
Proteinuri

– patogenes och följder

HANNU JALANKO

Proteinuri är det huvudsakliga fyndet vid njursjukdomar och tyder på en skada i det glomerulära filtreringssystemet. Filtret bildas av glomeruli kapillärvägg som består av tre lager: porös endotelcell, basalmembran samt ett epitelcellsskikt. I en frisk njure förhindrar basalmembranet och epitelcellens (dvs. podocyten) fotprocesser samt det så kallade slitmembranet aktivt att plasmaprotein läcker ut i urinen. Genetiska fel i slitmembranproteiner producerade av podocyter orsakar en svår proteinuri som oftast börjar i tidig barndom. De viktigare av dessa slitmembranproteiner är nefrin och podocin. Nya genetiskt felaktiga podocytproteiner hittas regelbundet. Vid proteinuriska sjukdomar är den centrala strukturella förändringen att podocyternas fotprocesser förstörs, vilket så småningom leder till att podocyternas antal minskar och glomerulus fibrotiseras. Proteinuri orsakar skada på njurtubuli samt interstitiell inflammation och fibros. Forskning på podocytiska och fibrotiska processer bildar en grund för framtida läkemedelsutveckling.

Äggvita i urinen är ett viktigt fynd vid njursjukdomar. Långvarig proteinuri tyder därutöver på dålig prognos eftersom proteinurin i sig orsakar njurskada och kan leda till njursvikt. I och med att njursvikt kräver dyr dialysvård eller njurtransplantation, är det också ur ett folkhälsoperspektiv viktigt att undersöka och förstå hur njursvikt utvecklas vid proteinuri. De senaste åren har vår kunskap om proteinuri ökat märkbart, till stor del tack vare forskning i ovanliga genetiska sjukdomar. Man kan påstå att den forskning som kartlade grundfelet vid finländsk kongenital nefros (CNF) 1998 startade en ny era inom forskningen för proteinuriska njursjukdomar (1). Samtidigt har vår förståelse för glomerulus normala funktion ökat betydligt.

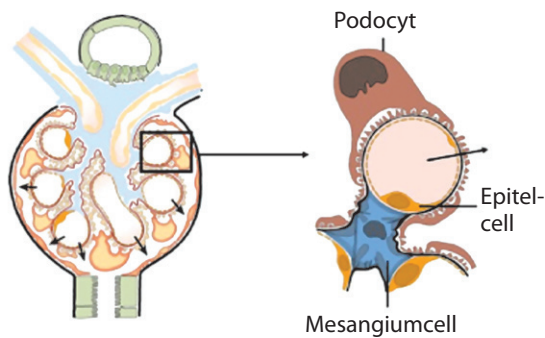
FÖRFATTAREN

Professor **Hannu Jalanko** är klinisköverläkare vid HUUS och ansvarar för vården av njursjuka barn och transplantationspatienter på Barnkliniken i Helsingfors.

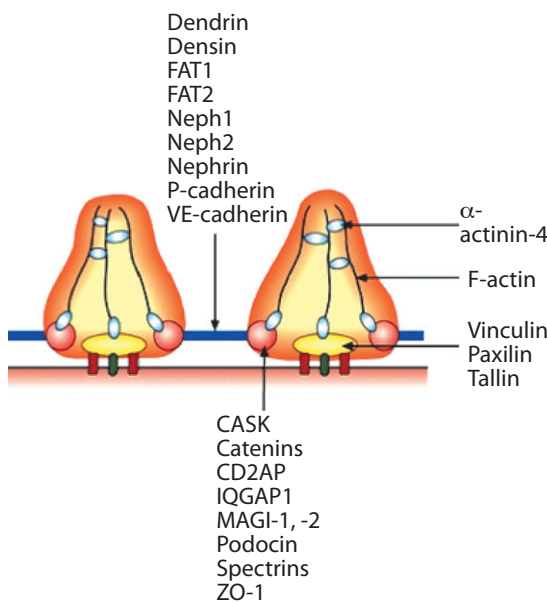
Njurfiltrets normala funktion

Njurens funktionella basenhet är nefronet, en njure har drygt en miljon nefroner. Ett nefron består av glomerulus och tubulus, som leder till ett uppsamlingsrör för urinen. Av det arteriella blodflödet flödar en fjärdedel av hjärtats minutvolym, det vill säga ungefär 1,3 l/min, genom njurarna. Av detta filtreras 125 ml/min det vill säga 180 l/d, genom glomeruli kapillärvägg som primärurin. Denna enorma vätskemängd och dess salter reabsorberas nästan helt och hållet i tubuli och uppsamlingsröret så att urinmängden för en normal vuxen är ca 1,5 l/d.

Den afferenta arteriolen förser det glomerulära kapillärnystanet med blod och den efferenta arteriolen leder blodet vidare till det peritubulära kapillärsystemet. Afferenta och efferenta arteriolors tonus styrs av ett regleringssystem som upprätthåller ett jämnt tryck i de glomerulära kapillärerna. Glomerulus består av ett kapillärnystan och är omgivet av ett urinutrymme (Figur 1). Kapillärväggens stödstruktur består av basalmembran som på insidan är täckta av endotelceller. Endotelcellerna är perforerade, och basalmembranet står i direkt kontakt med plasman. Kapillärens yttre sida täcks av epitelceller dvs. podocy-



Figur 1. Glomerulus.



Figur 2. Podocyter, fotprocesser och slitmembranet.

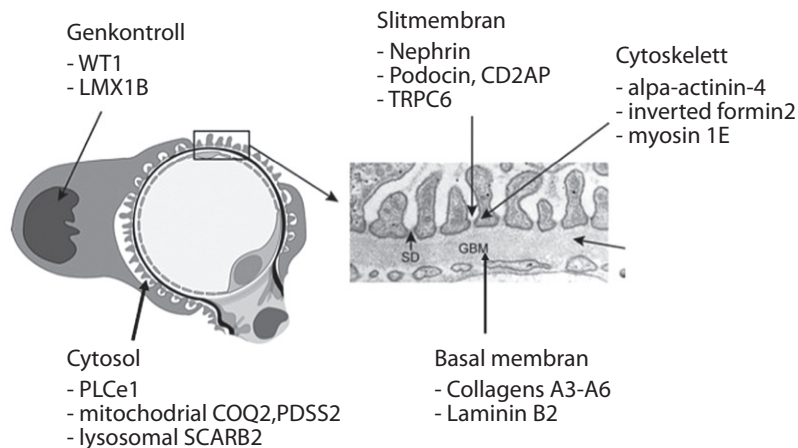
ter, som förgrenar sig i primär- och sekundärutskott samt fotprocesser. Podocyternas fotprocesser förbinds av slitmembranet (eng. Slit diaphragm), som i elektronmikroskop ser ut som filament. Stödstrukturen mellan kapillärerna, mesangium, består av celler och interstitiellt material. De mesangiala cellerna bildar tentakler som fäster i kapillärernas basalmembran. Vid dessa punkter fästs i de mesangiala cellerna mikrofibriller, vars kontraktilitet påverkar den kapillära diametern

och därigenom de glomerulära perfusions-egenskaperna.

Kapillärväggen är permeabel för vatten och små molekyler medan blodets celler och proteiner stannar inuti blodkärlet. Porerna i endotelcellen har en diameter på 100 nm och släpper inte igenom blodkroppar, som är betydligt större (över 700 nm). I basalmembranet är "porens funktionella diameter" cirka 10 nm. Vattenmolekylens, elektrolyters, glukosens, ureans och kreatininets diameter är klart under 1 nm. Med tanke på de små molekylerna är de glomerulära kapillärernas permeabilitet hundrafaldig i jämförelse med kroppens andra kapillärer, som saknar porer. Peptider och andra små proteiner (under 40kDa) kan tränga igenom basalmembranet. Albumin (70kDa, 8 x 15 nm) och andra små plasmaprotein kommer i normala fall inte igenom basalmembranet.

Storlek, form och elektrisk laddning påverkar molekylernas permeabilitet. Endotelcellsytan innehåller rikligt med negativt laddade glykoproteiner. Basalmembranet är ett proteinnätverk vars stomme består av typ IV kollagen. Andra interstitiella proteiner, som laminin, nidogen och aginin som innehåller mycket heparansulfat, anknyter till stommen. Tillsammans åstadkommer de ett negativt laddat basalmembran som avstöter negativt laddade plasmaproteiner.

Vår kunskap om uppkomsten av proteinuri och funktionen hos njurens filtreringssystem har förbättrats avsevärt under de senaste åren. Forskning har påvisat att slitmembranet, som förenar podocyternas fotprocesser, vid sidan om basalmembranet är en viktig struktur för att hindra proteinläckage (2, 3). Slitmembranets centrala molekyl är nefrinet som extracellulärt binder till Nephrin-molekylen. Detta komplex bildar stommen i slitmembranet. Nephrin och Nephrin binder till s.k. adapterproteiner i cytoplasman. Det viktigaste adapterproteinets förankring i slitmembranet (Figur 2). Genetiska förändringar i podocin och nefrin leder till proteinuri (se nedan). Fotprocessernas adapterprotein är i kontakt med cytoplasmas aktinnät, som samtidigt är en viktig upprätthållande struktur för fotprocesserna (4). Störningar i detta samarbete leder till skada i fotprocesserna (effacement), vilket är det typiska elektronmikroskopiska fyndet vid proteinuri. AKT-kinas och adapterproteinets Nck förmedlar information om filtrerings- och tryckförhållanden i slitmembranet till podocyten och påverkar på så sätt podocy-



Figur 3. Podocyten genfel.

tens funktion. Samarbetet mellan podocyten, slitmembranet och basalmembranet torde vara det centrala för att garantera en optimal glomerulusfunktion.

Ärftliga nefrotiska sjukdomar

Podocyten och slitmembranets betydelse har klarnat då man undersökt ärftliga nefrotiska sjukdomar. För tillfället känner man till ett drygt tiotal monogena nefrotiska sjukdomar som orsakas av genfel i podocyten komponenter (5, 6); de utgörs främst av genetiska störningar med avseende på nefrin och podocin (Figur 3).

En mutation i den s.k. nefringen (NPHS1) orsakar det finländska nefrotiska syndromet (CNF, NPHS1), som är en autosomt recessivt nedärvd sjukdom (1, 7). CNF har anrikats i den finländska populationen, men sjukdomsfall förekommer i hela världen. Än så länge känner man till över 150 olika mutationer. Barn med CNF får ett proteinläckage som vanligtvis börjar redan i fosterstadiet och leder till en svår nefros under de första levnadsåren. Nyligen har det beskrivits fall där nefrosen börjat senare i barndomen (8). Hos dessa patienter är det frågan om lindriga punktmutationer i nefrin-genen, vilket orsakar endast en liten strukturförändring. I CNF finns inga extrarenala organskador, och den enda kurativa vården är njurtransplantation.

Mutationer i podocin-genen åstadkommer ett nefrotiskt syndrom, där den histologiska förändringen i njuren vanligtvis är en fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS). Sjukdomen kan konstateras redan hos nyfödda eller

först i vuxen ålder, beroende på mutationens svårighetsgrad (9). Mutationer i NPHS2 orsakar cirka en femtedel av de sporadiska och över en tredjedel av de familjära FSGS-fallen. Genetisk skada i podocinet leder ofta till att också nefrinets uppkomst i de glomerulära kapillärernas slitmembran störs. Den slutgiltiga vården av FSGS orsakad av mutationer i NPHS2 är njurtransplantation. Positivt är att sjukdomen inte recidiverar i transplantatet.

Genetiska fel har hittats också i andra podocytprotein än nefrin och podocin, dvs. i adapterproteinet CD2AP och i kalciumkanalproteinet TRPC6 (5). Nefrotiska sjukdomar orsakade av dessa genetiska fel är ovanliga och manifesterar sig i vuxen ålder. Fosfolipas Ce1 (PLCe1) är ett cytoplasmiskt enzym som medverkar i podocytsignalering. Mutationer i PLCe1 orsakar nefros redan i spädbarns-ålder. PLCe1 medverkar i slitmembranets funktion, vilket förklarar dess samband med proteinuri (10). Också mutationer i transkriptionsfaktorn WT1, som styr transkriptionen av podocyternas SD-proteiner, orsakar ett nefrotiskt syndrom. WT1 är en viktig reglerare av genitalierna och njurarna, varför mutationer i WT1 förutom störningar i podocyten funktion leder till störningar också i genitaliernas utveckling (Denys-Drash och Frasiers syndrom) samt till uppkomsten av Wilms' tumör. Det är intressant att även mutationer som påverkar aktinnätverkskomponenter i podocyternas fotprocesser kan orsaka proteinläckage. Alfa-aktin-4 och inverted formin-2 är centrala reglerare av aktinnätverket och genfel i dessa proteiner orsakar ett nefrotiskt syndrom som börjar i vuxen ålder (5).

Icke ärftliga proteinuriska njursjukdomar

Proteinuri är ett centralt problem vid de flesta njursjukdomar. I fråga om de icke-genetiska sjukdomarna är proteinurins etiologi till en stor del ännu oklar. Hos barn är den så kallade minimal change-nefrosen (MCNS) den viktigaste nefrotiska sjukdomen. Som sjukdomens namn anger är de ljusmikroskopiska förändringarna i MCNS obetydliga. De flesta barn med MCNS (80 %) svarar bra på kortikosteroider eller annan immunsuppressiv medicinering (cyklofosamid, cyklosporin A). Detta har ansetts tyda på att sjukdomens etiologi är immunologisk och beror på att blodets lymfocyter producerar en löslig faktor som stör njurfiltrets funktion. Man har trots allt inte lyckats isolera en sådan faktor. Man har dessutom upptäckt att kortikosteroider och cyklosporin A påverkar podocyten direkt bland annat genom att stabilisera aktinnätverket i fotprocessen och öka nefrinets manifestation i slitmembranet. Den slutgiltiga etiologin bakom MCNS är fortfarande okänd. En intressant ny upptäckt är att podocyterna hos MCNS-patienter producerar rikligt av proteinet angiopoetin-like-4 (ANGPTL4). Det har framförts att ANGPTL4 reagerar med glomerulus basalmembran och orsakar en minskning i den negativa laddningen och proteinläckage (11). Kortikosteroider minskar syntesen av ANGPTL4, vilket passar in på den kliniska bilden vid MCNS. Dessa observationer väntar ännu på att bli bekräftade.

Sjukdomen FSGS är en betydande orsak till nefros hos så väl vuxna som barn. Sjukdomen reagerar inte på kortison. Patofysiologin bakom FSGS torde vara mångfasetterad och det är inte frågan om en enda sjukdom. Man har länge misstänkt att en löslig "proteinurisk faktor", som förstör njurglomerulus filtreringsmekanism och på det sättet orsakar proteinläckage, skulle vara orsaken till FSGS. Att en tredjedel av de FSGS-patienter som fått en transplantatad njure får en snabb relaps i transplantatet tyder på att det finns en löslig faktor. Man har trots allt ännu inte lyckats isolera en sådan faktor, och själva faktorns existens har ifrågasatts. En intressant ny upptäckt är att en tredjedel av FSGS-patienterna hade en stor mängd löslig urokinasreceptor (suPAR) i blodomloppet. I ett djurförsök orsakade injicering av suPAR proteinuri, skada i podocyternas fotprocesser och histologiska förändringar som var typiska för FSGS (12). Om man kan bekräfta de preliminära resul-

taten och om den "proteinuriska faktorn" skulle ha hittats efter flera års vedermödor är det frågan om ett betydande nefrologiskt fynd.

Den överlägset mest betydande sjukdomen ur folkhälsoperspektiv är diabetisk nefropati (DN), som börjar med mikroalbuminuri och till slut leder till förlust av njurfunktionen hos en tredjedel av diabetikerna. Etiologin bakom DN är fortfarande oklar. Man har utan att nå ett slutgiltigt genombrott i flera år försökt hitta genetiska fel som leder till DN. Man tror att hyperglykemi hos diabetespatienter utlöser mångskiftande händelser i cellen, som i njuren påverkar såväl glomerulus och tubulus som interstitium. Typiska tidiga histologiska fynd är en ökning av celler och matrix i det glomerulära mesangiet och förtjockning av det glomerulära basalmembranet samt en successiv fibrotisering av glomerulus. De senaste årens forskningsresultat har antytt att förändringar i podocyternas funktion och struktur kan vara centrala i etiologin bakom DN (13). Vid sidan av hyperglykemi påverkar flera hormoner och lösliga transmittorsubstanser, såsom insulin, angiotensin II, tillväxthormon, adiponektin och aktivt D-vitamin podocyternas funktion. Att podocyterna skadas, tror man ha en roll just i att mikroalbuminuri så småningom förvandlas till njursvikt.

Proteinuri orsakar glomerulusskada

Utdragen proteinuri leder oundvikligen till att njurarna skadas och börjar svikta. Vid medfödd nefros och FSGS utvecklas skada på glomerulus och tubulointerstitiell fibros inom några år. Vid diabetisk nefropati tar processen vanligtvis tjugo år. Processen börjar med att podocyterna skadas, och en tidig strukturell manifestation är att fotprocesserna minskar i tjocklek (14). Om man till exempel med hjälp av kortikosteroider eller annan medicinering får bukt med de intercellulära processerna är podocytskadorna till en början reversibla.

Om proteinurinen fortgår leder cellskada så småningom till att podocyterna går i apoptos och basalmembranet lossnar, så kallad podocyte depletion theory (15). Det finns nästan inga direkt ersättande celler för podocyten, som är en terminalt differentierad cell. Den rådande uppfattningen är att det blottade basalmembranet fäster vid den omgivande Bowmanska kapseln efter att podocyterna lossnat. Detta leder till en filtreringsstörning och en omfattande nefronskada.

Förutom den mekaniska förändringen leder podocytskadan också till funktionella ska-

dor som försämrar samarbetet mellan de tre glomerulära lagren: endotelcell, podocyt och mesangium (16). Till podocyten uppgifter hör bland annat att genom produktionen av den vaskulära endoteliala tillväxsfaktorn (VEGF) upprätthålla endotelcellernas normala porösa struktur och funktion i glomerulus. Endotelcellernas porösa struktur är en förutsättning för effektiv filtration. Det har konstaterats att endotelsvullnad (endotelios) och kapillärförträngning i den nefrotiska njuren kan orsaka bland annat hypoxisk skada via försämrat blodflöde. Det har påvisats att endotelcellerna uttrycker adhesionsmolekyler som lockar till sig inflammationsceller.

Även samarbetet mellan podocyten och mesangiumcellen är viktigt för normal filtration. I proteinuriska njurar kan man redan i ett mycket tidigt skede konstatera en ökning av cellmängden och matrixet i mesangium. Man har kunnat påvisa att mesangiumcellerna förvandlas till myofibroblaster som producerar intracellulärt typ I- och IV-kollagen, tenascin och fibronectin, vilket inleder fibrotiseringen och förstörelsen av glomerulus. Processen utlöses av de lösliga så kallade profibrotiska transmittorsubstanserna, där den viktigaste är TGF- β 1. Denna transmittorsubstans produceras av flera celltyper, också av mesangiumcellen själv.

Proteinuri leder också till skada på tubulus och fibrotisering av interstitium

Skadan i en proteinurisk njure begränsar sig inte till glomerulus, utan sprider sig också till de omgivande vävnaderna. Då glomerulus filter ger vika, filtreras vid sidan om plasmaprotein bland annat skadliga transmittorsubstanser och lipider till primärurinen. Man tror att dessa stimulerar förändringar speciellt i epitelceller i proximala tubuli. Eventuellt äger en så kallad epitelial-mesenchymal transformation rum, de tubulära cellerna förändras då till myofibroblaster och börjar producera proteinaszymer som förstör normala strukturer (till exempel tubulus basalmembran), transmittorsubstanser, som ökar fibros, och kollagen. Uppkomsten av tubulusskada främjar kapillärskada och på det sättet också vävnadshypoxi. Detta har påvisats såväl i CNF-njurar som i njurtransplantat (17).

Ett centralt händelseförlopp vid proteinuriska njurar är uppkomsten av "sterila" inflammationer i njurens interstitium (18).

Ansamling av leukocyter har påvisats i närheten av både glomeruli och tubuli. Detta beror på insöndringen av proinflammatoriska transmittorsubstanser och uttrycket av endoteliala adhesionsmolekyler till exempel i de peritubulära kapillärerna. Denna anrikning av inflammatoriska celler leder till fagocytosaktivitet och oxidativ stress, som till exempel i CNF-njurar är mycket kraftig och orsakar en ospecifik vävnadsskada och till slut njursvikt.

Kan man behandla proteinuri?

Man har redan länge använt mediciner som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), såsom ACE-inhibitorer (ACEi) och angiotensinreceptorblockerare (ATB), i behandlingen av proteinuriska njursjukdomar. De minskar proteinurin och sänker blodtrycket. Man har ansett att läkemedlets effekt beror på att de minskar glomerulusperfusionen. Det har ändå blivit klart att RAAS slutprodukt, angiotensin II (ATII), direkt påverkar podocyten funktion på ett skadligt sätt. ATII minskar uppkomsten av nefrin på podocyten yta och inhiberar nefrinets signalering vilket leder till podocytskada och apoptos. Läkemedel i ACEi- och ATB-grupperna används vid både inflammatoriska och icke-inflammatoriska proteinuriska sjukdomar. De har till och med visats ha effekt vid genetiska nefrotiska sjukdomar för patienter med en lindrig mutation.

Läkemedel som främjar podocyten funktion är statiner, retinoider, PPAR- γ -antagonister, prostaglandininhibitorer (närmast indometacin) och endoteliantagonister. För att förhindra och minska njurfibros undersöker man nu TGF β 1-inhibitorer och så kallade orala antifibroter, pirfenidon och trailast (20, 21). Det har rapporterats att PDGF-antagonister minskar mesangial proliferation. Vid diabetisk nefropati har gynnsamma effekter erhållits främst vid djurförsök med erythropoietin, insulinsensibiliserare, VEGF-inhibitorer och metformin.

Grundmedicineringen för de nefrotiska sjukdomarna har redan i decennier utgjorts av kortikosteroider. De har en positiv verkan på podocyternas aktinnätverk och bland annat nefrinets uppkomst och funktion. Det finns rikligt av glukokortikoidreceptorer i podocyterna, men en del av funktionen förmedlas troligen via mineralokortikoidreceptorerna. En annan effektiv nefrosmedicin är cyklosporin A, som stabiliserar aktinnätverket i podocyten fototuskott (19, 20). Också andra

funktionsmekanismer har föreslagits, närmast sådana som är förknippade med podocyten kalciumsignalering. Vid podocytär signalförmedling är mTOR-vägen aktiv, och immunsuppressiva läkemedel (sirolimus, rapamycin) som påverkar denna har konstaterats kunna verka såväl minskande som ökande på proteinuri. Man försöker för närvarande utveckla specifika mTOR-inhibitorer. En intressant färsk observation är att antikroppspreparatet rituximab (en CD20-antikropp), som förstör B-lymfocyter i blodet och används rikligt i vården av B-cellsmedierade autoimmuna sjukdomar, också reagerar direkt med podocyterna, vilket torde förklara att läkemedlet har effekt också vid nefrotiska njursjukdomar (20).

Till slut

När det gäller njurfiltreringen har de senaste årens livliga forskning visat att det är epitelcellerna i glomerulus vägg som bildar det avgörande filtret för att förhindra proteinläckage från plasma till urinen. En genetisk eller förvärvad skada i podocyterna orsakar proteinuri och leder så småningom till en större glomerulusskada då podocyternas antal minskar. Från glomerulus fortsätter processen till tubulus och interstitium, vilket leder till njurskleros och njursvikt. För att förhindra och avbryta denna process är nya läkemedel under utveckling.

Hannu Jalanko
HUUS Barnkliniken
Stenbäcksgatan 11
00290 Helsingfors

hannu.jalanko@hus.fi

Referenser

1. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, ym. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-582.
2. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, ym. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96: 7962-7.
3. Holmberg C, Jalanko H. Suomalaistyypinen synnynnäinen nefroosi- avainproteinurian mekanismeihin. *Duodecim* 2011; 127: 1017-25
4. Welsh G, Saleem M. The podocyte cytoskeleton - key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nature Rev/ Nephrology* 2011, epub ahead of publication.
5. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375:1287-95
6. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2121-8.
7. Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, ym. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 2000; 58:972-980.
8. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, ym. Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1871-8.
9. Santin S, Tazon-Vega B, Silva I, et al. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc nephrol* 2011: 6:344-354.
10. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, ym. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature Genetics* 2006;38:1397 - 405.
11. Chuhf S, Clement L, Mace C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis* 2011; epub ahead of publication.
12. Wei V, El Hindi S, Fornoni A, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17:952-960.
13. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopeny in diabetes: A metaboliv and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:637-646.
14. Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J, ym. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2611-8.
15. Kritz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular disease-insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404-419.
16. Kuusniemi AM, Merenmies J, Lahdenkari AT, ym. Glomerular sclerosis in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1). *Kidney Int* 2006;70:1423-31.
17. Kaukinen A, Lautenschlager I, Helin H, Karikoski R, Jalanko H. Peritubular capillaries are rarefied in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2009;75:1099-108.
18. Kuusniemi AM, Lapatto R, Holmberg C, Karikoski R, Rapola J, Jalanko H. Kidneys with heavy proteinuria show fibrosis, inflammation, and oxidative stress, but no tubular phenotypic change. *Kidney Int* 2005;68:121-132.
19. Mathieson P. The podocyte as target for therapies - new and old. *Nature Rev/Nephrology* 2011, epub ahead of publication.
20. Abdel-Rahman E, Saadulla L, Reeves B, Awad A. Therapeutic modalities in diabetic nephropathy: Standard and emerging approaches. *J Gen Inter Med* 2011; epub ahead of publication.
21. Reiser J, Gupta V, Kistler AD. Toward the development of podocyte-specific drugs. *Kidney Int* 2010;77:662-668.

Summary

The origin of proteinuria and its impact on renal diseases

Filtration of primary urine occurs in the kidney through the glomerular capillary wall, which is composed of three layers: fenestrated endothelium, basement membrane, and epithelial cell (podocyte) foot processes interconnected by slit diaphragms. Normally, only small amounts of plasma proteins pass through this filtration barrier. In proteinuric kidney diseases, genetic and other defects in podocyte foot processes play a major role. Mutations in genes encoding for slit diaphragm and podocyte proteins are responsible for most cases of nephrotic syndromes starting in early childhood. Distortion of the podocytes also launches the fibrotic processes in proteinuric kidney leading to renal failure.