-1 czy β -katenina. Odcinki błony komórkowej, gdzie białka SD przenikają do wnętrza, aby związać się z białkami adaptorowymi, zawierają szczególnie dużo cholesterolu i glikosfingolipidów. Są to tak zwane rafty lipidowe, których wciąż zmieniająca się, półpłynna struktura umożliwia przekazanie sygnałów do organelli, a także do jądra komórkowego [34]. Zakotwiczenie białek SD w tych domenach ułatwia natychmiastowe dostosowywanie się błony szczelinowej do dynamicznie zmieniających się bodźców, którym poddawane są podocyty. Podobnie jak w innych typach komórek, w raftach lipidowych podocytów są też wykrywane liczne inne białka receptorowe i sygnalizacyjne, np. kanały wapniowe TRPC6, integryny α V β 3 czy podjednostki oksydazy NADPH [51,95,103]. W precyzyjnie dopasowanych elementach błony szczelinowej znajdują się pory filtracyjne o średnicy równej lub mniejszej, niż cząsteczka albuminy. Tu dokonuje się ostateczna segregacja rozmiarów cząsteczek, które przedostają się do przestrzeni Bowmana. Wyrostki stopowate podocytów są elastyczne, a kurczliwość zawdzięczają rozbudowanemu systemowi włókien aktyny, którego nie ma w pozostałych obszarach komórki. Organizacja cytoszkieletu aktynowego jest kontrolowana przez inne białka strukturalne, a przede wszystkim przez synaptopodynę i α -aktyninę [7]. Cytoszkielecik podocytów jest też ściśle powiązany z kompleksami białkowymi, które jednocześnie łączą się z α -, β -dystroglikanami oraz integrynami- α 3 β 1 i α V β 3 kotwiczącymi wyrostki stopowate w błonie podstawnej. Ponadto, apikalną powierzchnię błony komórkowej pokrywa warstwa glikokaliksu, którego ujemny ładunek nie pozwala na zbliżenie się sąsiednich wyrostków (ryc 1). Dzięki temu utrzymuje się między nimi odległość konieczna do zachowania prawidłowej struktury SD. Utrata ładunku, zmiany w kontakcie między wyrostkami podocytów a błoną podstawną, zaburzenia cytoszkieletu aktynowego wraz z regulującymi go białkami czy też zmiany w obrębie białek błony szczelinowej oraz białek adaptorowych prowadzą do deformacji wyrostków stopowatych, które stają się płaskie, krótkie i szerokie. Rozlewaniu się wyrostków towarzyszy zniszczenie delikatnej struktury SD, która przekształca się w połączenia ścisłe, typowe dla niezróżnicowanych komórek nabłonkowych [37,54]. Rezultatem zmian jest uszkodzenie bariery filtracyjnej powodujące białkomocz. W wielu przypadkach jest to jednak zjawisko odwracalne, czego dowodem jest skuteczność terapii glukokorty-



Ryc. 1. Podocyty są połączone z błoną podstawną jedynie przez palczaste wyrostki stopowate. Kolejne elementy bariery filtracyjnej oznaczono cyframi

koidami w grupie steroidowrażliwych ZN. Zgodnie z najnowszą hipotezą, deformacja podocytów i rozlewanie się wyrostków stopowatych jest wprawdzie przyczyną białkomoczu, ale jest to postać przejściowa, umożliwiająca przetrwanie w warunkach stresu i niepowodująca apoptozy komórek. Zróżnicowane podocyty nie są zdolne do proliferacji i do zastąpienia utraconych komórek nowymi, można więc przypuszczać, że zjawisko jest w dłuższej perspektywie korzystne, ponieważ chroni kłębuszki nerkowe przed nieodwracalnym uszkodzeniem [54].

Rola podocytów polega przede wszystkim na utrzymaniu integralności kłębuszka nerkowego i utrzymaniu struktury i funkcji bariery filtracyjnej, którą tworzy błona podstawna ścian naczyń kapilarnych, od strony światła wyłożona okienkowymi komórkami śródbłonna. Podocyty natomiast pokrywają jej powierzchnię zewnętrzną, skierowaną w stronę przestrzeni Bowmana. Obecnie sugeruje się, że do innych elementów bariery filtracyjnej należy również zaliczyć pokrywającą powierzchnię komórek śródbłonna warstwę składającą się z glikokaliksu, proteoglikanów i białek, a także tzw. przestrzeń podpodocytarną znajdującą się między pokrytą wyrostkami błoną podstawną a unoszącym się nad nią ciałem komórkowym podocyta [76] (ryc. 1).

Podocyty są na tyle dużymi komórkami, że swoimi wypustkami mogą obejmować jednocześnie nawet dwie kapilary, fizycznie spinając z sobą cały pęczek naczyniowy [53]. Ponadto, syntetyzują nie tylko białka błony szczelinowej, ale też regulują obrót metaboliczny błony podstawnej, wytwarzając wszystkie jej składniki oraz enzymy odpowiedzialne za ich degradację. Podocyty stymulują również angiogenezę naczyń kapilarnych i formowanie okienek śródbłonna, a także w wyniku endocytozy, czyszczą filtr kłębuszkowy z uwięzionych tam makrocząstek [2,46]. W ostatnich latach coraz więcej dowodów wskazuje, że podocyty wykazują aktywność immunologiczną [46,88]. W błonie komórkowej zarówno mysich, jak i ludzkich podocytów znajdują się liczne receptory z rodziny TLR (Toll-like receptors), których ekspresja zwiększa się po stymulacji przez swoiste ligandy, takie jak lipopolisacharydy bakteryjne (LPS), toksyny chemiczne (aminokleozyd puromycyny) czy bakteryjne enterotoksyny [39,81]. Aktywacja receptorów TLR stymuluje podocyty do wytwarzania białka CD80 (określanego też jako B7-1), znanego jako cząsteczka kostymulująca, niezbędna do pobudzenia limfocytów T przez komórki prezentujące antygen (APC) [75]. Do syntezy białka CD80 podocyty mogą też być pobudzone przez cytokiny limfocytów T, a zwłaszcza przez IL-13 [81]. Nie jest jednak pewne, jaką rolę CD80



pełni w podocytach. Jedna z hipotez zakłada, że w stanach zapalnych, gdy uszkodzona jest błona podstawna, podocyty w ten sposób przyciągają i aktywują limfocyty T, co jednak może wzmocnić toczący się w tym miejscu proces zapalny i może być niekorzystne dla integralności bariery filtracyjnej [73]. Stymulacja receptorów TLR powoduje też translokację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B do jądra i lokalne uwalnianie prozapalnych chemokin i cytokin oraz reorganizację cytoszkieletu aktywnego [9,84]. Ponadto, podocyty są zdolne do fagocytozy, wytwarzają białka zgodności tkankowej (MHC) klasy I i II oraz mogą aktywować limfocyty T CD8+, co pozwala uznać je za profesjonalne komórki prezentujące antygen [36].

Czy docelowym miejscem działania czynnika przepuszczalności białka są podocyty?

Wyniki badań kłębuszków nerkowych pacjentów z zespołami nerczycowymi nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, które elementy bariery filtracyjnej mogą być bezpośrednim celem działania czynnika przepuszczalności [19]. Dopiero seria doświadczeń *in vitro*, w których surowicę pacjentów z FSGS, MCD i nefropatią toczniową dodawano do hodowli ludzkich podocytów wykazała, że w komórkach pojawia się białko CD80 [45], a także dochodzi do bardzo wyraźnych zmian cytoszkieletu aktywnego oraz ekspresji i dystrybucji nefryny, podocyny i CD2AP tworzących błonę szczelinową [24,28]. Zmiany były indukowane przez każdą z badanych surowic, bez względu na podłoże ZN i były odwracalne, jeśli wymieniano ją na surowicę osób zdrowych. Podobną redystrybucję białek obserwowano w kłębuszkach pacjentów z ZN, a także u zwierząt doświadczalnych [42,26]. Jest więc bardzo prawdopodobne, że aktywność patogennego czynnika obecnego w krążeniu jest nakierowana właśnie na podocyty, które ulegają deformacjom i nie mogą tworzyć bariery dla filtrowanego białka. Istnieje jednak alternatywna hipoteza, która mówi, że zmiany stymulowane przez surowicę chorych z ZN są spowodowane tym, że brakuje w niej jakiegoś składnika istotnego dla prawidłowej dystrybucji białek w podocytach [24]. Mimo wciąż niewystarczających dowodów na to, czym może być CPB, wytypowano kilka endogennych czynników, mogących spełniać te kryteria, wśród których najczęściej wymienia się cząsteczki opisane niżej.

IL-13

Badania udziału limfocytów T i cytokin w patogenezie ZN wykazały, że u pacjentów z IZN szczególny udział w patogenezie ma subpopulacja limfocytów Th2 [104] oraz wytwarzane przez nie IL-10 i IL-13 [91]. Interleukina-13 jest uważana za najbardziej prawdopodobny czynnik indukujący przepuszczalność bariery filtracyjnej w MCD. U dzieci ze steroidowrażliwym MCD zaobserwowano podwyższoną ekspresję mRNA IL-13 w limfocytach CD4+ i CD8+, co początkowo interpretowano jako bodziec stymulujący monocyty do wydzielania bliżej nieokreślonego CPB [98]. Przypuszczano też, że jest to reakcja na infekcje wirusowe, stymulujące odpowiedź immunologiczną zależną od Th2. Interpretacja mechanizmu działania IL-13

zmieniła się, gdy stwierdzono konstytutywną obecność receptorów tej interleukiny na powierzchni podocytów [90,91]. W kłębuszkach nerkowych szczurów transfekowanych genem IL-13 zaobserwowano wzrost ekspresji genów kodujących CD80, receptory IL-4 i IL-13, natomiast obniżyła się ekspresja białek tworzących błonę szczelinową. Z użyciem mikroskopu elektronowego zaobserwowano też zlewanie się wyrostków stopowatych podocytów, przypominające obraz u chorych z MCD [55]. Wydaje się więc prawdopodobne, że aktywacja limfocytów Th2 (lub niedostateczna aktywność limfocytów T-regulatorowych) może zwiększyć ładunek docierającej do podocytów IL-13, która bezpośrednio działając na te komórki indukuje w nich syntezę białka CD80 i moduluje strukturę cytoszkieletu i błony szczelinowej. Należy jednak wspomnieć, że w odróżnieniu od pacjentów z FSGS, wzrost wytwarzania CD80 przez podocyty wydaje się szczególnie wyraźny jedynie u pacjentów z MCD [14].

Rozpuszczalna postać receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR)

Urokinazowy receptor aktywatora plazminogenu (uPAR) obecny w wielu tkankach pełni różnorodne funkcje fizjologiczne, przede wszystkim związane z odpowiedzią immunologiczną. Po związaniu z ligandem wywołuje aktywację plazminogenu, ale też, niezależnie od urokinazy, moduluje adhezję, proliferację i migrację komórek, przekazując sygnały za pośrednictwem przezbłonowych integrzyn [12,83]. Proteolityczne odłączenie receptora uPAR od błony komórkowej sprawia, że w postaci rozpuszczalnej (suPAR) przedostaje się do różnego typu płynów ustrojowych, takich jak krew, płyn mózgowo-rdzeniowy czy płyn otrzewnowy. Wzrost ekspresji suPAR w ustroju jest przeważnie łączony ze stanami zapalnymi oraz z różnego typu nowotworami [30,87]. U około 2/3 pacjentów z idiopatycznym FSGS również obserwuje się podwyższone stężenie tego białka, a jego źródłem mogą być neutrofile i monocyty lub limfocyty T. Wykazano też, że wysoki poziom suPAR, szczególnie w moczu, może korelować z nawrotem FSGS po transplantacji nerki [32,94]. Wielkość cząsteczki tego białka jest podobna do hipotetycznych rozmiarów czynnika CPB, obliczonych w 1999 r. [80], co przemawiałoby za tym, że to ono może być odpowiedzialne za patogenezę IZN. W podocytach pacjentów z FSGS zaobserwowano wysoką ekspresję suPAR, który prawdopodobnie gromadzi się tam w procesie filtracji. Kompleksy integrzyn- α 3 β 1 i - α V β 3, którymi podocyty są zakotwiczone w błonie podstawnej, mogą przekazywać sygnały od suPAR do wnętrza komórek. W istocie, udowodniono, że integryna β 3 jest aktywowana przez suPAR, a skutkiem tego jest zlewanie się wypustek stopowatych. Na mysim modelu doświadczalnym potwierdzono, że duże stężenie tego białka w krążeniu powoduje wystąpienie FSGS [94]. U pacjentów z potransplantacyjnym nawrotem FSGS również stwierdzono wysoką korelację między podwyższonym stężeniem suPAR, a zlewaniem się wyrostków stopowatych podocytów. Terapia powodująca obniżenie stężenia suPAR powodowała jednocześnie cofnięcie się zmian morfologicznych w ich obrębie

[3]. Rola przypisywana suPAR, jako czynnikowi CPB nie jest jednak oczywista, ponieważ nie u wszystkich pacjentów z idiopatycznym FSGS stężenie tego białka jest podwyższone i odwrotnie: wzrost suPAR obserwuje się też w osoczu pacjentów z różnymi innymi schorzeniami, w których białkomocz nie występuje [57].

Czynnik podobny do angiopoetyny-4

Czynnik podobny do angiopoetyny-4 (Angptl-4) należy do rodziny siedmiu strukturalnie spokrewnionych białek. Jest to glikoproteina wydzielana do krążenia przez różnego typu tkanki aktywne metabolicznie, w tym hepatocyty, mięśnie szkieletowe czy tkankę tłuszczową. Sekrecję Angptl4 stymuluje przede wszystkim hipoksja oraz stan głodzenia. Jest to białko o strukturze przypominającej angiopoetynę, jednak o innych właściwościach biologicznych. Fizjologiczna rola Angptl4 polega na modulowaniu angiogenezy oraz na regulacji metabolizmu glukozy i lipidów. Białko to jest bezpośrednim inhibitorem lipazy lipoproteinowej, hamuje więc hydrolizę triglicerydów, których stężenie w krążeniu wobec tego wzrasta [47]. Najnowsze doniesienia wskazują, że może być to mechanizm tłumaczący niewyjaśniony dotąd związek między hiperlipidemią a białkomoczem w ZN [22,105]. W doświadczeniach *in vitro*, *in vivo* oraz u pacjentów z MCD zaobserwowano podwyższone stężenie Angptl4 nie tylko w krążeniu, ale i w kłębuszkach nerkowych. Wykazano też, że lokalnym źródłem tego białka są podocyty, przy czym różni się ono nieznacznie od Angptl4 krążącego w osoczu [20]. Znajdujące się w krążeniu białko pochodzi głównie z mięśni szkieletowych, serca i tkanki tłuszczowej, a jego interakcja ze śródbłonkiem kapilar kłębuszka hamuje białkomocz. Natomiast Angptl4 wytworzony przez podocyty działa przeciwnie, zwiększając wydalanie białka z moczem w zakresie odpowiadającym ZN. Na modelu zwierzęcym wykazano, że zjawisku temu towarzyszy utrata ładunku elektrycznego białek błony podstawnej i zlewanie się wyrostków stopowatych komórek, podobnie jak to się dzieje w przypadku MCD [21].

Hemopeksyna

Główną rolą hemopeksyny, białka ostrej fazy wytwarzanego przez wątrobę, układ nerwowy, mięśnie szkieletowe i nerki, jest wiązanie hemu uwalnianego w czasie hemolizy i transportowanie go do wątroby. Ponadto, hemopeksyna może regulować ekspresję genów i modulować sygnalizację wewnątrzkomórkową [89]. U szczurów podanie w infuzji ludzkiej hemopeksyny wywołało białkomocz, a jednocześnie w wyrostkach stopowatych podocytów obserwowano zmiany morfologiczne typowe dla MCD [18]. Podwyższone stężenie hemopeksyny obserwowano również w osoczu dzieci z MCD [8]. Wpływ tego białka na strukturę podocytów potwierdzono w badaniach *in vitro*, w których ludzkie komórki inkubowano w obecności surowicy wzbogaconej hemopeksyną. W tych warunkach zaobserwowano reorganizację cytoszkieletu aktywnego podocytów, co spowodowało zwiększoną ich przepuszczalność dla albuminy. Zmiany były wywołane za pośred-

nictwem małej GTP-azy RhoA oraz kinazy białkowej B (PKB), bezpośrednio regulowanych przez hemopeksynę [56]. W przypadku MCD nie wiadomo, jaki czynnik wywołuje aktywację hemopeksyny. Być może są to infekcje wirusami, które albo stymulują syntezę aktywnej hemopeksyny lokalnie, np. w komórkach mezangialnych albo zwiększają jej stężenie w krążeniu. Można też przypuszczać, że wzrost ekspresji stymulowanej hemopeksyny jest spowodowany niedoborem jakiegoś czynnika hamującego jej aktywację. Jednak, gdyby ten niedobór był spowodowany utratą inhibitora wskutek masywnego białkomoczu, to obecność aktywnej hemopeksyny w krążeniu byłaby jedynie zjawiskiem wtórnym do uszkodzenia bariery filtracyjnej.

Hipotezy dotyczące potencjalnych kandydatów na czynnik przepuszczalności białka nadal nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jaka jest jego natura. Wyniki dotychczasowych obserwacji jednoznacznie wskazują też, że w IZN o różnym podłożu, np. dla MCD i FSGS, to nie są te same cząsteczki. Mimo to, każdy z branych pod uwagę czynników bezpośrednio oddziałuje na podocyty, wskutek czego w komórkach następują zmiany odpowiadające warunkom białkomoczu nerczykowego.

PODOCYTY JAKO BEZPOŚREDNI CEL FARMAKOTERAPII ZESPOŁU NERCZYKOWEGO

Terapia ZN jest ukierunkowana przede wszystkim na ograniczenie białkomoczu, co pozwala na zahamowanie postępującego uszkodzenia filtra kłębuszkowego i związanych z tym objawów. Redukcja białkomoczu jest jednym ze wskaźników remisji choroby. Najczęściej, a zwłaszcza w przypadku IZN, są stosowane leki o działaniu immunosupresyjnym. Motywacją doboru tego typu leków jest powiązanie ZN z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego, a także widoczne korzystne wyniki takiej terapii. Okazuje się jednak, że w przypadku hamowania białkomoczu, mechanizm działania niektórych leków tradycyjnie uznanych jako immunosupresyjne może być, przynajmniej częściowo, niezależny od komórek układu odpornościowego. W ostatnich kilku latach pojawia się coraz więcej wyników badań dowodzących, że bezpośrednim celem działania tych leków są podocyty [77].

Glukokortykoidy

Mimo niepełnej wiedzy na temat zarówno patogenezы IZN, jak i mechanizmu działania glukokortykoidów w przypadku tej grupy schorzeń, od kilku dziesięcioleci leki te są z powodzeniem stosowane w terapii, szczególnie zaś u pacjentów z MCD. Jest wiele przesłanek przemawiających za tym, że czynnik CPB, indukujący zmiany w podocytach powstaje wskutek zaburzeń układu odpornościowego, więc skuteczność tych steroidów długo przypisywano ich klasycznemu, przeciwzapalnemu działaniu [23]. Obecnie wiadomo, że glukokortykoidy mogą również bezpośrednio modulować strukturę i funkcje podocytów, a mechanizm ich działania może być niezależny od wyników immunosupresyjnych. Wydaje się, że w terapii stero-

idowrażliwych postaci ZN, to właśnie podocyty mogą być głównym celem działania tych hormonów [27,96]. Wykazano, że komórki te zawierają w pełni funkcjonalne receptory glukokortykoidów, które po stymulacji ligandem przemieszczają się do jądra oraz zapobiegają apoptozie, modulując ekspresję białek pro- i antyapoptotycznych [93,96,97]. W doświadczeniach *in vitro* deksametazon chronił podocyty przed uszkodzeniem spowodowanym przez aminonukleozyd puromycyny (PA), aktywując GTP-azę RhoA i stabilizując cytoszkielet aktynowy. Działanie glukokortykoidu wydaje się swoiste dla podocytów, ponieważ ani w fibroblastach, ani w komórkach mezangialnych hormon ten nie wywierał takiego działania [71]. Stabilizacja struktury i funkcji podocytów przez deksametazon wiąże się też z ochroną nefryny i białka CD2AP, będących podstawowymi elementami błony szczelinowej [100,101]. Glukokortykoidy hamują też wytwarzanie Angptl4 w podocytach [21], co może być innym mechanizmem prowadzącym do redukcji białkomoczu. Terapia ZN steroidami nie zawsze jednak jest skuteczna i w takich przypadkach są wdrażane leki immunosupresyjne o odmiennych mechanizmach działania.

Inhibitory kalcyneuryny

Kalcyneuryna jest powszechnie występującą w komórkach ssaków fosfatazą serynowo-treoninową, której aktywność jest regulowana przez wapń i kalmodulinę. Aktywowana kalcyneuryna defosforyluje czynnik transkrypcyjny NFAT, umożliwiając mu translokację do jądra komórkowego. Po utworzeniu kompleksu z DNA, NFAT stymuluje transkrypcję wielu genów, w tym białek biorących udział w różnicowaniu się komórek. Naiwne limfocyty T, z udziałem NFAT, różnicują się w subpopulacje limfocytów pomocniczych Th1 i Th2, a jednocześnie, czynnik ten kontroluje wytwarzanie większości ich cytokin. Białko NFAT pośredniczy też w aktywności immunologicznej limfocytów B [43,59].

Głównymi inhibitorami kalcyneuryny stosowanymi w leczeniu są cyklosporyna A (CsA) i takrolimus, które należą do najsilniejszych leków immunosupresyjnych. Oba leki mają podobne właściwości fizykochemiczne, a działają przez wiązanie się z odpowiednimi immunofilinami: CsA wiąże się z cyklofilinami, natomiast takrolimus jest ligandem białka FKBP (FK506 binding proteins). Skutkiem wiązania jest wzrost powinowactwa immunofilin do kalcyneuryny, co hamuje jej aktywność [48]. Immunofiliny należą do białek opiekuńczych (chaperonów), które ściśle współdziałają z komórkowymi białkami strukturalnymi. Ich fizjologiczna rola wiąże się z dostosowaniem cytoszkieletu do zmian w procesie różnicowania lub reagowania na bodźce zewnątrzkomórkowe. W warunkach stresu zagrażających zaburzeniami homeostazy, immunofiliny ułatwiają reorganizację białek strukturalnych tak, aby funkcje komórki zostały zachowane [70]. Można więc przypuszczać, że w wyniku interakcji z inhibitorami kalcyneuryny, zmienia się wpływ immunofilin na cytoszkielet komórkowy.

W ZN celem stosowania inhibitorów kalcyneuryny jest zmniejszenie białkomoczu. Ponieważ przez długi czas uważano, że schorzenia takie jak FSGS czy MCD mają podłoże immunologiczne, związane z oddziaływaniem limfokin na komórki podocytów, wpływy wywierane przez CsA przypisywano wyłącznie działaniu immunosupresyjnemu. Zauważono jednak, że białkomocz zmniejszył się też u pacjentów, u których CsA nie hamowała powstawania w kłębuszkach złogów immunoglobulin [4]. Podobny skutek obserwowano również u chorych ze schorzeniami kłębuszków o nieimmunologicznym podłożu, np. w przypadku zespołu Alporta [16,17]. Doniesienia te sprawiły, że zaczęto też uwzględniać inny, niezależny od NFAT mechanizm działania tego inhibitora. W ostatnich latach wykazano, że zależna od CsA kalcyneuryna działa bezpośrednio na podocyty, wiążąc się z jednym z głównych białek strukturalnych – synaptopodyną [31]. Synaptopodyna, za pośrednictwem alfa-aktyniny i małej GTP-azy RhoA, reguluje agregację filamentów aktyny w wiązki tworzące włókna naprężeniowe [7]. Stabilizuje to cytoszkielet podocytów, a także hamuje migrację tych komórek, co ma fundamentalne znaczenie dla zachowania selektywnej przepuszczalności błony szczelinowej [75]. Kalcyneuryna defosforyluje synaptopodynę, przez co ułatwia proteolizę białka przez obecną w podocytach katepsynę L [31]. Hamowanie przez CsA białkomoczu przez blokowanie aktywności kalcyneuryny może więc polegać na zachowaniu ekspresji i funkcji synaptopodyny. Taki mechanizm nie wyklucza jednak teorii o immunosupresyjnym działaniu CsA w ZN, polegającym np. na hamowaniu ekspresji IL-13, która może bezpośrednio działać na podocyty. Ważne są też wyniki badań sugerujące mechanizm działania inhibitorów kalcyneuryny przez oś CsA-NFAT-uPAR [102]. Na modelu zwierzęcym oraz *in vitro* wykazano, że NFAT stymuluje ekspresję genu uPAR w podocytach, co aktywuje integrynę $\beta 3$ na ich powierzchni. W wyniku tego zwiększa się mobilność podocytów, a to zwiększa ich przepuszczalność dla białek. Proces był hamowany w obecności CsA, co *in vivo* skutkowało zmniejszeniem białkomoczu.

Rituximab

Rituximab (RTX) został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez FDA (Food and Drug Administration) prawie 20 lat temu jako lek w terapii chłoniaków niezaradczych [5]. Wkrótce jednak podjęto próby stosowania RTX w terapii innych nowotworów B-komórkowych [63], a obecnie używa się go również w różnego typu schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym [38]. RTX jest chimerowym, mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko białku CD20, obecnemu na powierzchni dojrzałych limfocytów B oraz pre-B. Na etapie powstawania plazmocytów ekspresja CD20 na komórkach B zanika. CD20 nie ulega internalizacji po związaniu z przeciwciałem, ani nie uwalnia się z powierzchni błony komórkowej, a w związku z tym nie występuje jako wolny antygen w krążeniu. Z tego względu leki reagujące z CD20, np. przeciwciała, nie zostają wychwycone, zanim nie zwiążą się z docelową komórką [68].

Przeciwwzpalne i przeciwnowotworowe działanie RTX polega na gwałtownej opsonizacji limfocytów B i ich eliminacji w wyniku apoptozy, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) oraz cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (CDC, complement-dependent cytotoxicity). Ciekawa jest też hipoteza, że w schorzeniach autoimmunologicznych RTX może działać jako „przynęta”, odciągając inicjujące stan zapalny fagocyty od tkankowych kompleksów immunologicznych i przyciągając je do opsonizowanych limfocytów B [86].

Stosowanie RTX w steroidowrażliwym ZN dawało dobre wyniki [66,72,78], co sugerowałoby udział limfocytów B CD20+ w patogenezie tej grupy schorzeń. W badaniach, które wprawdzie dotyczyły nie ZN, a pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, wykazano, że RTX istotnie redukuje liczbę limfocytów CD4+ CD8+ wytwarzających IL-13 [82]. Można więc przypuszczać, że RTX chroni podocyty, zmniejszając podaż docierającej do nich IL-13. Wykazano jednak, że RTX działa na ludzkie podocyty niezależnie od układu immunologicznego [15]. Udowodniono wprawdzie, że CD20 w tych komórkach nie występuje, ale w raftach lipidowych ich błon znajduje się białko SMPDL-3b (sphingomyelin-phosphodiesterase-acid-like-3b), które też bezpośrednio wiąże się z RTX. Inkubacja podocytów w obecności RTX chroniła cytoskielet aktynowy przed depolimeryzacją spowodowaną przez surowicę pacjentów z nawrotem FSGS. RTX chronił też komórki przed utratą ekspresji kwaśnej sfingomielinazy (ASMazy) oraz białka SMPDL-3b, które pośredniczyło w utrzymaniu włókien naprężeniowych F-aktyny. W komórkach gruczolaka RTX, aktywując ASM-azę, zwiększa liczbę sfingolipidów w błonach komórkowych [11]. Rola tego enzymu w podocytach, tak samo jak mechanizm działania białka SMPDL-3b, zostaje na razie nieznaną. Wydaje się, że RTX chroni strukturę podocytów przez utrzymanie enzymów modulujących sfingomielinę, która szczególnie obficie występuje w raftach lipidowych – miejscu zakotwiczenia białek błony szczelinowej. Cytoprotekcyjne działanie RTX może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z nawracającym FSGS [15].

Abatacept

Aktywacja limfocytów T przez komórki prezentujące antygen wymaga interakcji kilku białek: receptory TCR na limfocytach muszą wejść w kontakt z białkami zgodności tkankowej (MHC) na powierzchni APC, a jednocześnie muszą się połączyć cząsteczki kostymulujące obu komórek. W procesie kostymulacji uczestniczą m.in. cząsteczki CD80 i CD86 komórek APC, które są ligandami białka CD28 na powierzchni limfocytów T. Jednak cząsteczka CTLA-4 (cytotoxic T cell antigen 4), która jest wytwarzana przez limfocyty T dopiero po ich aktywacji, ma również powinowactwo do CD80 i CD86 i jest ono mniejsze, niż w przypadku CD28. Dlatego współzawodnicząc z tym białkiem o jego ligandy na APC, CTLA-4 moduluje odpowiedź immunologiczną przez hamowanie sygnału kostymulującego.

Abatacept (CTLA-4-Ig) jest rekombinowanym białkiem składającym się z powierzchniowej domeny cząsteczki CTLA-4 oraz fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG. Kilka lat temu Abatacept został zarejestrowany jako lek stosowany w reumatoidalnym oraz idiopatycznym młodzieńczym zapaleniu stawów [49], a obecnie wprowadza się go w różnego typu innych schorzeniach autoimmunologicznych. Niedawno opublikowano wyniki badań przeprowadzonych w niewielkiej grupie pacjentów z FSGS, u których Abatacept spowodował pełną lub częściową remisję choroby [99]. Inspiracją badań były wcześniejsze obserwacje, że białko CD80, którego ekspresji nie obserwuje się w podocytach osób zdrowych, pojawia się w przebiegu pewnych rodzajów glomerulopatii, a wśród nich u pacjentów z pierwotnym i nawracającym FSGS. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich podocytach wykazały, że Abatacept, działając jako inhibitor białka CD80, hamuje stymulowaną przez to białko migrację komórek. Zwiększonej tendencji podocytów do przemieszczania się wzdłuż błony podstawnej towarzyszy wzrost przepuszczalności bariery filtracyjnej. Przyczyną zjawiska jest osłabienie adhezji wyrostków stopowatych do podłoża i ich zlewanie się, a więc – uszkodzenie struktury błony szczelinowej. W mysich podocytach o fenotypie migracyjnym zaobserwowano spadek ekspresji integryny $\alpha 3$ [74], natomiast w komórkach ludzkich wykazano, że dochodzi do inaktywacji integryny $\beta 1$ [99]. Aktywność integryny $\beta 1$ jest hamowana przez bezpośrednie wiązanie z cząsteczką CD80. zablokowanie tej cząsteczki przez Abatacept ponownie zwiększa adhezję podocytów, spowalnia ich migrację i prawdopodobnie obniża białkomoczą dzięki regeneracji błony szczelinowej.

Terapia przyszłości – komórki progenitorowe podocytów?

W ciągu całego życia, nawet w warunkach fizjologicznych niewielka liczba podocytów jest wydalana z moczem. Dojrzałe, zróżnicowane podocyty nie ulegają proliferacji, więc ich liczba w nerkach nieustannie maleje. Pozostałe komórki, dzięki zdolności do migracji i hipertrofii, zapelniają luki na błonie podstawnej tak, aby została zachowana ciągłość bariery filtracyjnej [92]. Przypuszcza się jednak, że mechanizm ten może nie być wystarczający, aby wytłumaczyć brak objawów podocytopenii u osób w podeszłym wieku. Nie można wykluczyć, że jest jakaś populacja komórek progenitorowych, które mogą zmienić swój fenotyp tak, aby zregenerować malejącą populację podocytów w kłębuszkach. W istocie, badania, które mają na celu zidentyfikowanie tego typu prekursorów, wykazują, że zarówno komórki szpiku kostnego, jak i komórki prekursorowe wytwarzające reninę, po stymulacji *in vitro* mogą wykazywać cechy podocytów [69,85]. Szczególnie interesujące wydają się jednak komórki nabłonkowe wyścielające torebkę Bowmana, które również wykazują zdolność do zmiany fenotypu w tym kierunku [6,79]. Jeżeli rzeczywiście w nerce występuje zjawisko regeneracji podocytów, to ze względu na lokalizację w obrębie kłębuszka, najbardziej prawdopodobnym źródłem ich prekursorów wydaje się ten właśnie nabłonek ścienny. Tym

niemniej, opublikowano ostatnio wyniki badań mysich i ludzkich kłębuszków, z których wynika, że warstwa nabłonkowa torebki Bowmana zawiera niewielką frakcję komórek o cechach podocytów i to one właśnie mogą migrować w kierunku błony podstawnej naczyń, aby uzupełnić ubytki [10]. Zjawisko występuje tylko w młodym wieku i nie tłumaczy ewentualnej regeneracji podocytów u starszych osobników. Powyższe spostrzeżenia nie wykluczają jednak tego, że z pewnych populacji komórek dojrzałego ustroju można *in vitro* uzyskać nowe podocyty. Ustalenie warunków, w których dochodzi do kontrolowanego różnicowania się komórek prekursorowych podocytów mogłoby w przyszłości umożliwić skuteczniejszą terapię u pacjentów z podocytopenią, jak np w przypadku FSGS.

PODSUMOWANIE

Patogeneza większości zespołów nerczycowych nie jest wyjaśniona, ale najprawdopodobniej wiąże się z nieprawidłowymi reakcjami w obrębie układu odpornościowego. Skutkiem tego jest pojawienie się w krążeniu niezidentyfikowanego dotąd czynnika, który zmienia kłębuszkową

barierę filtracyjną, zwiększając jej przepuszczalność dla białka. Potwierdzeniem słuszności tej hipotezy może być skuteczność terapii ZN lekami hamującymi odpowiedź immunologiczną. Wydaje się jednak, że przyczyny prowadzące do ZN mogą być bardziej złożone, na co wskazują opisywane, często niezależne od komórek układu odpornościowego mechanizmy działania leków tradycyjnie uznanych jako immunosupresyjne. Okazuje się, że w wielu przypadkach bezpośrednim celem działania tych leków są podocyty – komórki decydujące o prawidłowym funkcjonowaniu kłębuszkowej bariery filtracyjnej. Swoiste wiązanie leków z białkami podocytów nie tylko stabilizuje struktury i fenotyp tych komórek, ale przypuszczalnie moduluje też ich aktywność immunologiczną. Skutkiem tego działania jest „uszczelnienie” bariery filtracyjnej, objawiające się zmniejszeniem białkomoczu. Jednoczesne hamowanie wiążącego się z podocytami czynnika CPB może decydować o dużej skuteczności tego typu leczenia. Nasuwa się więc wniosek, że skuteczna farmakoterapia zespołów nerczycowych wymaga dokładnego poznania mechanizmów indukujących zmiany w podocytach i stosowania leków swoistych dla tych komórek.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abbate M., Zoja C., Remuzzi G.: How does proteinuria cause progressive renal damage? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 2974-2984
- [2] Akilesh S., Huber T.B., Wu H., Wang G., Hartleben B., Kopp J.B., Miner J.H., Roopenian D.C., Unanue E.R., Shaw A.S.: Podocytes use FcRn to clear IgG from the glomerular basement membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 967-972
- [3] Alachkar N., Wei C., Arend L.J., Jackson A.M., Racusen L.C., Fornoni A., Burke G., Rabb H., Kakkad K., Reiser J., Estrella M.M.: Podocyte effacement closely links to suPAR levels at time of posttransplantation focal segmental glomerulosclerosis occurrence and improves with therapy. *Transplantation*, 2013; 96: 649-656
- [4] Ambalavanan S., Fauvel J.P., Sibley R.K., Myers B.D.: Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996; 7: 290-298
- [5] Anderson D.R., Grillo-López A., Varns C., Chambers K.S., Hanna N.: Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimaeric anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem. Soc. Trans.*, 1997; 25: 705-708
- [6] Appel D., Kershaw D.B., Smeets B., Yuan G., Fuss A., Frye B., Elger M., Kriz W., Floege J., Moeller M.J.: Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009; 20: 333-343
- [7] Asanuma K., Yanagida-Asanuma E., Faul C., Tomino Y., Kim K., Mundel P.: Synaptopodin orchestrates actin organization and cell motility via regulation of RhoA signalling. *Nat. Cell Biol.*, 2006; 8: 485-491
- [8] Bakker W.W., van Dael C.M., Pierik L.J., van Wijk J.A., Nauta J., Borghuis T., Kapoos J.J.: Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr. Nephrol.*, 2005; 20: 1410-1415
- [9] Banas M.C., Banas B., Hudkins K.L., Wietecha T.A., Iyoda M., Bock E., Hauser P., Pippin J.W., Shankland S.J., Smith K.D., Stoelcker B., Liu G., Gröne H.J., Krämer B.K., Alpers C.E.: TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 704-713
- [10] Berger K., Schulte K., Boor P., Kuppe C., van Kuppevelt T.H., Floege J., Smeets B., Moeller M.J.: The regenerative potential of parietal epithelial cells in adult mice. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014; 25: 693-705
- [11] Bezombes C., Grazide S., Garret C., Fabre C., Quillet-Mary A., Müller S., Jaffrézou J.P., Laurent G.: Rituximab antiproliferative effect in B-lymphoma cells is associated with acid-sphingomyelinase activation in raft microdomains. *Blood*, 2004; 104: 1166-1173
- [12] Blasi F., Carmeliet P.: uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002; 3: 932-943
- [13] Brinkkoetter P.T., Ising C., Benzing T.: The role of the podocyte in albumin filtration. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2013; 9: 328-336
- [14] Cara-Fuentes G., Wei C., Segarra A., Ishimoto T., Rivard C., Johnson R.J., Reiser J., Garin E.H.: CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatr. Nephrol.*, 2014; 29: 1363-1371
- [15] Chan A.C.: Rituximab's new therapeutic target: the podocyte actin cytoskeleton. *Sci. Transl. Med.*, 2011; 3: 85ps21
- [16] Charbit M., Gubler M.C., Dechaux M., Gagnadoux M.F., Grünfeld J.P., Niaudet P.: Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2007; 22: 57-63
- [17] Chen D., Jefferson B., Harvey S.J., Zheng K., Gartley C.J., Jacobs R.M., Thorner P.S.: Cyclosporine slows the progressive renal disease of alport syndrome (X-linked hereditary nephritis): results from a canine model. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 690-698
- [18] Cheung P.K., Klok P.A., Baller J.F., Bakker W.W.: Induction of experimental proteinuria *in vivo* following infusion of human plasma hemopexin. *Kidney Int.*, 2000; 57: 1512-1520
- [19] Cho M.H., Hong E.H., Lee T.H., Ko C.W.: Pathophysiology of minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology*, 2007; 12 (Suppl. 3): S11-S14
- [20] Chugh S.S., Clement L.C., Macé C.: New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am. J. Kidney Dis.*, 2012; 59: 284-292

- [21] Clement L.C., Avila-Casado C., Macé C., Soria E., Bakker W.W., Kersten S., Chugh S.S.: Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat. Med.*, 2011; 17: 117-122
- [22] Clement L.C., Macé C., Avila-Casado C., Joles J.A., Kersten S., Chugh S.S.: Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat. Med.*, 2014; 20: 37-46
- [23] Coutinho A.E., Chapman K.E.: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011; 335: 2-13
- [24] Coward R.J., Foster R.R., Patton D., Ni L., Lennon R., Bates D.O., Harper S.J., Mathieson P.W., Saleem M.A.: Nephrotic plasma alters slit diaphragm-dependent signaling and translocates nephrin, Podocin, and CD2 associated protein in cultured human podocytes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 629-637
- [25] D'Agati V.D.: Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int.*, 2008; 73: 399-406
- [26] Dijkman H.B., Gerlofs-Nijland M.E., van der Laak J.A., Wetzels J.F., Groenen P.J., Assmann K.J.: Podocyte changes after induction of acute albuminuria in mice by anti-aminopeptidase A mAb. *Nephron Exp. Nephrol.*, 2003; 94: e85-e93
- [27] Ding W.Y., Saleem M.A.: Current concepts of the podocyte in nephrotic syndrome. *Kidney Res. Clin. Pract.*, 2012; 31: 87-93
- [28] Doublier S., Musante L., Lupia E., Candiano G., Spatola T., Caridi G., Zennaro C., Carraro M., Ghiggeri G.M., Camussi G.: Direct effect of plasma permeability factors from patients with idiopathic FSGS on nephrin and podocin expression in human podocytes. *Int. J. Mol. Med.*, 2005; 16: 49-58
- [29] Eddy A.A., Symons J.M.: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 2003; 362: 629-639
- [30] Eugen-Olsen J., Andersen O., Linneberg A., Ladelund S., Hansen T.W., Langkilde A., Petersen J., Pielak T., Moller L.N., Jeppesen J., Lyngbaek S., Fenger M., Olsen M.H., Hildebrandt P.R., Borch-Johnsen K., Jorgensen T., Haugaard S.B.: Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern. Med.*, 2010; 268: 296-308
- [31] Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S., Chang Y.H., Franz S., Delfgaauw J., Chang J.M., Choi H.Y., Campbell K.N., Kim K., Reiser J., Mundel P.: The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med.*, 2008; 14: 931-938
- [32] Franco Palacios C.R., Lieske J.C., Wade H.M., Rule A.D., Fervenza F.C., Voskoboev N., Garovic V.D., Zand L., Stegall M.D., Cosio F.G., Amer H.: Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. *Transplantation*, 2013; 96: 394-399
- [33] Gbadegesin R., Lavin P., Foreman J., Winn M.: Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr. Nephrol.*, 2011; 26: 1001-1015
- [34] George K.S., Wu S.: Lipid raft: a floating island of death or survival. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2012; 259: 311-319
- [35] Gohh R.Y., Yango A.F., Morrissey P.E., Monaco A.P., Gautam A., Sharma M., McCarthy E.T., Savin V.J.: Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2005; 5: 2907-2912
- [36] Goldwisch A., Burkard M., Olke M., Daniel C., Amann K., Hugo C., Kurts C., Steinkasserer A., Gessner A.: Podocytes are nonhematopoietic professional antigen-presenting cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013; 24: 906-916
- [37] Grahammer F., Schell C., Huber T.B.: The podocyte slit diaphragm – from a thin grey line to a complex signalling hub. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2013; 9: 587-598
- [38] Gurcan H.M., Keskin D.B., Stern J.N., Nitzberg M.A., Shekhani H., Ahmed A.R.: A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2009; 9: 10-25
- [39] Gurkan S., Cabinian A., Lopez V., Bhaumik M., Chang J.M., Rabson A.B., Mundel P.: Inhibition of type I interferon signalling prevents TLR ligand-mediated proteinuria. *J. Pathol.*, 2013; 231: 248-256
- [40] Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G., Spargo B.H.: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997; 30: 621-631
- [41] Haraldsson B., Nyström J., Deen W.M.: Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol. Rev.*, 2008; 88: 451-487
- [42] Hingorani S.R., Finn L.S., Kowalewska J., McDonald R.A., Eddy A.A.: Expression of nephrin in acquired forms of nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr. Nephrol.*, 2004; 19: 300-305
- [43] Hogan P.G., Chen L., Nardone J., Rao A.: Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. *Genes Dev.*, 2003; 17: 2205-2232
- [44] Inagi R., Nangaku M., Onogi H., Ueyama H., Kitao Y., Nakazato K., Ogawa S., Kurokawa K., Couser W.G., Miyata T.: Involvement of endoplasmic reticulum (ER) stress in podocyte injury induced by excessive protein accumulation. *Kidney Int.*, 2005; 68: 2639-2650
- [45] Ishimoto T., Cara-Fuentes G., Wang H., Shimada M., Wasserfall C.H., Winter W.E., Rivard C.J., Araya C.E., Saleem M.A., Mathieson P.W., Johnson R.J., Garin E.H.: Serum from minimal change patients in relapse increases CD80 expression in cultured podocytes. *Pediatr. Nephrol.*, 2013; 28: 1803-1812
- [46] Jefferson J.A., Alpers C.E., Shankland S.J.: Podocyte biology for the bedside. *Am. J. Kidney Dis.*, 2011; 58: 835-845
- [47] Kadomatsu T., Tabata M., Oike Y.: Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. *FEBS J.*, 2011; 278: 559-564
- [48] Kapturczak M.H., Meier-Kriesche H.U., Kaplan B.: Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplant. Proc.*, 2004; 36 (Suppl. 2): 255-325
- [49] Keating G.M.: Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2013; 73: 1095-1119
- [50] Kemper M.J., Meyer-Jark T., Lilova M., Müller-Wiefel D.E.: Combined T – and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.*, 2003; 60: 242-247
- [51] Kim E.Y., Anderson M., Wilson C., Hagmann H., Benzing T., Dryer S.E.: NOX2 interacts with podocyte TRPC6 channels and contributes to their activation by diacylglycerol: essential role of podocin in formation of this complex. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2013; 305: C960-C971
- [52] Klinger M., Mazanowska O.: Primary idiopathic glomerulonephritis: modern algorithm for diagnosis and treatment. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008; 118: 567-571
- [53] Kriz W., Elger M., Mundel P., Lemley K.V.: Structure-stabilizing forces in the glomerular tuft. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995; 5: 1731-1739
- [54] Kriz W., Shirato I., Nagata M., LeHir M., Lemley K.V.: The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2013; 304: F333-F347
- [55] Lai K.W., Wei C.L., Tan L.K., Tan P.H., Chiang G.S., Lee C.G., Jordan S.C., Yap H.K.: Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 1476-1485
- [56] Lennon R., Singh A., Welsh G.I., Coward R.J., Satchell S., Ni L., Mathieson P.W., Bakker W.W., Saleem M.A.: Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 2140-2149

- [57] Maas R.J., Deegens J.K., Wetzels J.F.: Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure? *Pediatr. Nephrol.*, 2013; 28: 1041-1048
- [58] Machuca E., Benoit G., Antignac C.: Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum. Mol. Genet.*, 2009; 18: R185-R194
- [59] Macian F.: NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005; 5: 472-484
- [60] Mansour H., Cheval L., Elalouf J.M., Aude J.C., Alyanikian M.A., Mougenot B., Doucet A., Deschenes G.: T-cell transcriptome analysis points up a thymic disorder in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, 2005; 67: 2168-2177
- [61] Mathieson P.W.: Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin. Immunopathol.*, 2007; 29: 415-426
- [62] McCarthy E.T., Sharma M., Savin V.J.: Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010; 5: 2115-2121
- [63] McLaughlin P., White C.A., Grillo-López A.J., Maloney D.G.: Clinical status and optimal use of rituximab for B-cell lymphomas. *Oncology*, 1998; 12: 1763-1769
- [64] Meyer T.N., Schwesinger C., Wahlefeld J., Dehde S., Kerjaschki D., Becker J.U., Stahl R.A., Thaiss F.: A new mouse model of immune-mediated podocyte injury. *Kidney Int.*, 2007; 72: 841-852
- [65] Morigi M., Buelli S., Angioletti S., Zanchi C., Longaretti L., Zoja C., Galbusera M., Gastoldi S., Mundel P., Remuzzi G., Benigni A.: In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies. *Am. J. Pathol.*, 2005; 166: 1309-1320
- [66] Munyentwali H., Bouachi K., Audard V., Remy P., Lang P., Mojaat R., Deschenes G., Ronco P.M., Plaisier E.M., Dahan K.Y.: Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int.*, 2013; 83: 511-516
- [67] Okamura K., Dummer P., Kopp J., Qiu L., Levi M., Faubel S., Blaine J.: Endocytosis of albumin by podocytes elicits an inflammatory response and induces apoptotic cell death. *PLoS One*, 2013; 8: e54817
- [68] Pescovitz M.D.: Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 859-866
- [69] Pippin J.W., Glenn S.T., Krofftt R.D., Rusiniak M.E., Alpers C.E., Hudkins K.L., Duffield J.S., Gross K.W., Shankland S.J.: Cells of renin lineage take on a podocyte phenotype in aging nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2014; 306: F1198-F1209
- [70] Quintá H.R., Galigniana N.M., Erlejan A.G., Lagadari M., Piwien-Pilipuk G., Galigniana M.D.: Management of cytoskeleton architecture by molecular chaperones and immunophilins. *Cell Signal.*, 2011; 23: 1907-1920
- [71] Ransom R.F., Lam N.G., Hallett M.A., Atkinson S.J., Smoyer W.E.: Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int.*, 2005; 68: 2473-2483
- [72] Ravani P., Ponticelli A., Siciliano C., Fornoni A., Magnasco A., Sica F., Bodria M., Caridi G., Wei C., Belingheri M., Ghio L., Merscher-Gomez S., Edefonti A., Pasini A., Montini G. i wsp.: Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.*, 2013; 84: 1025-1033
- [73] Reiser J., Mundel P.: Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7-1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2246-2248
- [74] Reiser J., Oh J., Shirato I., Asanuma K., Hug A., Mundel T.M., Honney K., Ishidoh K., Kominami E., Kreidberg J.A., Tomino Y., Mundel P.: Podocyte migration during nephrotic syndrome requires a coordinated interplay between cathepsin L and α_3 integrin. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 34827-34832
- [75] Reiser J., von Gersdorff G., Loos M., Oh J., Asanuma K., Giardino L., Rastaldi M.P., Calvaresi N., Watanabe H., Schwarz K., Faul C., Kretzler M., Davidson A., Sugimoto H., Kalluri R., Sharpe A.H., Kreidberg J.A., Mundel P.: Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 1390-1397
- [76] Salmon A.H., Neal C.R., Harper S.J.: New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2009; 18: 197-205
- [77] Schönenberger E., Ehrlich J.H., Haller H., Schiffer M.: The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011; 26: 18-24
- [78] Sellier-Leclerc A.L., Macher M.A., Loirat C., Guérin V., Watier H., Peuchmaur M., Baudouin V., Deschenes G.: Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2010; 25: 1109-1115
- [79] Shankland S.J., Anders H.J., Romagnani P.: Glomerular parietal epithelial cells in kidney physiology, pathology, and repair. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2013; 22: 302-309
- [80] Sharma M., Sharma R., McCarthy E.T., Savin V.J.: "The FSGS factor": enrichment and *in vivo* effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 552-561
- [81] Shimada M., Araya C., Rivard C., Ishimoto T., Johnson R.J., Garin E.H.: Minimal change disease: a "two-hit" podocyte immune disorder? *Pediatr. Nephrol.*, 2011; 26: 645-649
- [82] Simon D., Simon H.U.: New drug targets in atopic dermatitis. *Chem. Immunol. Allergy*, 2012; 96: 126-131
- [83] Smith H.W., Marshall C.J.: Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010; 11: 23-36
- [84] Srivastava T., Sharma M., Yew K.H., Sharma R., Duncan R.S., Saleem M.A., McCarthy E.T., Kats A., Cudmore P.A., Alon U.S., Harrison C.J.: LPS and PAN-induced podocyte injury in an *in vitro* model of minimal change disease: changes in TLR profile. *J. Cell Commun. Signal.*, 2013; 7: 49-60
- [85] Sugimoto H., Mundel T.M., Sund M., Xie L., Cosgrove D., Kalluri R.: Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 7321-7326
- [86] Taylor R.P., Lindorfer M.A.: Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008; 20: 444-449
- [87] Thuno M., Macho B., Eugen-Olsen J.: suPAR: the molecular crystal ball. *Dis. Markers*, 2009; 27: 157-172
- [88] Tipping P.G.: Are podocytes passive or provocative in proteinuric glomerular pathology? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 651-653
- [89] Tolosano E., Fagoonee S., Morello N., Vinchi F., Fiorito V.: Heme scavenging and the other facets of hemopexin. *Antioxid. Redox Signal.*, 2010; 12: 305-320
- [90] van den Berg J.G., Aten J., Chand M.A., Claessen N., Dijkink L., Wijdenes J., Lakkis F.G., Weening J.J.: Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 413-422
- [91] van den Berg J.G., Weening J.J.: Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin. Sci.*, 2004; 107: 125-136
- [92] Vogelmann S.U., Nelson W.J., Myers B.D., Lemley K.V.: Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003; 285: F40-F48
- [93] Wada T., Pippin J.W., Nangaku M., Shankland S.J.: Dexamethasone's pro-survival benefits in podocytes require extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *Nephron Exp. Nephrol.*, 2008; 109: e8-e19
- [94] Wei C., El Hindi S., Li J., Fornoni A., Goes N., Sageshima J., Ma-

iguel D., Karumanchi S.A., Yap H.K., Saleem M., Zhang Q., Nikolic B., Chaudhuri A., Daftarian P., Salido E. i wsp.: Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med.*, 2011; 17: 952-960

[95] Wei C., Möller C.C., Altintas M.M., Li J., Schwarz K., Zacchigna S., Xie L., Henger A., Schmid H., Rastaldi M.P., Cowan P., Kretzler M., Parrilla R., Bendayan M., Gupta V., Nikolic B., Kalluri R., Carmeliet P., Mundel P., Reiser J.: Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat. Med.*, 2008; 14: 55-63

[96] Xing C.Y., Saleem M.A., Coward R.J., Ni L., Witherden I.R., Mathieson P.W.: Direct effects of dexamethasone on human podocytes. *Kidney Int.*, 2006; 70: 1038-1045

[97] Yan K., Kudo A., Hirano H., Watanabe T., Tasaka T., Kataoka S., Nakajima N., Nishibori Y., Shibata T., Kohsaka T., Higashihara E., Tanaka H., Watanabe H., Nagasawa T., Awa S.: Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int.*, 1999; 56: 65-73

[98] Yap H.K., Cheung W., Murugasu B., Sim S.K., Seah C.C., Jordan S.C.: Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 529-537

[99] Yu C.C., Fornoni A., Weins A., Hakrrouch S., Maignel D., Sageshima J., Chen L., Ciancio G., Faridi M.H., Behr D., Campbell K.N., Chang J.M., Chen H.C., Oh J., Faul C. i wsp.: Abatacept in B7-1-positive proteinuric

kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 2416-2423

[100] Yu M., Ren Q., Yu S.Y.: Role of nephrin phosphorylation induced by dexamethasone and angiotensin II in podocytes. *Mol. Biol. Rep.*, 2014; 41: 3591-3595

[101] Yu S., Li Y.: Dexamethasone inhibits podocyte apoptosis by stabilizing the PI3K/Akt signal pathway. *Biomed. Res. Int.*, 2013; 2013: 326986

[102] Zhang B., Shi W., Ma J., Sloan A., Faul C., Wei C., Reiser J., Yang Y., Liu S., Wang W.: The calcineurin-NFAT pathway allows for urokinase receptor-mediated beta3 integrin signaling to cause podocyte injury. *J. Mol. Med.*, 2012; 90: 1407-1420

[103] Zhang C., Hu J.J., Xia M., Boini K.M., Brimson C., Li P.L.: Redox signaling via lipid raft clustering in homocysteine-induced injury of podocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1803: 482-491

[104] Zhang S.Y., Audard V., Fan Q., Pawlak A., Lang P., Sahali D.: Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib. Nephrol.*, 2011; 169: 94-106

[105] Zhu P., Goh Y.Y., Chin H.F., Kersten S., Tan N.S.: Angiotensin-like 4: a decade of research. *Biosci. Rep.*, 2012; 32: 211-219

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.