

## HEREDITARNE PODOCITOPATIJE

Radovan BOGDANOVIĆ

Institut za zdravstvenu zaštitu  
majke i deteta Srbije »Dr Vukan  
Čupić«, Beograd, Srbija

Podociti, ćelije elegantne i složene strukture, formiraju završni sloj glomerulskog filtra. Skorašnji napreci u identifikovanju genetskih poremećaja izneli su na svetlo dana ključnu ulogu podocita u regulisanju proteinurije, ne samo održavanjem strukture glomerulskog filtra, nego i ulogom u prenosu signala među ćelijama. Vreme početka hereditarnih proteinuričkih bolesti i njihov tok mogu da variraju. Neki pacijenti se prezentuju jakom proteinurijom i kongenitalnim nefrotskim sindromom a drugi imaju tek umerenu proteinuriju i fokalnu glomerulsku sklerozu. Nezavisno od uzroka, bolest često napreduje ka terminalnoj insuficijenciji bubrega. Među bolestima mogu da postoje preklapanja: mutacije u istom genu mogu da se ispolje različitim renalnim fenotipovima. Važno je da se zna da neke hereditarne podocitopatije reaguju na lečenje, ali većina je rezistentna. Zbog toga genetska dijagnoza, koja je na raspolaganju kod nekih hereditarnih podocitopatija, treba da se učini kad god je to moguće.

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. Radovan Bogdanović  
R. Dakića 8, 11070 Beograd, Srbija  
e-mail: maloun@eunet.yu

**Ključne reči:** Podocit ■ Glomerulski filter ■ Proteinurija ■ Hereditarne podocitopatije.

### Uvod

Od vitalnog značaja za organizam je sposobnost bubrega da spreči gubitak proteina plazme. Činjenica da se urinom svakodnevno izluči samo 150 mg proteina objašnjava se dvama glavnim faktorima: (1) glomerul ograničava filtraciju proteina, a (2) u tubulima se reapsorbuje najveći deo proteina iz glomerulskog filtrata. Proteinurija može da nastane zbog poremećaja u ovim procesima. Proteinurija koja nastane zbog lezije glomerula rezultat je defekta u glomerulskoj filtracionoj barijeri i posledično povećane propustljivosti glomerula. Glomerulski filter se sa-

**Primljeno:** 28. 12. 2007.

**Prihvaćeno:** 9. 1. 2008.

**Pedijatrija danas 2008;4(1):12-22**

stoji iz tri sloja: endotela s fenestrama, bazalne membrane (GBM) i visceralnih glomerulskih epitelnih ćelija, podocita, zajedno sa nežnom opnom (engleski: »slit diaphragm») koja pokriva pukotinaste procepe između prstastih produžetaka (engleski: »foot processus») podocita (1). Filtracija proteina kroz ovu barijeru zavisi od električnog naboja i veličine njihovih molekula. GBM se ponaša i kao fizički i kao elektrostatički filter. »Slit« dijafragma (SD) sprečava gubitak proteina na iste načine (2) mada skorašnji podaci ukazuju na to da je za uspešnu retenciju albumina i drugih proteina plazme od ključnog značaja funkcija SD kao fizičke barijere (3, 4, 5).

### Struktura i funkcija podocita

Podociti su terminalno diferentovane ćelije koje pokrivaju spoljašnju stranu GBM. Po izgledu liče na hobotnicu: »telu« ćelije se grana u produžetke prvog, a potom drugog reda a ovi u prstaste produžetke (PP) koji pokrivaju površinu kapilara u vidu isprepletanih prstiju dve šake. PP naležu na GBM, a između njih se nalazi SD, modifikovana međućelijska spojnica, širine 30-40 nm (1), glavna prepreka za gubitak proteina plazme.

Visoko specijalizovana struktura i funkcija podocita bazirana je na citoskeletnoj »mašineriji«, sastavljenoj od aktina, miozina-II,  $\alpha$ -aktinina, sinaptopodina, talina i vinkulina, koja reguliše adheziju podocita na GBM, njihov motilitet i neku vrstu dinamike SD. Molekulska anatomija PP može se shematski podeliti u četiri odeljka: 1. bazalni (u kontaktu sa GBM), 2. domen SD, 3. apikalni, iznad SD, i 4. aktinski citoskelet (Slika 1).

Bazalnim domenom PP naležu na GBM, a interakcija citoskelet-GBM ostvaruje se vezom receptora u PP,  $\alpha 3/\beta 1$  integrina i distroglikana (»sidra PP») sa ligandima u GBM, lamininom-11 ( $\alpha 5/\beta 2/\gamma 1$ ), kolagenom tipa IV, agrinom, perlekanom i drugim sastojcima GBM.

Domen SD je ključno mesto za održavanje integriteta i funkcije podocita, a zapravo je kompleks koji predstavlja funkcionalnu jedinicu

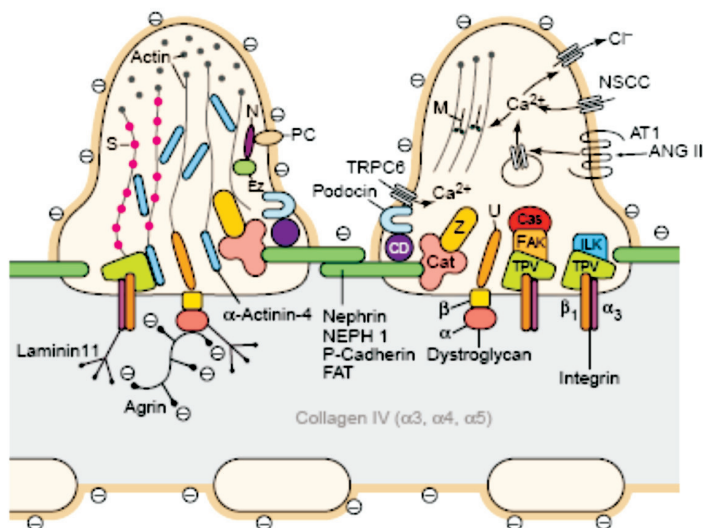
sastavljenu od većeg broja proteina (1, 4, 5, 7, 8).

Glavna komponenta ovoga kompleksa jeste nefrin, član superfamilije imunoglobulinskih adhezivnih proteina, sa dugim ekstracelularnim i kratkim intracelularnim delom molekula. Smatra se da se molekuli nefrina, antiparalelno postavljeni između susednih PP, sustiču na sredini SD i da tvore filter za proteine. Savremenim tehnikama je pokazano da se molekuli nefrina pružaju u vidu izvijuganih niti ostavljajući između sebe »pore« veličine koja je jednaka ili manja od veličine molekula albumina (3). Osim potpornih svojstava, nefrin ima i svojstva signalnog molekula. Slični nefrinu su molekuli NEPH1, NEPH2 i NEPH3 (filtrin), koji takođe učestvuju u građi SD i povezani su s nefrinom, podocinom i ZO-1 (8). FAT1 i FAT2 (protokadherini) su veliki transmembranski adhezivni molekuli i zajedno sa P-kadherinom kolokalizovani su s nefrinom i ZO-1.

Intracelularni molekuli, preko kojih se ostvaruje veza ekstracelularnih, transmembranskih molekula sa aktinskim citoskeletom, jesu podocin, CD2AP (adaptorski protein inicijalno okarakterisan kao adaptorski protein CD2 limfocita) i ZO-1 (zonula occludens, sastojak čvrste spojnice epitelnih ćelija) i drugi proteini sa još nedovoljno poznatim funkcijama.

Glavna uloga u prenosu signala pripisuje se podocinu, koji vezama sa nefrinom na jednoj i CD2AP na drugoj strani, predstavlja ključni molekul u SD za prenos signala. CD2AP se vezuje za intracelularni deo nefrina odnosno za podocin i dalje za aktin. U tesnoj vezi s podocinom je nedavno otkriveni TRPC6 (transient receptor potencial channel 6, selektivni katjonski kanal) (9, 10).

Apikalni domen PP, područje iznad SD, pokazuje izrazitu elektronegativnost koja obezbeđuje antiadhezivna svojstva. Za to je odgovoran podokaliksinski, koji je preko adaptorskih molekula, ezrina i NHERF-2 (2 Na/H exchanger regulatory factor 2), povezan s aktinom.



**Slika 1** Glomerulski filter. Prikazani su: dva podocita sa SD, GBM i endotel kapilara s fenestrama. Podociti i endotel su obloženi negativno naelektrisanim glikokaliksom koji sadrži podokaliksini (PC). GBM se sastoji uglavnom od kolagena tipa IV ( $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ), laminina 11 ( $\alpha 5/\beta 2/\gamma 1$  lanci) i HSPG agrina. SD se sastoji, koliko se do sada zna, od nefrina, NEPH1, 2 i 3, P-cadherina i FAT-1. Dimeri integrina ( $\beta 1/\alpha 3$ ) specifično povezuju kompleks TVP (talin, paksilin i vinkulin) sa lamininom 11.  $\alpha$  i  $\beta$  distroglikani povezuju utrofin (U) sa arginom. Proteini SD su u vezi sa citoskeletom PP preko adaptorskih proteina - podocina, zonule okludens (Z), CD2AP (CD) i katenina (cat). TRPC6 je udružen sa podocinom i nefrinom u SD. Od brojnih površinskih receptora, prikazan je samo receptor tipa 1 za angiotenzin II (AT1, ANGII). Ostale skraćenice: Cas - p130 kaspaza, Ez - ezrin, FAK - fokalna adheziona kinaza, ILK - kinaza vezana za integrin, M - miozin, N - NHERF2 (regulacioni faktor razmene Na/H), NSCC - neselektivni katjonski kanal, S - sinaptopodin (modifikovano iz reference 6).

**Figure 1** Glomerular filter. Two podocyte foot processes with SD, GBM, and the porous capillary endothelium are shown. The surfaces of the podocytes and of the endothelium are covered with a negatively charged glycocalyx containing the podocalyxin (PC). The GBM is composed mainly of collagen IV ( $\alpha 3, \alpha 4$  and  $\alpha 5$ ), laminin 11 ( $\alpha 5, \beta 2$  and  $\gamma 1$  chains) and the HSP agrin. The slit membrane is a porous proteinaceous membrane composed of (as far as is known) nephrin, Neph 1, 2 and 3, P-cadherin and FAT1.  $\beta 1/\alpha 3$  integrin dimers specifically connect the TVP complex (talin, paxillin and vinculin) to laminin 11; the  $\alpha$  and  $\beta$  dystroglycans connect utrophin (U) to agrin. The SD proteins are joined to the cytoskeleton by various adaptor proteins, including podocin, zonula occludens protein 1 (ZO-1;Z), CD2-associated protein (CD) and catenins (Cat). TRPC6 associates with podocin and nephrin shown the SD. Among the many surface receptors, only the angiotensin II (ANGII) type 1 receptor (AT1) is shown. Additional abbreviations: Cas, p130Cas; Ez, ezrin; FAK, focal adhesion kinase; ILK, integrin-linked kinase; M, myosin; N, NHERF2 ( $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchanger regulatory factor); NSCC, non-selective cation channel; S, synaptopodin (modified from ref. 6).

Podokaliksini je od ključnog značaja sa formiranje i održavanje karakteristične ćelijske arhitekture podocita i za sprečavanje adhezije podocita s parijetalnim ćelijama Bowmanove kapsule (7).

Citoskelet PP, sa aktinom i sinaptopodinom kao glavnim sastojcima, održava normalnu arhitekturu PP, uključujući tu i ispravno pozicioniranje transmembranskih proteina i SD. Osim sinaptopodinom, niti

aktina su ukršteno vezane  $\alpha$ -aktininom-4 (1, 11).

Lezije podocita dovode do različitih strukturnih promena, od kojih retrakcija i fuzija PP predstavljaju najkarakterističnije promene njihovog oblika, što se na elektronskoj mikroskopiji (EM) vidi kao tanki sloj duž GBM. U osnovi ovih promena je dezorganizacija aktinskog citoskeleta i njegovo kondenzovanje duž GBM, dok je insercija SD pomerna prema apikalnom delu. Ove promene se vide kod svake značajne proteinurije i mogu da budu ireverzibilne, sa progresivnim pojačanjem proteinurije i razvojem terminalne insuficijencije bubrega ili reverzibilne, sa restitucijom PP i SD (11). Od drugih promena, najznačajnije su hipertrofija podocita i njihovo odlublivanje od GBM, što se ispoljava nedovoljnošću broja (podocitopenija) za pokrivanje površine kapilara i stvaranjem adhezija kapilara sa Bowmanovom kapsulom na ogoljenim mestima i docnijim razvojem glomerulske skleroze (1, 11, 12, 13).

Disfunkcija podocita može da bude idiopatska (nepoznate etiologije), genetska (mutacije gena) i reaktivna (reakcija na raznolike insulte, uključujući lekove, toksine, viruse, imunska zbivanja, metaboličke poremećaje, činioce u cirkulaciji, mehaničke i ishemijske nokse). Reakcija podocita na bilo koju od ovih noksi ispoljava se: (a) promenom morfologije uz njihov nepromenjeni broj, kao što je slučaj u nefrotskom sindromu s minimalnim promenama; (b) odlublivanjem podocita od GBM procesima apoptoze ili nekroze i podocitopenijom, što je prvi korak ka segmentnoj glomerulskoj sklerozi (FSGS); ili (c) proliferacijom podocita, koja može da bude niskog intenziteta i vodi ka mikroskopskoj slici difuzne mezangijumske skleroze (DMS) ili je, pak, visokog intenziteta i ispoljava se kao kolapsna glomerulopatija (7, 12).

Taksonomija podocitopatija nije definitivno usvojena, mada najnoviji predlog uzima u obzir savremena saznanja o etiologiji,

na jednoj i histopatologiji, na drugoj strani (12). Genetski uslovljene (hereditarne) podocitopatije mogu da se ispoljavaju kao izolovani poremećaji ili kao deo genetskih sindroma a u morfološkom pogledu kao neka od gore navedenih morfoloških formi. U daljem razmatranju biće reči o značajnijim, do sada poznatim genetski uslovljenim podocitopatijama, klasifikovanim prema vremenu kliničkog ispoljavanja i načinu nasleđivanja. Za detaljnije informacije zainteresovanog čitaoca upućujemo na našu raniju publikaciju (14) i na novije pregledne radove (4, 12, 15, 16, 17, 18).

### Nefrotski sindrom u prvoj godini života

*Finski tip kongenitalnog nefrotskog sindroma* (KNSF; OMIM 256300), prouzrokovan mutacijama u genu za nefrin (NPHS1), koji se nalazi na hromozomu 19q13.1 i prenosi se autozomno-recesivno, verovatno je najpoznatiji oblik familijarnog NS (19, 20). Učestalost KNSF u Finskoj je 1:8200 živorođenih. Bolest se nalazi među svim rasama i etničkim grupama u svetu.

Jaka proteinurija, uglavnom albuminurija, počinje *in utero*. Obolela deca rađaju se pre vremena, prosečno u 36. nedelji gestacije, sa nižom telesnom masom, ali normalnom dužinom. Placenta teži više od 25% telesne mase novorođenčeta. Edemi postoje već na rođenju kod 25% dece, a kod više od 90% pojave se do kraja prve nedelje. Potpuno ispoljen NS uvek postoji pre navršenog trećeg meseca života. Pre uvođenja savremene terapije obolela deca su umirala u prvih šest meseci života od infekcija, dijareje sa elektrolitnim poremećajima ili od tromboembolijskih komplikacija. Primenom savremenih terapijskih postupaka i mera omogućeno je višegodišnje preživljavanje, ali se terminalna insuficijencija bubrega razvija između treće i osme godine života (20).

Patohistološke promene su ograničene na korteks i progresivne su, počev od mestimično dilatiranih tubula u bubregu fetusa, pa do teških tubulointersticijskih i glomerulskih lezija u prvoj i drugoj godini života. Karakteristične promene se vide između trećeg i osmog meseca: dilatacija tubula, prvo proksimalnih pa distalnih, umerena hipercelularnost mezangijuma, zadebljanje Bowmanove kapsule, mestimična skleroza glomerula i početna fibroza intersticijuma. Posle šestog do osmog meseca progresivno se povećava broj sklerotičnih i hipovaskularnih glomerula, tubuli su dilatirani i atrofični, a napreduje i proces fibroze intersticijuma (20).

Gen za KNSF nazvan je NPHS1 (19). Sastoji se od 29 egzona i kodira transmembranski protein, nefrin, koji se sastoji od 1241 aminokiseline i u bubregu se ekspri-muje isključivo u podocitima. U Finskoj se kod više od 90% pacijenata nalaze dve mutacije NPHS1 gena, Fin-major i Fin-minor: 65% su homozigoti za 2-bp deleciju u egzonu 2 (Fin-major), 8% su homozigoti za nonsens mutaciju u egzonu 26 (Fin-minor), a 16% su složeni heterozigoti; 8% obolelih ima Fin-major mutaciju u jednom alelu, dok je druga potencijalna mutacija nepoznata. Fin-major mutacija dovodi do »frameshift« i stop-kodona i stvaranja skraćenog proteina od samo 90 aminokiselina. Fin-minor mutacija rezultuje u skraćenom proteinu, ali sa 1109 aminokiselina. Mutacije NPHS1 gena su nađene i kod obolelih u drugim krajevima sveta i obuhvataju insercije, delecije, nonsens i misens mutacije, locirane duž celog gena.

Klinička slika je ista kod pacijenata sa Fin-major i Fin-minor mutacijama, a terapija kaptoprilom i indometacinom kod njih nije uspešna. Ako pacijent nije homozigot ili složeni heterozigot za Fin-major i Fin-minor mutacije, a ekspri-muje nefrin i ima SD na EM može se očekivati da reaguje na in-

hibitore ACE i indometacin. U suprotnom, izgledi za terapijski odgovor su slabi (20).

Prenatalna dijagnoza u porodicama sa rizikom za KNSF zasniva se na genomskoj analizi.

Povećan nivo alfa-fetoproteina u serumu majke (preko 2,5 puta veći od medijane) ukazuje na KNSF, ali nije specifičan. Njegovo desetostruko povećanje se nalazi u amnionskoj tečnosti između 16. i 20. nedelje gestacije. Ako je ultrazvučni pregled ploda normalan i holinesteraza nije povećana, povećan alfa-fetoprotein u amnionskoj tečnosti znači verovatnu dijagnozu KNSF, naročito ako je između 250.000 i 500.000 mcg/l i ako je porodična anamneza pozitivna. Kada su koncentracije između 60.000 i 100.000 mc/l, analizu treba ponoviti. Povećan nivo alfa-fetoproteina u amnionskoj tečnosti (do 100.000 mcg/l) može da se nađe kod heterozigotnih nosilaca Fin-major mutacije u početku trudnoće ali se docnije normalizuje.

Jedini efikasni postupak koji će dovesti do »izlečenja« jeste transplantacija bubrega, a terapijske mere koje se pre toga preduzimaju obuhvataju zadovoljenje nutritivnih potreba, borbu protiv edema i prevenciju infekcija te tromboembolijskih komplikacija.

Smanjenje proteinurije može da se postigne unilateralnom nefrektomijom. Velike doze ACE inhibitora mogu da smanje proteinuriju kod pacijenata koji nemaju Fin-major ili Fin-minor mutacije.

Posle transplantacije, recidiv NS se razvije kod 20-25% oboljelih. U nekim slučajevima remisija NS se može postići prednizonom ili prednizonom i ciklofosfamidom. Veliki deo dece sa recidivom NS posle transplantacije imaju antitela prema nefrinu (20, 21).

Treba napomenuti da se mutacije u NPHS1 ne nalaze kod svih pacijenata sa KNSF. S druge strane, neke mutacije NPHS1 (posebno R1160X, prevremeni stop-kodon) nalazi se kod dece sa KNS koji je po rođenju vrlo težak, ali je docnije klinička slika blaža

(15). Spekter kliničkih manifestacija mutacija u genu NPHS1 proširen je opisom familijarnog NS odnosno proteinurije sa relapsima i spontanim remisijama, sa nalazom minimalnih promena na biopsiji i očuvanom funkcijom bubrega u prvoj deceniji života (22).

Mutacije u genu za podocin (NPHS2) često se nalaze kod dece sa KNS, naročito u Evropi (21). Proteinurija, a time i težina bolesti je varijabilna. Najčešća, ali ne i isključiva promena je FSGS, a terminalna insuficijencija bubrega nastaje za nekoliko godina (21). Udružene mutacije u NPHS1 i NPHS2 ispoljavaju se blažom kliničkom slikom nego KNSF a na biopsiji se nalazi FSGS (23).

Mutacije u genu supresoru Vilmsovog tumora (WT1) mogu, osim sindroma (Densy-Drash, Frasier, VAGR), da budu uzrok izolovane bolesti bubrega koja se prezentuje kao NS u prva tri meseca života ili kao osrednje izražena proteinurija. Najčešći patohistološki nalaz je DMS (21).

Nedavno opisani, novi oblik KNS, *Piersonov sindrom* (OMIM 150325) je retko autozomno-recesivno oboljenje sa nalazom DMS i rapidnom progresijom u bubrežnu insuficijenciju pre osme nedelje života (24). Osim toga, oboleli imaju okularne nenormalnosti sa mikrokoriom (fiksirano suženje zenice) kao vodećim kliničkim nalazom i pridružene neuromuskularne poremećaje. *Piersonov sindrom* je prouzrokovan mutacijama (homozigoti i složeni heterozigoti) u genu za  $\beta 2$  lanac laminina, na hromozomu 3p21 (LAMB2). Pošto se ovaj lanac nalazi u lamininu 11 ( $\alpha 5:\beta 2:\gamma 1$ ) GBM, renalni fenotip je verovatno posledica disfunkcije GBM (4).

Mutacije u četiri navedena gena (NPHS1, NPHS2, WT1 i LAMB2) odgovorne su za oko dve trećine slučajeva primarnog NS u prvoj godini života (25). Analiza 89 obolelih iz Evrope pokazala je da su mutacije u navedenim genima odgovorne za 85% slučajeva kongenitalnog i 44% slučajeva infantilnog NS. Pri tome su i u KNS i u infantilnom NS najčešće

nađene mutacije u NPHS2 (37,5%), mutacije u NPHS1 su nađene samo u KNS (22,5%), dok su znatno ređe zastupljene mutacije u genima WT1 (3,8%) i u LAMB2 (2,5%) (25).

Osim ovih, u prvoj godini života mogu da se ispolje i drugi hereditarni oblici NS koji su sindromskog karaktera, kao što su sindrom Galloway-Movat, mitohondrijumske citopatije, kao i hereditarna onihoosteodisplazija (HOOD, »nail-patella«) i mutacije u genu PLCE1.

### Familijarni kortikosteroid-rezistentni nefrotski sindrom

Familijarnim NS označava se pojava bolesti s istim morfološkim odlikama kod dva ili više članova jedne porodice. Mada familijarni NS može da bude i kortikosteroid-senzitivni i kortikosteroid-rezistentni (KSR), većina genetskih ispitivanja poslednjih godina učinjena su kod KSR oblika NS. Familijarni KSR NS je genetski, klinički i morfološki heterogen. Klinička heterogenost se ispoljava sa različitim vremenom javljanja - od rođenja do srednjeg životnog doba, različitom težinom kliničke slike i varijabilnošću u progresiji ka terminalnoj insuficijenciji bubrega. Patohistološki oblici uključuju, osim svih ranije navedenih formi, i mezangijumsku hiperceularnost. Osim izolovanih (nesindromskih) postoji i sve duža lista NS udruženih s genetskim sindromima.

*Familijarni autozomno-recesivni NS* najčešće je prouzrokovan mutacijama (homozigoti ili složeni heterozigoti) u genu za podocin (NPHS2) na hromozomu 19q25-31 (OMIM 604766). Bolest se odlikuje ranim početkom, između trećeg meseca i pete godine, brзом progresijom u bubrežnu insuficijenciju i odsustvom ili niskom stopom recidiva u transplantirani bubreg. Na inicijalnim biopsijama mogu da se nađu minimalne promene ili mezangijumska proliferacija ali je FSGS definitivna lezija. Postoji rezistencija prema

kortikosteroidima, a reagovanje na druge imunosupresivne lekove je vrlo ograničeno (26).

Osim u familijarnom KSR NS, mutacije u genu NPHS2 nalaze se i u 10-20% dece sa sporadičnim KSR NS (15), nekada i u prvim mesecima života (27).

*Oblik s kasnim početkom* (u uzrastu od 14. do 21. godine ali i do četvrte decenije života, u proseku oko 20. godine života) odlikuje se sporijim tokom i kasnijim nastankom insuficijencije bubrega (28). Svi pacijenti s ovim oblikom bolesti imaju jednu mutaciju udruženu sa čestom varijantom (polimorfizmom), R229Q gena NPHS2. Ova varijanta skopčana je sa skoro trostruko većim rizikom za pojavu mikroalbuminurije. Polimorfizam R229Q dovodi do slabijeg vezivanja nefrina za podocin a udružen sa mutacijom može da doprinese nastanku FSGS (4, 15).

Pacijenti sa dve mutacije u genu NPHS2, homozigoti ili složeni heterozigoti, nemaju recidive FSGS u presađeni bubreg ili se to dešava s učestalošću 1:15, što je 5-6 puta ređe nego kod sporadičnih slučajeva SR FSGS (15).

*Mutacije u genu za fosfolipazu C epsilon 1* (PLCE1/NPHS3, hromozom 10q23, OMIM 608414) dovode do rane pojave NS, najčešće u prvoj godini života, a patohistološki supstrat je DMS. Neki oboleli mogu da reaguju na imunosupresivnu terapiju, ali je kod većine evolucija u terminalnu bubrežnu insuficijenciju brza, od 3 do 30 meseci po početku bolesti (29).

Upravo prvi put opisana *homozigotna mutacija u genu za CD2AP* (30) klinički se ispoljila NS u prvoj godini života sa progresijom u terminalnu insuficijenciju bubrega dve godine docnije; patohistološki supstrat je FSGS. Haploinsuficijencija CD2AP je već ranije pretpostavljena kao jedan od činioca koji određuje prijemčivost za oštećenje glomerula (31).

## Autozomno-dominantni familijarni oblici FSGS

Autozomno-dominantni oblici FSGS su heterogena grupa hereditarnih bolesti koje se odlikuju inicijalno blagom proteinurijom koja počinje u adolescenciji ili kod mladih odraslih osoba i pokazuje sporu progresiju u FSGS a potom i u hroničnu bubrežnu insuficijenciju (HBI). Na hromozomu 19 su mapirana dva lokusa, a još jedan na 11q21-22 (15).

*FSGS tipa 1 (FSGS-1)* je rezultat mutacija u ACTN4 genu za  $\alpha$ -aktinin (19q13; OMIM 603278). Aktinini su proteini koji unakrsno povezuju vlakna aktina.  $\alpha$ -aktinin-4 se snažno eksprimuje u PP podocita, u kojima unakrsno povezuje vlakna F-aktina. Mutacije koje dovode do pojave bolesti povećavaju afinitet  $\alpha$ -aktinina-4 za F-aktin, što remeti normalno grupisanje i razdvajanje njegovih vlakana a time i dinamiku citoskeleta (32). Oboleli imaju osrednje izraženu proteinuriju i hipertenziju od tinejdžerskog uzrasta, a postepeno se razvije terminalna insuficijencija bubrega (15).

Pacijenti nosioci mutacija u 19q13 u blizini ACTN4 prezentuju se morfološkom heterogenošću sličnoj onoj kod mutacija NPHS2, od MCNS do FSGS (33).

Mutacije u TRPC6 genu (FSGS-2; 11q21-22, OMIM 603965) koji kodira selektivni katjonski kanal preko koga se povećava koncentracija kalcijuma u ćelijama, klinički se ispoljavaju jakom proteinurijom u dobu od 20. do 50. godine i brzom progresijom u HBI u oko 60% obolelih (9, 15). TRPC6 direktno reaguje sa podocinom i nefrinom i može da bude ključni posrednik u odgovoru podocita na signale iz SD (17).

*Denys-Drashov sindrom* (DDS, OMIM 194080) i *Frasierov sindrom* (FS, OMIM 136680) odlikuje muški pseudohermafroditizam, progresivna glomerulopatija i sklo-

nost ka nastanku tumora. U DDS nefropatija se ispoljava najčešće tokom prve dve godine života kao izolovana proteinurija ili NS i progredira u bubrežnu insuficijenciju do kraja treće godine. Karakteristična lezija je DMS. Zbog sklonosti za nastanak Vilmsovog tumora preporučuje se bilateralna nefrektomija. Svi pacijenti sa genotipom 46,XY imaju ženske genitalije, ili su hermafroditi, bez formiranih gonada.

Nefropatija u FS ispoljava se proteinurijom između druge i šeste godine života koja je progresivna i vodi u NS i terminalnu insuficijenciju bubrega u drugoj ili trećoj deceniji života. Patohistološki supstrat je FSGS. Gonadna disgeneza je osnov za čest nastanak gonadoblastoma. Kariotip je 46,XY ili 46,XX.

DDS i FS su posledice dominantnih mutacija u genu supresoru Vilmsovog tumora (WT1). Pacijenti sa FS imaju mutacije u intronu 9, dok se u DDS raznolike mutacije nalaze duž celog gena (34). WT1 gen kodira transkripcioni faktor koji reguliše aktivnost više gena koji su aktivni u fazi nefrogeneze, a postnatalno kontroliše ekspresiju gena značajnih za normalnu strukturu i funkciju podocita.

Mutacije u WT1 genu se nalaze i u 6-7% sporadičnih slučajeva KSR NS u uzrastu do 18 godina a kod osoba ženskog pola incidencija je i veća (10-12%). Definitivna lezija je FSGS mada u početnim stadijumima bolesti nalaz može da bude atipičan (35). Hereditarna onihoosteodisplazija (HOOD; sindrom »nail-patella« anglosaksonskih autora; OMIM 161200) je autozomno-dominantna bolest u kojoj postoje simetrične anomalije skeleta i noktiju i obolenje bubrega (36). Za kliničku dijagnozu je neophodan nalaz aplazije ili hipoplazije patele i displazije noktiju šaka. Često se nalazi i displazija lakta, te druge anomalije skeleta od kojih je patognomoničan nalaz »rogova« ilijačnih kostiju i promene na očima.

Početak i ishod nefropatije (koja se nalazi kod 30-40% obolelih) su veoma varijabilni - počev od NS i bubrežne insuficijencije u ranoj detinjstvu pa do klinički nemanifestne bolesti tokom celog života, uz nalaz asimptomatskih nenormalnosti urina. Bubrežna insuficijencija se javlja u oko 30% obolelih. Morfološke promene su karakteristične i sastoje se od zadebljanja i raslojenosti GBM i depozita vlaknastog kolagena, pa GBM na EM izgleda kao izgrizena moljcima.

HOOD je prouzrokovana mutacijama u genu za transkripcioni faktor LMX1B (hromozom 9q34.1). LMX1B se u bubregu ekspresuje prvenstveno u podocitima gde reguliše ekspresiju mnogih ključnih proteina, uključujući nefrin, podocin i CD2AP i alfa-3 i alfa-4 lanaca tipa IV kolagena GBM. Smatra se da poremećaj regulacije podocitnih gena igra ključnu ulogu u nastanku nefropatije.

Nefrotski sindrom sa FSGS se ponekad nalazi kod pacijenata sa *mitohondrijumskim citopatijama*. Najčešća mutacija je tranzicija A→G, na položaju 3241 u mtDNK, prvobitno utvrđena kod dece sa sindromom MELAS. Međutim, neki pacijenti imaju izolovani NS ili NS sa ekstrarenalnim manifestacijama, kao što su dijabetes melitus, neuromuskularni i okularni poremećaji i hipertrofička kardiomiopatija (37).

Od drugih, genetski uslovljenih i takođe veoma retkih sindromskih podocitopatija navodimo: Fabrijevu bolest i deficit koenzima Q10 (12).

## Zaključak

Svestrano izučavanje hereditarnih bolesti glomerula u kojima je proteinurija vodeći poremećaj doprinelo je boljem razumevanju građe i funkcije glomerulskog filtra i mehanizama proteinurije. Napreci u ovoj oblasti omogućili su adekvatniju klasifikaciju hereditarnih proteinuričkih bolesti koje pokazuju znatnu varijabilnost i u pogledu životnog



doba u kome se ispoljavaju i u pogledu kliničkih manifestacija. Važno je da se ima u vidu da mutacije u istom genu mogu da se fenotipski različito izraze pa je saradnja kliničara, patologa i genetičara od ključnog značaja za konačnu dijagnozu.

tipski različito izraze pa je saradnja kliničara, patologa i genetičara od ključnog značaja za konačnu dijagnozu.

## Literatura

1. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M: Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev.* 2003;83:253-307.
2. Kanwar JY, Farquhar MG. Anionic sites in the glomerular basement membrane. In vivo and in vitro localization to the laminae rarae by cationic probes. *J Cell Biol.* 1979;81:137-53.
3. Wartiovaara J, Öfverstedt LG, Khoshnoodi J, Zhang J, Mäkelä, Sandin S, et al. Nephtrin standards contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. *J Clin Invest.* 2004;114:1475-83.
4. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med.* 2006;354:1387-1401.
5. Kawachi H, Miyauchi N, Suzuki K, Dong Han G, Orikasa M, Shimizu F. Role of podocyte slit diaphragm as a filtration barrier. *Nephrology.* 2006;11:274-81.
6. Endlich K, Kriz W, Witzgall R. Update in podocyte biology. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:331-40.
7. Barisoni L, Mundel P. Podocyte Biology and the Emerging Understanding of Podocyte Diseases. *Am J Nephrol* 2003;23:353-60.
8. Holthöfer H. Molecular architecture of the glomerular slit diaphragm: lessons learnt for a better understanding of disease pathogenesis. *Nephrol Dial Transplants.* 2007;22:2124-8.
9. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science.* 2005;308:1801-4.
10. Reiser J, Polu KR, Moller CC, Kenlan P, Altintas MM, Wei C et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet.* 2005;37:739-44.
11. Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Takagi M, Kodama F, Yasuhiko T. The role of podocytes in proteinuria. *Nephrology.* 2007;12:S15-S20.
12. Barisoni L, Schnaper W, Kopp JB. A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:529-542.
13. LeHir M, Krize W. New insights into structural patterns encountered in glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:184-91.
14. Bogdanović R. Nasledne glomerulske bolesti. U: Bogdanović R, Peco-Antić A, urednici. *Nasledne bolesti bubrega.* Beograd: Elit-Medica; 2003.s.35-72.
15. Antignac C. A genetic view of nephrosis. *CME Slides Forum 2007*; [www.ndt-educational.org:80/antignacintro2006.asp](http://www.ndt-educational.org:80/antignacintro2006.asp)
16. Kwoh CH, Shannon MB, Miner J, Shaw A. Pathogenesis of Nonimmune Glomerulopathies. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2006;1:349-74.
17. Michaud J, Kennedy CH. The podocyte in health and disease: insights from the mouse. *Clin Sci.* 2007;112:325-35.
18. Johnstone DB, Holzman LB: Clinical impact of research on the podocyte slit diaphragm. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:271-82.
19. Kestila M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H et al. Positionally Cloned Gene for a Novel Glomerular Protein-Nephrin is Mutated in Congenital Nephrotic Syndrome. *Mol Cell.* 1998;1:575-82.
20. Holmberg C, Triggvason K, Kestila MK, Jalanko NH. Congenital Nephrotic Syndrome. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Lippincott Williams Wilkins; 2004.p.503-516.
21. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007; DOI 10.1007/s00467-007-0633-9.
22. Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S et al. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2007;71:946-51.

23. Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet.* 2002;11:379-88.
24. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Muntefering H, Fenski R, et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2625-32.
25. Hinkes B, Mucha B, Vlangos C, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic Syndrome in the First Year of Life: Two Thirds of Cases Are Caused by Mutations in 4 Genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics.* 2007;119:e907-e919
26. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2000;24:349-54.
27. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:722-32.
28. Tsukaguchi H, Sudhaker A, Le TC, Hguyen T, Yao J, Schwimmer JA, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest.* 2002;110:1659-66.
29. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet.* 2006;38:1397-405.
30. Löwik M, Groenen P, Pronk I, Lilien M, Goldschmeding R, Dijkman H, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int.* 2007;72:1198-203.
31. Kim J, Wu H, Green G, Winkler C, Kopp J, Miner J, et al. CD2-Associated protein Haploinsufficiency Is Linked to Glomerular Disease Susceptibility. *Science* 2003;300:1298-300.
32. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTH4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2000;24:251-6.
33. Wats A, Nayak A, Ellis D, Randhawa PS, Finegold DN, Levinson KL, et al. Familial nephrotic syndrome: clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13. *Kidney Int.* 2000;57:875-81.
34. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1653-60.
35. Aucella F, Bisceglia L, De Bonis P, Gigante M, Caridi G, Barbano G, et al. WT1 mutations in nephrotic syndrome revisited. High prevalence in young girls, associations and renal phenotypes. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1393-8.
36. Bongers EM, Huysmans FT, Levtchenko E, de Rooy JW, Blickman JG, Admirall RJ, et al. Genotype-phenotype studies in nailpatella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:935-46.
37. Guery B, Choukroun G, Noel LH, Clavel P, Rotig A, Lebon S, et al. The Spectrum of Systemic Involvement in Adults presenting with Renal Lesions and Mitochondrial tRNA (Leu) Gene Mutation. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2099-108.

Zahvalnica

Autor zahvaljuje Brankici Krsmanović na pomoći u pripremi rukopisa.

## Summary

### HEREDITARY PODOCYTOPATHIES

*Radovan BOGDANOVIĆ*

Institute of Mother and Child Healthcare of Serbia »Dr Vukan Čupić«, Belgrade, Serbia

Podocytes have an elegant and complex structure, forming the final layer of the glomerular filtration barrier. Recent advances identifying genetic disorders have identified the podocyte's key role in regulating proteinuria, both by maintaining the structure of the filtration barrier and via cell signaling. The time of onset of hereditary proteinuric diseases and their course can vary. Some patients present with severe proteinuria and congenital nephrotic syndrome, whereas others have only moderate proteinuria and focal glomerular sclerosis. Regardless of its cause, the disease often progresses to end-stage renal disease. There can be overlap between the diseases: mutations in the same gene can lead to different renal phenotypes. It is important to know that some hereditary podocytopathies respond to treatment whereas the majority does not. For this reason, genetic testing, which is available for some hereditary podocytopathies, should be performed whenever possible.

**Key words:** Podocyte ▪ Glomerular filtration barrier ▪ Proteinuria ▪ Hereditary podocytopathies

**Received:** 28 December 2007

**Accepted:** 9 January 2008