

Derleme

Podositler ve Nefrotik Sendrom İçin Yeni Tedavi Hedefleri

Nazım DENİZLİ¹, Yasemin KIRAC², Murat GÜCÜN³, Recep DEMİRCİ¹, Murat DURANAY¹

¹ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, İSTANBUL

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, ANKARA

³ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Podositler yüksek diferansiyasyon gösteren hücrelerdir. Podositlerin belki de en önemli komponentleri olan slit diyafram ve onunla ilişkili proteinler (mesela; nefrin, podosin, $\alpha\beta$ 1 integrin, alfa-aktinin-4 (ACTN4), adaptör protein CD2AP ve TRCP6) ile ayaklı çıkıntıları altındaki glomerüler bazal membrana bağlayan proteinler (mesela; $\alpha\beta$ 1 integrin, integrin-linked kinaz (ILK) ve tetraspanin CD151) podositlerdeki aktin-hücre iskeleti ile bağ kurarlar ve proteinürinin önlenmesinde kritik rol oynarlar. Genellikle podosit slit diyafram ve aktin-hücre iskeleti üzerinde sergilenen podosit hasarı, glomerüler hastalıkların karakteristik özelliğidir. Proteinüri, sık olarak podosit ayaklı çıkıntılarda silinme ve büzüşmelerle karakterize glomerüde ortaya çıkan sitopatolojik değişikliklerle birlikte. Podosit ilişkili genetik defektler proteinüri ve fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ile sonuçlanırlar. Podosit hasar mekanizmalarının iyi anlaşılması, proteinürinin tedavisinde de yeni gelişmeleri beraberinde getirecektir.

Anahtar Kelimeler: Podosit; slit diyafram; proteinüri; nefrotik sendrom

ABSTRACT

Podocytes and novel therapeutic targets for nephrotic syndrome

The podocytes are highly differentiated cells. Proteins that are associated with the slit diaphragm (for example, nephrin, podocin, α -actinin-4, the adaptor protein CD2AP, and TRPC6), and those that anchor the foot processes to the glomerular basal membrane (GBM) (for example, $\alpha\beta$ 1 integrin, integrin-linked kinase (ILK), and the tetraspanin CD151), are connected to the actin cytoskeleton, which has an important role in the prevention of proteinuria.

Podocyte and slit diaphragm injury is a hallmark of glomerular disease, which is generally displayed by the rearrangement of the podocyte slit diaphragm and the actin cytoskeleton. Proteinuria is often accompanied by a cytopathological change in the glomerulus that is referred to as effacement of the podocyte foot processes. Podocyte-associated genetic defects result in proteinuria and progression to focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Understanding of the mechanisms of the podocyte injury will probably reveal novel therapeutic targets for proteinuria.

Key Words: Podocyte; slit diaphragm; proteinuria; nephrotic syndrome

GİRİŞ

Günümüzde, çok sayıdaki sistemik ve renal hastalığa bağlı olarak gelişen proteinüri ve son dönem böbrek hastalığı tablosunda glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan yapıların önemli katkıları artık çok daha iyi bilinmektedir. Bu bariyer içinde yer alan glomerüler endotelial hücreler, glomerüler bazal membran ve aslında çok özel yapılar olan glomerüler epitelyal hücreler, yani podositler ve podositler arasında yer alan "slit diyafram" oldukça mükemmellik gösteren bir ünite oluştururlar.

Podositler glomerüler kapillerlerin dış yüzeyini kaplayan ve temelde glomerüler filtrasyon bariyerinin belki de en önemli komponenti olan hücrelerdir. Kenetlenerek birbiri içine geçmiş parmakları

andıran "ayaklı çıkıntılar" ile oldukça özelleşmiş bir görünüm sergilerler. Gerek sonradan gelişen "kazanılmış proteinüriler"de ve gerekse konjenital nefrotik sendromlularda ayaklı çıkıntılarda dikkati çeken büzüşme ve silinmeler bu yapıların glomerüler bariyerde oldukça önemli fonksiyona sahip olduklarının göstergesidir¹⁻³.

Öte yandan, ayaklı çıkıntıları yani "foot processes"leri birbirine bağlayan yapılar olan slit diyaframların, glomerüler kapiller duvar fonksiyonlarına olan katkıları son derece önemli bulunmuştur^{1,4}. Bu yapılardaki genetik defektler de konjenital glomerülopatilerle sonuçlanabilir.

Bu yazı ile biz; yeni gelişmeler ışığında podositlerin proteinürinin gelişimindeki yerini, glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısı ve fonksiyonlarına olan katkılarını ve bu bilimsel gerçekler ışığında nefrotik sendrom tedavisinde yeni ufukların neler olabileceğini ortaya koymayı amaçladık.

Yazışma adresi :

Dr. Nazım DENİZLİ
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği,
İstanbul
e-mail:nazimdenizli@hotmail.com
Yazının geldiği tarih : 28.07.2011
Yayına kabul tarihi : 04.11.2011

Glomerüler Epitelyal Hücreler (Podositler)

Glomerüler visseral epitelyal hücreler yani podositler oldukça yüksek diferansiyasyon gösteren hücrelerdir. Gerek proteinüri ve gerekse nefrotik sendrom gelişiminde podositlerin rolü son derece önemlidir. Gerçekten de proteinürik hastaların en tipik özelliğinin podosit ayakları çıkıntılarında silinme ve büzüşmeler olduğu bugün artık çok daha iyi biliniyor.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, podositlerin, aslında birer protein olan transmembran hücre reseptörleri ($\alpha 3\beta 1$ integrin, alfa-aktinin-4 (ACTN4), integrin-linked kinaz (ILK) ve tetraspanin CD151 gibi) vasıtasıyla altta uzanan glomerüler bazal membrana yapıştıklarını ortaya koymuştur⁵. İşte bu yapılarda gelişen farklı anormallikler podosit ayakları çıkıntılarında gerek morfolojik ve gerekse fonksiyonel değişikliklere ve sonuçta proteinüriye sebep olmaktadır⁶.

Podosit ayakları çıkıntılarında yer alan podokalsin anyonik bir proteindir ve negatif elektrik yüklü bir yüzeyin oluşmasını sağlar. Bu ayakları çıkıntılarının birbirine yapışmamasının muhtemel sebebi bu proteinlerdir. Gerçekten de podokalsin eksikliği bulunan farelerde yapışıklıklar belirgindir ve glomerüler filtrasyon durmuş ve bu fareler anüritiktir^{6,7}.

Slit diyafram

Filtrasyon bariyerinin son ayağını oluşturan slit diyafram, podositlerin ayakları çıkıntılarını yani "foot processes"leri birbirine bağlayan yapılardır. Glomerüler kapiller duvarı oluşturan temel bariyerin de işte bu yapılar olduğu gösterilmiştir. Podosit ayakları çıkıntıları arasında yer alan, slit diyafram birbirleri ile etkileşen proteinlerin oluşturduğu karmaşık bir yapıdır. Bu karmaşık yapının bütünlüğünün korunması normal podosit fonksiyonu için gereklidir. Slit diyaframın önemini gösteren ilk çalışma 1988 yılında Orikasa ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar anti-slit diyafram antikorları kullanarak ratlarda masif proteinüri geliştirmişlerdir⁸.

Ayakları çıkıntılar arasında yer alan son derece özelleşmiş bu yapılar podositleri birbirine bağlamakla kalmaz, boyutlarına göre molekül geçişini de belirlerler. Slit diyaframlar, bu özelliklerini Tablo 1'de de görüleceği gibi, Nefrin, NEPH1-3, podosin, Fat 1, VE-kaderin ve P-kaderin gibi çok sayıdaki membran proteini tarafından oluşturulan bir kompleks yapı ile kazanırlar⁹. Spesifik özellikleri bulunan bu proteinlerin böbrek fonksiyonlarının normal olarak yürütülmesinde oldukça farklı ve önemli roller üstlendikleri gösterilmiştir. Bu proteinlerden ilk keşfedileni nefrindir ve nefrin gen mutasyonunun Fin tipi konjenital nefrotik sendroma yol açtığı gösterilmiştir³.

Tablo 1. Slit Diyaframı Oluşturan Protein Yapılar

Nefrin
NEPH1
podocin
Fat1
ACTN4
Adaptor protein NCK
CD2AP
"Transient receptor potential cation channel 6" (TRPC 6)
"Tight junction proteinler" (junctional adhesion molecule A, occludin ve cingulin)

Slit Diyafram ve Aktin

Podosit ayakları çıkıntıları, aktin demetlerinden oluşan bir iskelete sahiptir ve liflerden oluşan bu yapılar adeta bir omurga görevi görür. Aktin filamentleri, gerek podositlere ve gerekse bu ayakları çıkıntılara şekil verir ve bunların esnekliğini ve hareketini sağlar. Bu yapılar, gerek bazal membrana ve gerekse slit diyaframa farklı ve fazla sayıdaki adaptör proteinlerle tutunurlar.

Rho GDIa, podokaliksin, FAT1, Nck1/2 ve sinaptopodin gibi proteinler podositlerdeki aktin demetlerinin oluşturduğu hücre iskeletini düzenleyen proteinlerdir ve glomerüler filtrasyon bariyeri açısından kritik öneme sahiptirler¹⁰.

Yine aktinle, slit diyafram arasında proteinlerden oluşan bir bağlantı zinciri bulunur.

Podositlerde yer alan aktin demetlerinin oluşturduğu hücre iskeletinin normal yapısının sürdürülmesi, glomerülün seçici geçirgenliği için kritik öneme sahiptir. Bu yapılardaki mutasyonlar farklı klinik tablolara neden olabilir¹¹.

Nefrin

Nefrin, aslında bir immünglobulindir ve yukarıda da belirtildiği gibi slit diyaframın önemli bir komponentidir. Bir adezyon molekülü olarak değerlendirilir ve slit diyaframın filtrasyon bariyeri niteliğini fiziksel olarak temelde bu moleküller sağlar. Slit diyaframın plazmayla temas eden dış yüzeyinde lokalizedir.

Slit diyaframın yapısı açısından anahtar komponent nefrindir. Nefrin, transmembran uyarı gönderen bir moleküldür. Fosfatidilinositol-3 kinaz yoluyla protein kinaz B (PKB)'yi aktive eder¹². İlk defa 2006 yılında Jones ve ark., nefrinin Nck adaptör proteinleri ile etkileşim gösterdiğini ve bu etkileşimin hücre iskeletini oluşturan aktin mikrofamentlerinin yeniden yapılanmasını sağladığını göstermişlerdir¹³.

Nefrin gen mutasyonları aktinin oluşturduğu hücre iskeletinde parçalanmalara ve şiddetli glomerüler hastalıklara yol açar. Nefrin gen ekspresyonunun düşük yoğunlukta olması, mutasyon olmasa da podosit hasarı ile sonuçlanabilir. Klinik olarak minimal değişiklikli nefrotik sendrom tablosu ortaya çıkar.

Podosin

Podosin glomerüler slit diyaframın temel komponentlerinden birisidir. Slit diyaframın diğer proteinleri ile birlikte podosit ayakları çıkıntılarının iskeletini oluştururlar. NPHS2 geni tarafından kodlandığının ortaya çıkmasından sonra çeşitli hastalıklardaki önemi daha fazla tartışılır olmuştur^{14,15}.

Podosin, tamamlayıcı bir membran proteinidir. Nefrin ile birlikte hücre membranının bütünlüğünü korurlar. Sadece normal glomerüler yapı için değil aynı zamanda glomerül, podosit ve slit diyafram fonksiyonları içinde kritik öneme sahiptirler^{16,17}.

Podosindeki genetik mutasyonların steroide dirençli nefrotik sendroma yol açtığı uzun süredir biliniyor. İlk defa 1995 yılında Fuchshuber ve ark. 1. kromozom üzerinde steroide dirençli nefrotik sendrom için bir loküs tespit ettiler¹⁸.

Daha sonra aynı araştırmacılar bunun NPHS2 geni olduğunu ve podosin diye adlandırılan yeni keşfedilmiş bir transmembran proteinini kodladığını ortaya koydular.

Slit diyafram üzerinde lokalize podosin, nefrin ile sürekli bir etkileşim içindedir ve bu proteindeki mutasyon Fin tipi konjenital nefrotik sendroma yol açar¹⁹.

"Transient receptor potential cation channel 6" (TRPC 6)

"Geçici reseptör potansiyel katyon kanalları" diye de adlandırabileceğimiz bu proteinler farklı fonksiyonlara sahiptirler. Hücrenin büyümesi, iyon dengesinin korunması, mekanik duyarlılık ve hücre içine kalsiyum girişi gibi biyolojik pek çok fonksiyondan sorumludurlar. Çok sayıdaki bu iyon kanalları ve taşıyıcılar böbrekte elektrolitlerin filtrasyon, sekresyon ve resorpsiyonunda önemli bir rol üstlenirler. TRPC 6 bunlardan birisidir ve podosit membranında lokalize kalsiyum kanalıdır.

Hücre içi kalsiyum iyon dengesini düzenler. Son yıllarda keşfedilen bu molekül nefrin, podosin ve CD2AP gibi slit diyaframın diğer proteinleri arasındaki ilişkiler açısından kritik öneme sahiptir.

Yine podosit içine kalsiyum girişini artırarak podosit apoptozisini uyardıkları da gösterilmiştir²⁰.

Kısa bağlantı proteinleri "Tight junction proteinler"

Ayaklı çıkıntılar arasında yer alan slit diyaframların hücrelere olan bağlantılarını da bazı proteinler sağlamaktadır. Kısa bağlantı proteinleri yani "Tight Junction Proteins" diye adlandırılan bu moleküller içinde "bağlantı adezyon molekül A", "okludin", "klaudinler" ve "singulin" yer alır. Bu yapıların önemine dair ilk veriler puromisin aminonükleozid (PAN) ile oluşturulan deneysel rat nefrotik glomerüllerde ortaya konmuştur. Slit diyaframı oluşturan proteinlerde azalma olurken bu kısa bağlantı proteinlerde artış dikkati çekmiştir²¹.

Yakın zamana kadar temelde slit diyaframın temel proteini olarak bilinen nefrin' in yürüttüğü sanılan önemli fonksiyonların koordinasyonundan aslında bu proteinlerin sorumlu olduğuna dair çalışmalar vardır. Bu fonksiyonlar arasında hücre polaritesi, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ve parasellüler permeabilite sayılabilir²².

Hasara karşı podositler nasıl cevap veriyor?

İnsan organizmasında hasara uğrayan ya da ölü epitelyal hücrelerin progenitör hücrelerce (stem cell) yenilendiği bilinmektedir. Aynı durum böbrekler için de geçerlidir. Gerçekten de kemik iliği kaynaklı stem cell'lerin ve özellikle CD24⁺ ile CD133⁺ alt hücre tiplerinin hasara uğramış renal epitel rejenerasyonunda etkin olabildiği gösterilmiştir²³.

Podosit kaybı ile birlikte gelişen global glomerülosklerozis son dönem böbrek yetmezliğinin tipik renal histopatolojik bulgusudur. Podositler yüksek diferansiyasyon gösteren, bölünmeyen hücreler olsa da Bowman kapsülü içindeki stem cell'lerin bazen bu kayıpları karşıladığına dair veriler vardır^{24,25}. Bowman kapsülünün üriner polünde yerleşik glomerüler epitelyal stem cell'ler ve özellikle de CD24 ve CD33 hücrelerin podosit ve proksimal tübüler hücrelere farklılaştıkları, ancak rejenerasyon potansiyellerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir²⁶.

Hasar sonrası parietal epitelyal hücreler; migrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyona uğrayarak kayıp podositlerin yerini almaktadırlar. Bu progenitör hücrelerin biyolojisi ve hasarın tamirindeki mekanizmalarla ilgili bilgi ve deneyimlerimiz arttıkça gerek akut ve gerekse kronik böbrek hastalıklarının tedavisinde daha etkin bir şekilde kullanıma girecekleri açıktır²⁷.

İlginç olan ise bu hücrelerdeki aşırı proliferatif cevabın kresentik ya da kollapsing glomerülopati gibi yeni lezyonların başlamasına yol açmasıdır²⁸.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim ve Podositler

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) ve anjiyotensin II (Ang II) tip 1-reseptör blokerleri (ARB) ile tedavi; kan basıncını ve glomerüler filtrasyon basıncını düşürmenin yanında lokal renin-anjiyotensin sisteme etkileri yoluyla podositler üzerinden anti-proteinürik ve renoprotektif etkilerini gösterirler. Renin-anjiyotensin sistem inhibisyonunun nefrin ekspresyonu üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir²⁹.

Aşırı proteinüri bulunan Tip II diyabetik rat modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda jukstamedüller glomerüler podosit hasarının yüzeyel glomerüllerdeki podosit hasarından daha ağır seyrettiği bilgisi ilginç bulunmuştur. Yine aşırı proteinüri bulunan hastalarda ARB'lerle tedavi sonucu jukstamedüller glomerüler podosit hasarının etkilenmediği, aksine hasarlı yüzeyel glomerüllerdeki podositlerde ise belirgin iyileşme görüldüğü bildirildi.

rılmıştır. ARB'lerle tedavi sonunda nefritik düzeydeki albüminürinin gerilemesinin yüzeyel glomerüllerdeki podosit hasarındaki düzelme ile birlikte seyrettiği bilgisi de bu verileri desteklemektedir³⁰.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu spontan glomerüler hasar için bir model olan Munich Wistar Frömter (MWF) ratlarda glomerüler tamirati indüklemektedir. Bu olumlu etki glomerüler hasar var ve ileri seviyede de olsa gerçekleşir. Bu tablonun göstergesi podosit sayısının artmasıdır³¹.

Tablo 2. Podositlerdeki Büzüşme ve Silinme Gibi Hasarların Nedenleri

Slit diyafram proteinleri	Nefrin
	Podocin
	FAT-1
	CD2AP
	Neph1
Anormal podosit-GBM etkileşimi	İntegrinler
	İntegrin-bağılı kinaz
	SPARC
Aktin hücre iskeletinde yeniden yapılanma	Rho GTPaz
	α -Aktinin-4
	Sinaptopodin
	CDK5
Negatif yük özelliğinde bozulma	Podokaliksin

Vasküler endotelyal büyüme faktörü ve Podositler

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), büyüme faktörleri ailesinin birer üyesidir ve VEGF reseptörleri (VEGFR) yoluyla etkisini gösterir.

VEGF'ler içinde en yaygın bulunanı olması sebebiyle VEGF dendiğinde ilk akla gelen VEGF-A'dır. VEGF podosit kaynaklıdır ve gerek glomerüler endotelyal hücrelerin ve gerekse fenestraların gelişiminde ve fonksiyonlarını düzenli sürdürmelerinde son derece önemli bir rol üstlenirler³².

VEGF ekspresyonu glomerüler podositlerde oldukça yaygındır. Bu alanda yapılan üretimin nasıl düzenlendiği ise bilinmemektedir. Glomerüler bazal membran matriksi ile podosit etkileşiminin bu ekspresyonu düzenlediği ileri sürülmüştür³³.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), normalde embriyonik yeni damar gelişimini sağlayan önemli bir moleküldür. VEGF, ayrıca hasar sonrası yeni kan damarı ve kollateral oluşumunda da etkilidir. Aşırı üretimi söz konusu olduğunda solid kanserlerin yayılımı ve metastazlar artabilir.

Yine retinanın proliferatif vasküler komplikasyonlarında olduğu gibi damar oluşumlarına zemin hazırlayabilir. Anjiogenezis, VEGF reseptörlerinin blokajı ile engellenebilir. VEGF'yi inhibe eden ajanların (bevacizumab gibi) bazı tümörlerin tedavisinde kullanılmasıdaki temel dayanak budur³⁴⁻³⁶. VEGF inhibisyonu sonrasında şiddetli glomerüler

hasar ve buna bağlı proteinüri gelişebildiği gösterilmiştir. Bevacizumab, sunitinib, sorafenib, axitinib ya da pazopanib gibi VEGF inhibitörleri genelde hafif-orta düzeyde proteinüri, ancak %5 kadar da ağır proteinüriye neden olabilmektedir³⁷.

Podosit ilişkili glomerüler hastalıklar

Nefrotik sendromda idrara makromoleküllerin geçişi, oldukça gelişmiş ve son derece özelleşmiş glomerüler kapiller bariyer fonksiyonlarının bozulmuş olduğu anlamına gelir. Glomerüler kapiller duvardaki bu patolojik değişiklikler oldukça farklı tablolarla ortaya çıkabilir. Endotelyal hücrelerin bütünlüğünün bozulması ve fenestrasyonların kaybı, glomerüler bazal membranda diffüz ya da fokal kalınlaşma ve yine podosit ayakları çıkıntılarında silinme ve büzüşmeler temel değişiklikler olarak söylenebilir. Genetik hastalıklarda yukarıda kabaca anlatılan yapılarıdaki mutasyonlara bağlı defektler tabloyu açıklar görünse de, kazanılmış olanlardan sorumlu mekanizma soru işaretleri taşımaktadır. Mesela, slit diyaframdaki parçalanma ve bozulmaya dolaşımdaki bazı mediyatörlerin sebep olduğu ileri sürülmektedir. Fibroblast-spesifik protein-1 (FSP1) ile alfa ve beta-distroglikan bu mediyatörlere örnektir. Fibrozis ile yakın birliktelik gösteren artmış (FSP1)'in kollapsing FSGS'de agresif bir seyrin göstergesi olduğu da gösterilmiştir³⁸. Alfa ve beta-distroglikan glomerüler bazal membrana podositlerin aktin hücre iskelet sistemi ile bağlanmasını sağlarlar. Alfa ve beta-distroglikan, FSGS'de değişmezken, minimal değişiklik hastalığında azalmıştır. Böylece distroglikan'da azalma minimal değişiklik hastalığı teşhisini destekler ve FSGS ve minimal değişiklik hastalığı (MCD) ayırımında kullanılabilir³⁹.

Steroide dirençli nefrotik sendromlar

Steroide dirençli nefrotik sendromlar, histopatolojik olarak çoğunlukla fokal segmental glomerulosklerosis (FSGS) şeklinde kendini gösterirler. Böbrek nakli sonrasında da %30 civarında nüks görüldüğünden ayrıca önem taşırlar. Bazı mutatif genlerin podositler üzerindeki artmış ekspresyonları farklı formlarda ve steroide dirençli nefrotik sendrom ile sonuçlanabilir. Bu genler arasında NPHS1, NPHS2, LAMB2, CD2AP, PLCE1, ACTN4, TRPC6 ve INF2 en iyi bilinenleridir⁴⁰.

NPHS1 (nefrin) geninde resesif mutasyon konjenital nefrotik sendrom Tip I, NPHS2 (podocin) geninde mutasyon ise konjenital nefrotik sendrom Tip II olarak bilinir ve ilk tanımlananlarıdır. NPHS1, NPHS2, LAMB2 (laminin- β 2) ve PLCE1 (fosfolipaz C epsilon 1)'de olduğu gibi farklı genlerdeki mutasyonlar çoğunlukla çocukluk çağında; aktinin- α 4 (ACTN4), TRPC6 gibi dominant genlerdeki mutasyonlar ise yetişkinlerde görülen steroide dirençli nefrotik sendromlara yol açarlar^{41,42}.

Tablo 3. Podositlerle ilişkili Genetik Hastalıklar⁹

Glomerüler Hastalık	Gen ve Loküs	Protein	
Konjenital nefrotik sendrom Tip I	NPHS1 (19q13.1)	Nefrin	(Fin Tipi)
Konjenital nefrotik sendrom Tip II	NPHS2 (1q25-q31)		
Familiyal nefrotik sendrom tip 3	PLCE1 (10q23)		
Frasier sendromu ve Danys-Drash sendromu	WT1 (11p13)		Denys-Drash sendromu
Schimke immüno-osöz displazi	SMARCAL1 (2q35)		
CD2AP'de mutasyona bağlı nefrotik sendrom	CD2AP (6p12.3)		
Aktinin-4'deki mutasyona bağlı nefrotik sendrom	ACTN4 (19q13)	α -Aktinin-4	
Epstein-Fechtner sendromu	MYH9 (22q12.3)	NMMHC-A	
TRPC6'deki mutasyona bağlı nefrotik sendrom	TRPC6 (11q21-22)	TRPC6	

Podosit ilişkili genetik defektlere bağlı glomerüler hastalıklar

Konjenital nefrotik sendrom Tip I

Podosit ilişkili genetik defektlerden belki de en iyi bilineni budur. İmmünglobulin grubundan bir transmembran protein olan nefrini kodlayan NPHS1 genindeki mutasyon sonucu oluşur. Otozomal resesif konjenital nefrotik sendrom Tip I olarak adlandırılır. Fin Tipi nefrotik sendrom diye de isimlendirilir⁴³.

Konjenital nefrotik sendrom Tip II

Bilindiği gibi podosin, slit diyaframın yapısında yer alır ve bu yapıların podosit ayakları çıkıntılarının iç iskeletine tutunmalarını sağlar. İşte bu proteini kodlayan NPHS2 genindeki mutasyonlar steroide dirençli nefrotik sendrom diye de adlandırılan konjenital nefrotik sendrom Tip II ile sonuçlanabilir. Erken çocukluk döneminde proteinüri ve ardından FSGS ile seyredebilir. Bazı varyantlarında juvenil dönemde ve hatta yetişkin dönemde steroide dirençli nefrotik sendrom tablosu ile karşımıza çıkabilir.

Familiyal nefrotik sendrom tip 3

Fosfolipaz C epsilon 1 (PL Cε 1) proteinini kodlayan PLCE1 genindeki mutasyonlar erken dönemde başlayan proteinüri ve FSGS tablosu ile sonuçlanabilir. Diffüz mezangial sklerozis tipik histopatolojik tablo olarak söylenebilir. Son yayınlarla dünyada 68 aile ve 139 hasta bildirilmiştir⁴⁴.

Frasier sendromu ve Denys-Drash sendromu

Kromozom 11p13 üzerinde lokalize olan Wilms' tümör süpresör geni (WT1) podosit ve glomerüler gelişim açısından önemlidir. Bu gen böbrek ve genitalerin embriyonik gelişiminde kritik rolü olan transkriptör faktör WT1'i kodlar. Sporadik Wilms' tümörü ile birlikte görülmesi tipik özelliğidir⁴⁵. Tabloya gonadal disfonksiyon, diffüz mezangial sklerozis ya da FSGS eşlik eder.

CD2AP'de mutasyona bağlı nefrotik sendrom

CD2-ilşkili protein (CD2AP) ilk defa T lenfositlerinde tanımlanmıştır. Böbreklerde özellikle podositlerde ekspresse olmaktadır. CD2AP'nin olmadığı sıçanlarda mezangial hücre hiperplazisi ve ekstrasellüler matriks depozisyonu dikkati çeker⁴⁶.

CD2AP, CD2 adaptör proteini kodlamaktadır. CD2AP defektleri ile glomerüler hastalık ilişkisi hayvanlarda çok iyi bilinmekle birlikte bu ilişkinin insanlardaki detayları net değildir. Öte yandan aşırı proteinürinin CD2AP'yi baskılayarak podosit apoptozisini uyardığı ve podosit hücre iskeletinde parçalanmalara sebep olarak podositlerdeki hasarı artırdığı da gösterilmiştir⁴⁷.

TRPC6'daki mutasyonlara bağlı nefrotik sendrom

Son yıllarda "transient receptor potential (TRP) iyon kanalları" ailesinde ortaya çıkan mutasyonlarla ilişkili böbrek hastalıkları yayınlanmıştır⁴⁸. Bu ailenin önemli bir üyesi olan TRPC6'daki mutasyonlar FSGS'de olduğu gibi progressif böbrek yetmezliği ve idrarla protein kaybına neden olurlar. Gerçekten de günümüzde nonselektif katyon kanallarından TRPC 6'daki mutasyonların, fokal ve segmental glomerülosklerozis ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir⁴⁹.

Bu bulgular TRPC6'nın slit diyafram fonksiyonları açısından önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. TRPC6'daki mutasyon sonucunda oluşan fonksiyon kaybı; sekonder hipokalsemi ile birlikte hipomagnezemiye sebep olmaktadır^{50,51}.

Bu durum da göstermektedir ki TRPC6 böbrekte transsellüler magnezyum transportu açısından kritik öneme sahiptir. Bu bilgiler bazı FSGS ve sekonder hipokalsemi ile birlikte olan hipomagnezemi vakalarının patogenezinin anlaşılmasını ve tedavisinde yeni ufukların doğmasını sağlayabilir²⁰.

Schimke immüno-osöz displazi

Gelişme geriliği, FSGS (steroide dirençli nefrotik sendrom), immün yetmezlik ve ciddi serebro vasküler komplikasyonlarla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. SMARCAL1 (2q35) gen mutasyonu sonucu oluşan bu tabloda orantısız bir kısa boy vardır. Kısa bir boyun ve gövde, lomber lordoz ve çıkık bir karın dikkati çeker. Yassı ve çökük burun, gövdede, boyun, kol ve bacaklarda hiperpigmente maküller, T hücre yetmezliği, C4 ve C8 azalmış ancak C4/C8 oranı değişmemiştir.

Antropometrik ölçümlerle değerlendirilerek şüphe duyulan bir hastada mutasyonun gösterilmesi gereksiz immünsupresif tedavileri önleyecektir⁵².

Epstein ve Fechtner sendromu

Epstein sendromu ve Fechtner sendromlarının her ikisi de kromozom 22q12.3. üzerindeki MYH9 geni tarafından kodlanan adale dışı miyozin-ağır zincir IIA'daki mutasyon ile ilişkilidir⁵³. Tipik böbrek hastalığı podosit hasarının ön planda olduğu FSGS'dir. Dev fakat sayıca az trombositler dikkat çekici bir bulgudur. Ailenin diğer fertlerinde de steroid tedavisine cevap vermeyen trombositopeni görülebilir. Yine aile içinde kanama (çürükler şeklinde ciltte morluklar ve menoraji gibi) katarakt, yoğun saç dökülmesi ve böbrek hastalığı bulunması bu sendromu düşündürmelidir.

ACTN4 mutasyonu ve nefrotik sendrom

Kromozom 19q13 üzerinde lokalize ACTN4 genindeki mutasyonlar otozomal dominant FSGS ile sonuçlanır. Bu gen mutasyonu sonucu oluşan nefrotik sendromlu 30'un üzerinde aile tanımlanmıştır⁵⁴. Genellikle 2. dekatta proteinüri dikkati çeker, 50'li yaşlarda ise son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır⁵⁵.

Glukokortikoidler ve Podosit

Glukokortikoidlerin podositler üzerinde yerleşik glukokortikoid reseptörleri yoluyla nefrotik sendromda etkili olduğuna dair görüşler bulunmaktadır⁵⁶. Gerçekten de steroid tedavisi ile remisyon sırasında slit diyaframın yapısı düzeltilmektedir. Bu etkinin hangi basamaklardan geçtiği tartışmalı olmakla birlikte VEGF'nin rolü üzerinde durulmaktadır. Normal bir glomerülde VEGF büyük oranda podositler üzerinde ekspresedir. İlgi çekici olarak minimal değişiklik nefropatisinde bu ekspresyonun arttığı deksametazon tedavisiyle ise düzeldiği gösterilmiştir^{57,58}. VEGF'nin vaskülogenezis ve angiogenesis ile damar geçirgenliği ve vazodilatasyon üzerinde önemli rol oynadığı biliniyor. Öte yandan yine VEGF'nin podositlerden interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) üretimini sağladığı gösterilmiştir⁵⁹.

Kalsinörin İnhibitörleri ve Podosit

Siklosporin tedavisinde hedef yapının podositlerdeki aktin-hücre iskeleti olduğu ve buradaki fibiler yapıyı düzenleyen "sinaptopodin" adlı protein üzerinden bu etkiyi gösterdiği ileri sürülmüştür⁶⁰. Benzer etki FK506 için de geçerlidir.

Vasküler permeabilite faktörü/vasküler endotelial büyüme faktörü (VPF/VEGF-A) glomerüler

podositlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu üretimin nasıl düzenlendiği ise bilinmemektedir.

Glomerüler bazal membran matriksi ile podosit etkileşiminin bu ekspresyonu düzenlediği ileri sürülmüştür⁶¹. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-A) angiogenezi ve vasküler geçirgenliği düzenleyen en temel faktördür³². Öte yandan aktif T lenfositlerinden salınan çeşitli lenfokinlerin glomerüler permeabiliteyi değiştirdikleri gösterilmiştir. "Vascular Permeability Factor (VPF)" bu lenfokinlerden biridir. Siklosporinin ise bu faktörü suprese ettiği gösterilmiştir. Yine lenfositlerden salınan IL-2, IL-4 ve interferon-γ'nın glomerüler permeabilite üzerine değiştirici etkilerini ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır^{62,63}.

mTOR inhibitörleri ve podosit

"Mammalian Target Of Rapamycin" ibaresinde kelimelerin ilk harflerinden adını alan mTOR inhibitörleri de kalsinörin inhibitörleri gibi podositlerdeki aktin-hücre iskeletinin stabilizasyonunu sağlayarak tedavide etkili olabilirler⁶⁴. Yine rapamisin, sirolimus ve everolimusun VEGF sentezini baskılayarak ta nefrotik sendrom tedavisinde yer alabilirler⁶⁵.

Sonuç: Günümüzde; tıpta ve bu arada nefroloji alanındaki onca gelişmeye rağmen proteinürik böbrek hastalıklarından pek çoğu maalesef son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Sistemik verilen ilaçların yan etkilerinin fazlalığına karşılık tedavide yarar sağlayıp sağlayamayacağının bilinmemesi ayrı ve önemli bir problem olarak kalmaktadır^{23,66}. Çoğu glomerülopatide lezyon podositlerdedir. Podositlerin yapı ve fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması tedavide hedefe yönelik yaklaşımları da beraberinde getirmiştir. Olması gerekenler podositlerdeki hasar noktalarının tamir mekanizmalarıdır^{67,68}. Podosit slit diyafram ve aktin hücre iskeleti arasında gerçekleşen bu lezyonlarda glomerüler ultrafiltrasyonda da düzenleyici rol oynayan kalsiyuma geçirgen TRPC6 kanallarının önemi unutulmamalıdır^{69,70}.

Sonuç olarak anti-inflamatuvar ve immünsupresif etkileri ile halen kullanılan ilaçlar, genel podosit biyolojisini düzeltmede ve glomerüler hasarın tamirinde sınırlı etkiye sahiptir. O halde direkt olarak podosit komponentlerine yönelik tedavilerin belirlenmesi son derece önemlidir.

REFERANSLAR

1. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 2006;354(13):1387-401.
2. Oh J, Reiser J, Mundel P. Dynamic (re)organization of the podocyte actin cytoskeleton in the nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004;19(2):130-7.
3. Kestilä 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(4): 575-82.
4. Cohen CD, Klingenhoff A, Boucherot A, Nitsche A, Henger A, Brunner B, et al. Comparative promoter analysis allows de novo identification of specialized cell junction-associated proteins. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(15):5682-7.

5. Schlöndorff J, Del Camino D, Carrasquillo R, Lacey V, Pollak MR. TRPC6 mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis cause constitutive activation of NFAT-dependent transcription. Am J Physiol Cell Physiol 2009;296(3):C 558-69.
6. 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 (5729):1801-4.
7. 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(7):739-44.

8. Orikasa M, Matsui K, Oite T, Shimizu F. Massive proteinuria induced in rats by a single intravenous injection of a monoclonal antibody. *J Immunol* 1988;141(3):807-14.
9. Chiang CK, Inagi R. Glomerular diseases: genetic causes and future therapeutics. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(9):539-54.
10. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010;77(7):571-80.
11. Schlondorff J. Nephron AKTs on actin: The slit diaphragm-actin cytoskeleton signaling network expands. *Kidney Int* 2008;73(5):524-6.
12. Huber TB, Hartleben B, Kim J, Schmidts M, Schermer B, Keil A, et al. Nephron and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling. *Mol Cell Biol* 2003;23(14): 4917-28.
13. Jones N, Blasutig IM, Eremina V, Ruston JM, Blatt F, Li H, et al. Nck adaptor proteins link nephrin to the actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature* 2006;440(7085):818-23.
14. Fuchshuber A, Jean G, Gribouval O, Gubler MC, Broyer M, Beckmann JS, et al. Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995;4(11):2155-8.
15. 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(4):349-54.
16. Fuchshuber A, Naudet P, Gribouval O, Jean G, Gubler MC, Broyer M, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996;10(2):135-8.
17. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001;108(11):1621-9.
18. Philippe A, Weber S, Esquivel EL, Houbron C, Hamard G, Ratelade J, et al. A missense mutation in podocin leads to early and severe renal disease in mice. *Kidney Int* 2008;73(9):1038-47.
19. Mollet G, Ratelade J, Boyer O, Muda AO, Morisset L, Lavin TA, et al. Podocin inactivation in mature kidneys causes focal segmental glomerulosclerosis and nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20 (10):2181-9.
20. Zhang H, Ding J, Fan Q, Liu S. TRPC6 up-regulation in Ang II-induced podocyte apoptosis might result from ERK activation and NF-kappaB translocation. *Exp Biol Med* (Maywood) 2009;234(9):1029-36.
21. Martini S, Kretzler M. How to build a tight but permeable glomerular junction. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(7):1420-1.
22. Zhao L, Yaoita E, Nameta M, Zhang Y, Cuellar LM, Fujinaka H, et al. Claudin-6 localized in tight junctions of rat podocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(6):R 1856-62.
23. Romagnani P, Kalluri R. Possible mechanisms of kidney repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2009;2(1):3. 1-10.
24. Romagnani P. Toward the identification of a "renopietic system"? *Stem Cells* 2009;27(9):2247-53.
25. Lazzeri E, Crescioli C, Ronconi E, Mazzinghi B, Sagrinati C, Netti GS, et al. Regenerative potential of embryonic renal multipotent progenitors in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(12):3128 -8.
26. Lasagni L, Romagnani P. Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(10):1612-9.
27. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, Lazzeri E, Mazzinghi B, Ballerini L, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):322-2.
28. Suzuki T, Matsusaka T, Nakayama M, Asano T, Watanabe T, Ichikawa I, et al. Genetic podocyte lineage reveals progressive podocytopathy with parietal cell hyperplasia in a murine model of cellular/ collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2009;174(5): 1675-82.
29. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005;54(6):1626-34.
30. Ihara G, Kiyomoto H, Kobori H, Nagai Y, Ohashi N, Hitomi H, et al. Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt albuminuria: effect of angiotensin II blockade. *J Hypertens* 2010; 28(11):2289-98.
31. Macconi D, Sangalli F, Bonomelli M, Conti S, Condorelli L, Gagliardini E, et al. Podocyte repopulation contributes to regression of glomerular injury induced by ACE inhibition. *Am J Pathol* 2009;174(3):797-807.
32. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF-a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007;106(2):32-3.
33. Datta K, Li J, Karumanchi SA, Wang E, Rondeau E, Mukhopadhyay D. Regulation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF-A) expression in podocytes. *Kidney Int* 2004;66(4): 1471-8.
34. Ather MH, Masood N, Siddiqui T. Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Urol J* 2010;7 (1):1-9.
35. Nagasawa T, Naito T, Matsushita S, Sato H, Katome T, Shiota H. Efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for short-term treatment of diabetic macular edema. *J Med Invest* 2009;56(3-4):111- 5.
36. Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition 2010;28(2):2.
37. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46(2):439-48.
38. Nishitani Y, Iwano M, Yamaguchi Y, Harada K, Nakatani K, Akai Y, et al. Fibroblast-specific protein 1 is a prognostic marker for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68(3):1078-85.
39. Giannico G, Yang H, Neilson EG, Fogo AB. Dystroglycan in the diagnosis of FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(11):1747-53.
40. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1621-32.
41. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Mucha B, Hoskins BE, et al. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders. *Kidney Int* 2006;70(6): 1008-12.
42. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nürnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006;38(12): 1397-405.
43. Khoshnoodi J, Sigmundsson K, Ofverstedt LG, Skoglund U, Obrink B, Wartiovaara J, Tryggvason K. Nephrin promotes cell-cell adhesion through homophilic interactions. *Am J Pathol* 2003;163(6):2337-46.
44. Boyer O, Benoit G, Gribouval O, Nevo F, Pawtowski A, Bilge I, et al. Mutational analysis of the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):445-452.
45. Morrison AA, Viney RL, Saleem MA, Ladomery MR. New insights into the function of the Wilms tumor suppressor gene WT1 in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(1): F12-F7.
46. He FF, Zhang C, Chen S, Deng BQ, Wang H, Shao N, et al. Role of CD2-associated protein in albumin overload-induced apoptosis in podocytes. *Cell Biol Int* 2011;35(8):827-34.
47. Yoshida S, Nagase M, Shibata S, Fujita T. Podocyte injury induced by albumin overload in vivo and in vitro: involvement of TGF-beta and p38 MAPK. *Nephron Exp Nephrol* 2008;108(3):57-68.
48. El Hindi S, Reiser J. TRPC channel modulation in podocytes-inching toward novel treatments for glomerular disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26(7):1057-64.
49. Dryer SE, Reiser J. TRPC6 channels and their binding partners in podocytes: role in glomerular filtration and pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(4):F689-701.
50. Möller CC, Flesche J, Reiser J. Sensitizing the Slit Diaphragm with TRPC6 ion channels. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):950-3.
51. Woudenberg-Vrenken TE, Bindels RJ, Hoenderop JG. The role of transient receptor potential channels in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(8):441-9.
52. Zivicnjak M, Franke D, Zenker M, Hoyer J, Lücke T, Pape L, et al. SMARCA1 mutations: a cause of prepubertal idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 2009;65(5):564-68.
53. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, et al. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010;78(2):207-14.
54. Benoit G, Machuca E, Nevo F, Gribouval O, Lepage D, Antignac C. Analysis of recessive CD2AP and ACTN4 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):445-51.
55. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int* 2008;74(1):22-36.
56. Schönenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):18-24.
57. Bailey E, Bottomley MJ, Westwell S, Pringle JH, Furness PN, Feehally J, et al. Vascular endothelial growth factor mRNA expression in minimal change, membranous, and diabetic nephropathy demonstrated by non-isotopic in situ hybridisation. *J Clin Pathol* 1999;52 (10):735-38.
58. Xing CY, Saleem MA, Coward RJ, Ni L, Witherden IR, Mathieson PW. Direct effects of dexamethasone on human podocytes. *Kidney Int* 2006;70 (6):1038-45.
59. Huber TB, Reinhardt HC, Exner M, Burger JA, Kerjaschki D, Saleem MA, et al. Expression of functional CCR and CXCR chemokine receptors in podocytes. *J Immunol* 2002;168(12):6244-52.
60. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2006;65(6):393-400.
61. Datta K, Li J, Karumanchi SA, Wang E, Rondeau E, Mukhopadhyay D. Regulation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF-A) expression in podocytes. *Kidney Int* 2004;66(4): 1471-8.
62. Scandling JD, Black VM, Deen WM, Myers BD. Glomerular permselectivity in healthy and nephrotic humans. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1992;21(1):159-76.
63. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14(9):931-8.
64. Torras J, Herrero-Fresneda I, Guliás O, Flaquer M, Vidal A, Cruzado JM, et al. Rapamycin has dual opposing effects on proteinuric experimental nephropathies: is it a matter of podocyte damage? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12): 3632-40.
65. Cho ME, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2007;49:310-7.
66. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, Lazzeri E, Mazzinghi B, Ballerini L, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):322-32.
67. Dietrich A, Chubanov V, Gudermann T. Renal TRP channels. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(5):736-44.
68. Reiser J, Gupta V, Kistler AD. Toward the development of podocyte-specific drugs 2010;77(8):662-8.
69. Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(8):463-8.
70. Schönenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26 (1):18-24.