

## Capítulo 4

# EL PODOCITO Y LA MEMBRANA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

**AUTOR**

Hernán Trimarchi

## Palabras clave

GLOMÉRULO  
MEMBRANA BASAL GLOMERULAR  
PEDICELO  
PODOCITO  
PROTEINURIA

## Estructura normal de los podocitos

Los riñones humanos contienen aproximadamente un millón de nefronas, y cada nefrona está compuesta por un glomérulo y un túbulo renal. El glomérulo es un mechón de asas capilares inmerso en el mesangio, y cubierto por una extensión del túbulo renal conocida como cápsula de Bowman. El riñón contiene básicamente cuatro tipos de células residentes propias. Células mesangiales, células endoteliales fenestradas glomerulares, podocitos, y células epiteliales parietales de la cápsula de Bowman (Imágen 1). El podocito se encuentra en el exterior del bucle del capilar glomerular, y se compone de un cuerpo y procesos pedicelares. Se conecta a la membrana basal glomerular subyacente a través de los procesos pedicelares principales que se interdigitan entre sí alrededor del bucle capilar que recubre a la membrana basal glomerular, y contienen una red de actina, actinina-4 y microtúbulos (Figuras 1 y 2). Las integrinas (predominantemente  $\alpha3\beta1$  y  $\alphaV\beta3$ ) y los distroglicanos  $\alpha$ - y  $\beta$ -distroglicanos anclan los podocitos a la membrana basal (Figura 2). Entre los procesos pedicelares está la hendidura de filtración, llamada diafragma, de unos 40 nm de ancho, altamente permeable al agua y los solutos pequeños; sin embargo, el pequeño tamaño del poro (5-15nm) limita el paso de las proteínas más grandes, incluyendo albúmina (Figura 2). El diafragma de la hendidura está formado por varias proteínas, como la nefrina y la podocina, todas íntimamente relacionadas con el citoesqueleto de actina del podocito. Hay vías de señalización entre estas moléculas del diafragma con otras del interior podocitario, que regulan el estado dinámico de la actina y permiten que los podocitos, -especialmente los procesos pedicelares-, modifiquen su estado activo de contracción y relajación. La estabilidad mecánica de los podocitos puede aumentar aún más durante una lesión por la contracción de actina, provocada por el incremento de las proteínas de filamentos intermedios tales como nestina y la vimentina. Anomalías hereditarias y adquiridas en los componentes de la hendidura del diafragma, o del citoesqueleto podocitario pueden causar proteinuria<sup>1-4</sup>.

## Funciones principales de los podocitos

Éstos incluyen los siguientes:

1. Sostén estructural del asa capilar: El podocito tiene una extensa red de actina en el citoesqueleto que presenta un fenotipo intermedio entre células epiteliales y mesenquimáticas con características propias de las células musculares lisas. Estas características mesenquimáticas permiten la contracción y el apoyo del capilar glomerular y contrarrestar la presión hidrostática capilar glomerular (~ 60 mmHg), que es mucho mayor que en otros

lechos capilares. Estudios recientes sugieren que las moléculas en la hendidura diafragmática, como la podocina, servirían a una función mecano sensora.

2. Barrera de filtración glomerular: la barrera de filtración para las macromoléculas se compone de tres capas: la célula endotelial fenestrada glomerular y su glicocálix suprayacente, la membrana basal glomerular, y el sector más externo compuesto por los podocitos (Figura 1). Afecciones en los podocitos, -sobre todo en el dominio contiguo al diafragma-, han demostrado el papel crítico que los podocitos juegan en la prevención de la proteinuria<sup>4,5</sup>. Los podocitos también mantienen estable la barrera de filtración glomerular mediante la eliminación de proteínas e inmunoglobulinas que pueden obstruir el flujo del filtrado o inflamar las estructuras glomerulares.

3. Síntesis y reparación de la membrana basal glomerular: el componente principal de la membrana basal glomerular es el colágeno tipo IV. El ensamble  $\alpha1\alpha2\alpha1$  inicial es secretado por la célula endotelial glomerular durante el desarrollo fetal, pero en la vida temprana, éste se sustituye por el más resistente complejo  $\alpha3\alpha4\alpha5$ , secretado por los podocitos. La falta o alteración en la composición de este entramado de colágeno resultan en una serie de nefropatías hereditarias como el síndrome de Alport, el síndrome de rótula-uña, o la enfermedad de la membrana basal fina o delgada (Capítulo 19). El podocito también produce otros componentes de la membrana basal glomerular, y mantiene el equilibrio local entre factores pro y antifibróticos, y participa junto al endotelio en el mantenimiento de la membrana basal glomerular.

4. Interacción con otras células glomerulares: El podocito no vive en forma aislada, y a pesar de estar separada de otras células del penacho glomerular por la membrana basal glomerular, interactúa en forma activa con las células endoteliales glomerulares y mesangiales para garantizar su normal funcionamiento. El ejemplo más claro es la producción y secreción paracrina del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) por el podocito, el cual difunde por la membrana basal glomerular en contrasentido al flujo de la corriente de filtración glomerular, para actuar en los receptores de VEGF de las células endoteliales, manteniendo así un endotelio fenestrado saludable y competente (Capítulo 3). Otro ejemplo es el que acontece durante el desarrollo ontogénico: la merma por parte de los podocitos en la síntesis insuficiente del PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) da como resultado la ausencia de células mesangiales y es una causa de oligonefronia y masa renal disminuida.

5. Función inmunológica: el podocito es un componente de la inmunidad innata, participando en la inmuno vigilancia y detección de patógenos o proteínas anormales a nivel del espacio

de Bowman. El podocito expresa en forma constitutiva el Toll-like receptor 4 (TLR4), que participa en la producción de citoquinas<sup>5</sup>. (Capítulo 2) Por último, el lipopolisacárido (LPS), un componente de la pared celular de las bacterias gram-negativas, estimula en el podocito la síntesis de B7-1 o CD80, que además de coestimular a las células T pueden aumentar la contracción del citoesqueleto de actina y alterar la organización de las proteínas de la hendidura diafragmática, lo que resulta en el desarrollo de proteinuria<sup>6,7</sup>.

## La injuria podocitaria lleva a la proteinuria

La característica clínica clásica de la lesión del podocito es la proteinuria. La lesión de la célula mesangial o de la célula endotelial, que están en contacto directo con el torrente sanguíneo (que contiene leucocitos, complemento y proteínas inflamatorias), por lo general conlleva a la enfermedad renal inflamatoria (nefritis). Por el contrario, como los podocitos se apoyan en el exterior del capilar glomerular, y están aislados de la circulación por la membrana basal glomerular, la lesión podocitaria por lo general no conduce al reclutamiento de leucocitos ni a la inflamación en primera instancia, sino que más bien daña la barrera de filtración glomerular, dando lugar a proteinuria. Esto puede ser debido al deterioro de la integridad de la hendidura diafragmática o a alteraciones en la carga o en la forma (borramiento) de los pedicelos. El borramiento o desdibujamiento de los pies de los podocitos es un proceso activo y complejo, en el cual se lleva a cabo una prolija y ordenada reorganización del citoesqueleto de actina. Esto lleva a conjeturar que el desdibujamiento pedicelar es un mecanismo de adaptación podocítica ante una injuria para impedir el despegamiento podocitario de la membrana basal glomerular. Hay suficiente evidencia reciente que vincula la activación de la integrina podocitaria  $\alpha V\beta 3$ , por moléculas tales como el receptor de uroquinasa o también llamado receptor de activación del plasminógeno (uPAR), que provoca el borramiento pedicelar y potencialmente la promoción de la motilidad y migración podocitaria<sup>4,8-10</sup> (Capítulo 3).

## La pérdida de podocitos lleva a la glomerulosclerosis progresiva

En el riñón humano adulto hay aproximadamente 500 a 600 podocitos por glomérulo, y su tasa de replicación es virtualmente nula. Cuando los podocitos se pierden por apoptosis o desprendimiento en el espacio urinario (fenómeno conocido como podocituria) hay una capacidad muy limitada de las células restantes adyacentes a proliferar y a recuperar áreas denudadas de la membrana basal glomerular. Esta falta de cobertura y apoyo puede conducir a la dilatación del asa capilar y a inflamación, provocando adherencias y sinequias entre el

penacho glomerular y la cápsula de Bowman, desarrollando glomerulosclerosis<sup>11</sup>.

Entonces, ¿cómo pueden ser reemplazados podocitos heridos o separados? Existen varias hipótesis, las cuales no deben ser excluyentes. La validez de una u otra hipótesis pueden variar de acuerdo a la edad del sujeto, a la causa de injuria, a las comorbilidades presentes y a las drogas en cuestión, entre otras. Incluso, el origen de las células que reemplazarán a los podocitos perdidos en la orina también pueden tener orígenes diversos: de la médula ósea, de células madre que descansan en el parénquima renal, y de la capa parietal de la cápsula de Bowman. A lo largo del polo vascular del penacho glomerular, las células epiteliales parietales de la cápsula de Bowman están en continuidad con los podocitos, que se alojan en la capa visceral de la cápsula de Bowman. De hecho, dentro de esta región, los podocitos se pueden encontrar en la membrana basal de la cápsula de Bowman y puentean o la unen a la membrana basal glomerular, por lo que han dado en llamarse podocitos parietales. Algunas células epiteliales parietales expresan marcadores de células pluripotenciales (CD24, CD133) y pueden actuar como células renales madre o progenitoras. A medida que se acercan por desplazamiento propio al polo vascular, estas células madre pierden gradualmente estas características de indiferenciación, y pueden migrar hacia la membrana basal glomerular<sup>12</sup>. La capacidad del podocito a migrar dentro del penacho glomerular se ha demostrado utilizando microscopía dinámica de fluorescencia en ratones *in vivo*<sup>13,14</sup>. Sin embargo, no todos los podocitos de recambio se derivan de células renales residentes.

Los estudios de trasplante en el que receptores masculinos recibieron aloinjertos renales de origen femenino, demostraron la presencia de podocitos masculinos en aproximadamente un 50%, sugiriendo que la médula ósea nativa era el origen de la mitad de los podocitos, presumiblemente a través de la liberación de células madre<sup>15</sup>. Ohse et al mostraron que las células epiteliales parietales expresan marcadores podocitarios en varios modelos experimentales de podocitopatías, lo que sugiere que el viraje o diferenciación de las células epiteliales parietales a podocitos en estados patológicos<sup>16</sup>. No obstante, debemos tener en cuenta que esta célula epitelial parietal en su cambio de fenotipo a podocito puede generar un costo con algunas consecuencias adversas para el glomérulo, como contribuir al desarrollo de adherencias entre el mechón glomerular y la cápsula de Bowman, lo que conllevará a la formación de cicatrices segmentarias y esclerosis glomerular.

## El número de podocitos predice progresión

El papel crítico que juega el número de podocitos en el desarrollo de glomeruloesclerosis se demostró en un elegante estudio por Wharram et al<sup>17</sup>. Este grupo demostró que con la

pérdida del 10 a 20% de los podocitos, el glomérulo es capaz de recuperarse. Sin embargo, la pérdida del 20 al 40% de los podocitos origina glomerulosclerosis focal. Si la pérdida es mayor al 50%, el glomérulo inicia la obliteración y la lesión glomerular será irreversible. El papel del número de podocitos ha sido validado por estudios clínicos. Tanto en la enfermedad renal diabética como la nefropatía diabética tipo I y tipo II, una disminución en el número de podocitos (podocitopenia) se correlaciona con la progresión de la enfermedad renal<sup>18,19</sup> (Capítulo 23).

## El podocito a lo largo de la vida

En ausencia de enfermedad, el número de nefronas contenidas desde el nacimiento en los mamíferos excede en gran medida a las necesidades, lo que permite el aumento de la masa corporal en relación con el crecimiento infantil hasta ser adulto. Sin embargo, el número de nefronas disminuye en un 50% después de los 60 años, lo que puede explicar la razón por la que un número inadecuado de nefronas pasa a convertirse en un factor determinante de la insuficiencia renal en los seres humanos, una vez que la esperanza de vida aumenta por encima de los requerimientos evolutivos (la capacidad de procreación y el proceso de envejecimiento)<sup>20,21</sup>. Sin embargo, a pesar de un número adecuado de nefronas, la pérdida fisiológica de podocitos puede generar glomerulosclerosis. Esto puede ocurrir a un ritmo sostenible, cuando la disminución normal de la función renal acompaña al envejecimiento en sujetos con un número reducido de nefrona en el nacimiento (parto prematuro), o en una forma acelerada, -como ocurre en glomerulonefropatías primarias o secundarias-. En general, la incapacidad de los podocitos para proliferar es una causa principal de la enfermedad renal crónica e insuficiencia renal<sup>20-22</sup>.

En general, la capacidad de los mamíferos para generar nuevas nefronas cesa en el momento del nacimiento. En los riñones adultos, hay células progenitoras renales que muestran capacidad de diferenciarse a células epiteliales glomerulares o tubulares localizadas en el polo urinario, que representan la unión entre el túbulo y el epitelio glomerular (el túbulo contorneado proximal y de la cápsula de Bowman)<sup>23</sup>. También se localizan a lo largo de la cápsula de Bowman y pueden diferenciarse a podocitos<sup>22</sup>. Por último, debido a su ubicación contra un flujo constante de filtración, parece difícil para los podocitos entrar en el ciclo de división celular en la membrana basal glomerular. Esta situación puede explicar por qué la nefrona y en consecuencia el número de podocitos al nacer supera con creces las necesidades de toda la vida<sup>22,24</sup>.

En resumen, aparentemente el podocito no puede dividirse en condiciones normales, y hay

una pérdida fisiológica de los mismos, lo que ha dado en llamarse podocituria fisiológica<sup>25</sup>. En condiciones patológicas, la sustitución de podocitos perdidos por las diversas noxas no se lleva a cabo en forma satisfactoria y es entonces cuando la podocitopenia, si supera el 40% de su total por oville, determina la glomerulosclerosis y la obliteración irreversible del glomérulo.

## Proteínas podocitarias y de la hendidura diafragmática

El podocito contiene un sinnúmero de proteínas y estructuras que cumplen un papel muy importante en el normal funcionamiento celular, y que determinarán la calidad del filtrado glomerular. En este sentido, las moléculas podocitarias interactúan constantemente con las estructuras circundantes, como la hendidura diafragmática, la membrana basal glomerular y con el filtrado mismo. Una característica propia del podocito, es que por un lado contiene moléculas existentes específicas, y por el otro hay proteínas que también existen en otras células, como el aparato contráctil ensamblado entre la actina y la actinina-4<sup>26</sup>. Otra característica, es que hay moléculas que están virtualmente ausentes de su citoplasma o de la membrana citoplasmática, pero que aumentan su concentración en situaciones patológicas, como la B7-1 o CD80<sup>7,27</sup>. Por último, las proteínas podocitarias suelen trabajar o funcionar en tándem, en una suerte de efecto dominó. Una proteína activada gatilla una respuesta en otras aledañas, y así sucesivamente hasta lograr el efecto deseado. En este sentido, una alteración en una sola molécula (ya sea por una mutación, por una agresión por anticuerpos, inmunocomplejos, etc), puede provocar un mal funcionamiento en esta delicada cadena, a pesar de que uno solo de los componentes esté dañado. Se destacarán las moléculas más importantes desde el punto de vista fisiopatológico (Figura 2).

## Proteínas podocitarias

Como se mencionó previamente, los podocitos están unidos a la membrana basal glomerular por medio de extensiones citoplasmáticas que forman interdigitaciones conocidas como procesos pedicelares. Normalmente, el filtrado glomerular pasa entre estos procesos pedicelares a través de una unión intercelular especializada -exclusiva de podocitos-, que es conocida como hendidura de filtración o hendidura diafragmática. Esta estructura está anclada al citoesqueleto de los procesos pedicelares del podocito, y en este complejo hay numerosas proteínas estructurales y con funciones de mensajeros. Muchas de las funciones de estas proteínas no se conocen aún. Hasta el momento se han caracterizado al menos 15

proteínas que forman parte de este complejo diafragma-podocito, todas ellas importantes en el mantenimiento de su estructura celular y función de la membrana de filtración glomerular y de la calidad del filtrado: nefrina, podocina, proteína asociada a CD2 (CD2AP), caderinas y cateninas, zonula occludens 1 (ZO-1), actina, alfa-actinina-4, sinaptopodina, TRPC6, entre otras. Además, hay proteínas de anclaje del podocito a la membrana basal glomerular, como las integrinas y distroglicanos, y otras que participan en el glicocáliz podocitario, como la podocalixina y su interacción con la ezrina citoplasmática (Figura 2).

## Nefrina y NephS1

La nefrina, es una proteína de transmembrana de la familia de las inmunoglobulinas, y un componente de la membrana de los podocitos yuxtapuesta a la hendidura diafragmática, que consta de un gran porción extracelular con ocho dominios de IgG, y con un dominio citoplasmático con sitios de fosforilación de tirosina. La nefrina juega un papel esencial en la prevención de la proteinuria y mutaciones en el gen que la codifica, el NEPHS1, es causa frecuente de síndrome nefrótico en neonatos, la forma más grave de síndrome nefrótico congénito tipo finlandés<sup>28</sup> (Capítulo 9). La nefrina juega un papel muy importante en la regulación dinámica de la actina de varias maneras. En primer lugar, la nefrina interactúa con la proteína asociada a CD2 (CD2AP), una proteína que mantiene el citoesqueleto y la morfología celular (véase a continuación) y clave en la regulación de la dinámica de la actina del citoesqueleto podocitario<sup>29</sup>. En segundo lugar, la nefrina puede regular la dinámica de la actina a través de la fosforilación<sup>30</sup>. Por último, la nefrina es conocida por regular a las quinasas, enzimas importantes para la reorganización de la actina en los podocitos. Los resultados de la desfosforilación y fosforilación de la quinasa mediados por la nefrina y la cofilina (una proteína de unión a actina) demuestran que este acople es esencial para la remodelación y el alargamiento de los filamentos de actina. Se cree, que la regulación de la actividad de la cofilina por la nefrina es necesario para el mantenimiento del citoesqueleto de podocitos normales, y en respuesta a la injuria<sup>31</sup> (Figura 2).

## Podocina y NephS2

El gen que codifica a la podocina es el NPHS2, y fue descubierto en el año 2000, mutado en hasta el 20% de los pacientes con esclerosis focal y segmentaria<sup>32</sup> (Capítulo 9). Su mutación da origen en niños al síndrome nefrótico resistente a esteroides autosómico recesivo. La podocina es una proteína integral de la membrana podocitaria de 42 kDa, yuxtapuesta a la

hendidura diafragmática, y que se expresa exclusivamente en los podocitos en desarrollo y en los ya maduros. La podocina es un miembro de la familia de las estomatinas, y funciona creando plataformas para el reclutamiento de complejos multiproteicos que tienen funciones reguladoras esenciales. La podocina tiene una estructura de tipo horquilla, tanto con su extremo N-terminal y C terminal frente a la cara citosólica de la membrana de la hendidura diafragmática. La podocina se localiza en microdominios lipídicos en el diafragma donde se colocaliza con la nefrina, formando una estructura tipo “cierre” (zipper). El reclutamiento de la nefrina a estos microdominios lipídicos mejora su actividad de señalización, razón por la cual se cree que la podocina otorga estructura, y la nefrina funcionalidad por su característica de ser de la familia de las inmunoglobulinas. En estos microdominios lipídicos, los clusters de podocina regulan el flujo de calcio a través de la membrana, como el canal iónico TRPC6 (véase más adelante). También se ha sugerido que esta regulación catiónica le otorga a la hendidura diafragma la capacidad de actuar como un mecanosensor, que le permite a los podocitos remodelar su citoesqueleto y contraer sus procesos pedicelares en respuesta a estímulos mecánicos<sup>33</sup>. Por último, también existe evidencia de que podocina podría servir como un andamio que une a las proteínas de unión estrecha (tight junction) a la actina del citoesqueleto<sup>34</sup> (Figura 2).

## CD2AP

La CD2AP es una proteína citoplasmática adaptadora tipo multifunción, de unos 80 kDa. Dentro de los glomérulos, la expresión CD2AP se limita a la podocitos donde se ha de mostrado una relevante interacción con la nefrina y con la podocina<sup>35</sup>. La CD2AP se une a las proteínas que regulan la acción de la actina<sup>36</sup> (Figura 2). Familias de ratones deficientes en CD2AP desarrollan esclerosis mesangial difusa y obliteración glomerular<sup>37</sup>. Además, como sucede con la podocina, la CD2AP puede facilitar la señalización de fosforilación mediada por la nefrina, que como se ha detallado anteriormente, es necesaria para la regulación de la dinámica de la actina. Su mutación da origen en niños al síndrome nefrótico congénito (Figura 2), (Capítulo 9).

## Cadherinas, Cateninas y ZO-1

Brevemente, y según el modelo propuesto por Reiser, Kriz y Mundel, la hendidura diafragmática representa una unión tipo zónula adherens, con una importante base de

P-cadherina. En este modelo, la porción extracelular de la P-cadherina puede servir como la proteína del núcleo de la hendidura<sup>38</sup> (Figura 2). El dominio intracelular está conectado a la catenina, la cual lo enlaza al citoesqueleto de actina por medio de la proteína ZO-1<sup>39</sup>, asociada con el diafragma<sup>40</sup>. La P-cadherina cumple una función estructural similar a la que cumple la podocina. La ZO-1 es una proteína esencial para la maduración del podocito y de la conformación normal de la hendidura diafragmática, y de la interacción funcional de los componentes citosólicos con el diafragma (Figura 2).

## Actina y Actinina-4

La  $\alpha$ -actinina-4 es una proteína que enlaza moléculas de actina, como una suerte de barra horizontal de la letra H uniendo o enlazando las dos barras paralelas verticales de la H (Figura 2). Su concentración está altamente expresada en los podocitos y es necesaria para la adhesión normal de los podocitos. Esta proteína se regula a través de señales extracelulares, según su estado de fosforilación, disminuyendo o aumentando la afinidad entre la  $\alpha$ -actinina-4 y la actina. Los estudios publicados en los últimos años han demostrado que la  $\alpha$ -actinina-4 es esencial para mantener la turgencia, motilidad y contractilidad de los fibroblastos<sup>41</sup>. Existe suficiente evidencia como para sugerir que, como resultado de tráfico núcleo-citoplasmático de la  $\alpha$ -actinina 4, ésta podría tener un papel esencial en la regulación de la transcripción del podocito, proporcionando un enlace entre la expresión génica y la actina del citoesqueleto<sup>41</sup>. Una serie de mutaciones en esta proteína han sido reportados en pacientes con esclerosis focal y segmentaria, dando origen a síndrome nefrótico congénito, como sucede con la proteína CD2AP<sup>42,43</sup> (Figura 2) (Capítulo 9).

## Sinaptopodina

La sinaptopodina, es un miembro de una clase de proteínas asociadas a la actina y ricas en prolina. Juegan un papel clave en la regulación de la contracción de la actina y la motilidad de los procesos pedicelares de los podocitos. La sinaptopodina se une a la  $\alpha$ -actinina 4, que regula la actividad de la actina, y a la CD2AP<sup>44</sup>. La sinaptopodina inhibe la formación de los filopodios en los pedicelos, y estimula por otras vías la formación de fibras contráctiles de estrés de actina. El interés sobre la sinaptopodina en los podocitos ha aumentado ya que se demostró que los efectos antiproteínúricos de la ciclosporina son atribuibles a la inhibición de la desfosforilación mediada por la calcineurina y la posterior degradación de esta proteína, lo

que resulta en una estabilización del citoesqueleto de actina de los podocitos, y por lo tanto la prevención en la génesis de la proteinuria<sup>45</sup> (Figura 2).

## TRPC6

El TRPC6 es un canal catiónico no selectivo permeable al calcio, que se expresa en la membrana plasmática del podocito y también contiguo a la ranura diafragmática. Existen mutaciones que dan lugar a la activación inapropiada del canal TRPC6, lo que lleva a la esclerosis focal y segmentaria del adulto joven<sup>46,47</sup>. Esto implica que un control estricto del flujo de calcio en los podocitos mediado por estos canales, es esencial para la integridad de la membrana y de la hendidura. La inducción del TRPC6 afecta directamente a la organización del citoesqueleto, ya que el acople del calcio a la actina será determinante en la contracción podocitaria<sup>48</sup>. El tacrolimus inhibe la actividad de este canal independientemente de su acción inmunosupresora, lo que explica la acción antiproteinúrica de la droga en ciertas glomerulopatías en las cuales en forma primaria o secundaria el TRPC6 se encuentra involucrado<sup>49</sup> (Figura 2), (Capítulo 9).

## Integrinas

Las integrinas, son receptores de adhesión celular heterodiméricos cuya función es fundamental para los procesos de inflamación, inmunidad, progresión tumoral, desarrollo y mantenimiento de la normal arquitectura de los tejidos<sup>50,51</sup>. La adhesión celular y la migración, así como la remodelación de la matriz extracelular es un escenario en el que toman parte la señalización bidireccional y física entre la matriz extracelular, las integrinas, y el citoesqueleto<sup>50,51</sup>. El citoesqueleto de actina de los podocitos, está vinculado a la membrana basal glomerular por medio de las integrinas  $\alpha3\beta1$  y  $\alpha\beta3$ , la integrina  $\alpha\beta3$ , y  $\alpha/\beta$ -dístroglicanos<sup>52</sup> (Figura 2).

La integrina  $\alpha3\beta1$  interacciona tanto a nivel de la membrana basal glomerular como a nivel citoplasmático del podocito. En el primer caso, trabaja asociada en una cascada progresiva de interacciones en la cual el colágeno tipo IV es la matriz: con la laminina, y ésta con el nidógeno, y éste con el perlecano. A nivel citoplasmático, la integrina trabaja con la talina, la vinculina y la paxilina para asociarse al complejo comandado por la actina- $\alpha$ -actinina-4, y con las señales provenientes de la hendidura diafragmática a través del complejo P-cadherina-catenina. Los dístroglicanos se acoplan a la utropina citosólica y se ensamblan al

complejo actina-actinina-4 (Figura 2).

## Podocalixina-Ezrina

La podocalixina, es una proteína aniónica de transmembrana que se localiza en la membrana apical de los podocitos glomerulares, en el glicocálix<sup>53</sup>. Estructuralmente, posee una porción extracelular altamente aniónica, junto con un dominio globular y un tallo de yuxtamembrana, lo que le da la forma en callado o de bastón<sup>54</sup>. La podocalixina interacciona con factores de regulación y con la ezrina. La ezrina es la que la vincula a la actina citosólica. De esta manera, las interacciones a nivel del glicocálix pueden afectar la contractilidad del podocito a través del complejo podocalixina-ezrina<sup>55</sup>. La podocalixina también es importante para el desarrollo normal de los glomérulos. Su ausencia implica evidencia histológica de ausencia de los pies pedicelares y de hendiduras diafragmáticas<sup>56</sup>. En el podocito, la podocalixina es el principal contribuyente a la carga aniónica de los pedicelos, y a través de su relación con el citoesqueleto de actina en la formación normal y el mantenimiento de la estructura podocitaria (Figura 2).

## El rol emergente de los microtúbulos: Las forminas

Los filopodios, son delgadas proyecciones citoplasmáticas compuestas de actina que se encuentran en células migrantes. El diálogo entre el citoesqueleto de actina y los microtúbulos está presente en muchos procesos celulares, tales como el movimiento celular y la formación de filopodios. Los microtúbulos hacen contacto con los filopodios de actina y estimulan su reorganización<sup>57</sup>. Por medio de la polimerización, los microtúbulos crecen desde el centro de la célula a su periferia, donde sus terminales interactúan con varios sitios (incluidos los filopodios) que ayudan a coordinar el movimiento celular. El contacto directo entre microtúbulos y filopodios se correlaciona temporalmente con una inflexión y unión de los filopodios<sup>58</sup>. El descubrimiento de que el gen INF2, que codifica a la proteína formina, está mutada en pacientes con casos de esclerosis focal y segmentaria familiar, ha virado la atención hacia la migración celular y la formación de filopodios en los podocitos<sup>59</sup> (Capítulo 9). Las forminas, son proteínas altamente conservadas que tienen funciones esenciales en la remodelación del citoesqueleto de actina y de los microtúbulos, determinando la forma de células eucariotas y su comportamiento. Poseen capacidad de regular directamente, tanto a los filamentos de actina como de los microtúbulos y son conocidas por su capacidad para

estabilizar los microtúbulos, y de este modo facilitan la migración de las células<sup>60</sup>.

## Figuras

Figura 1. Membrana de filtración glomerular.

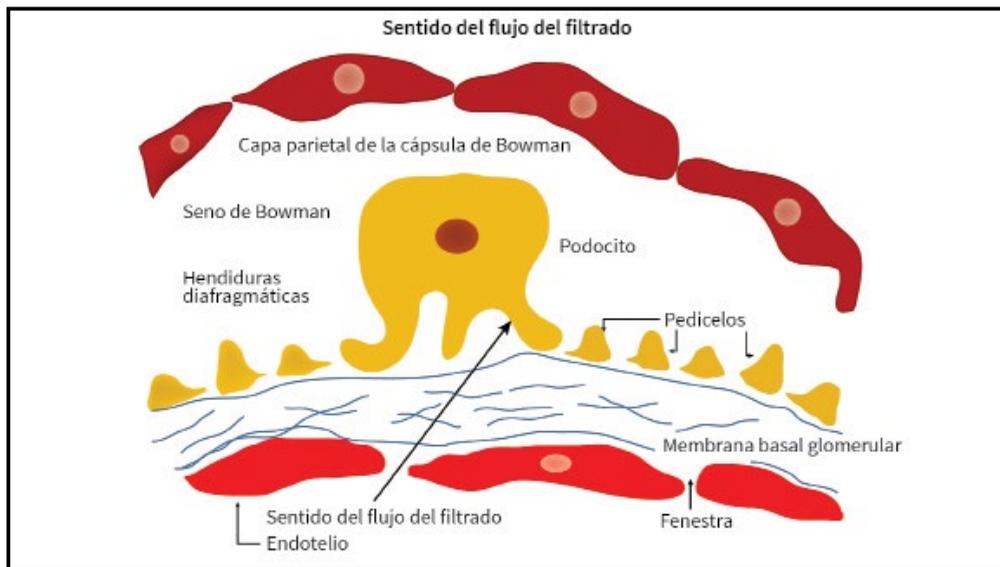
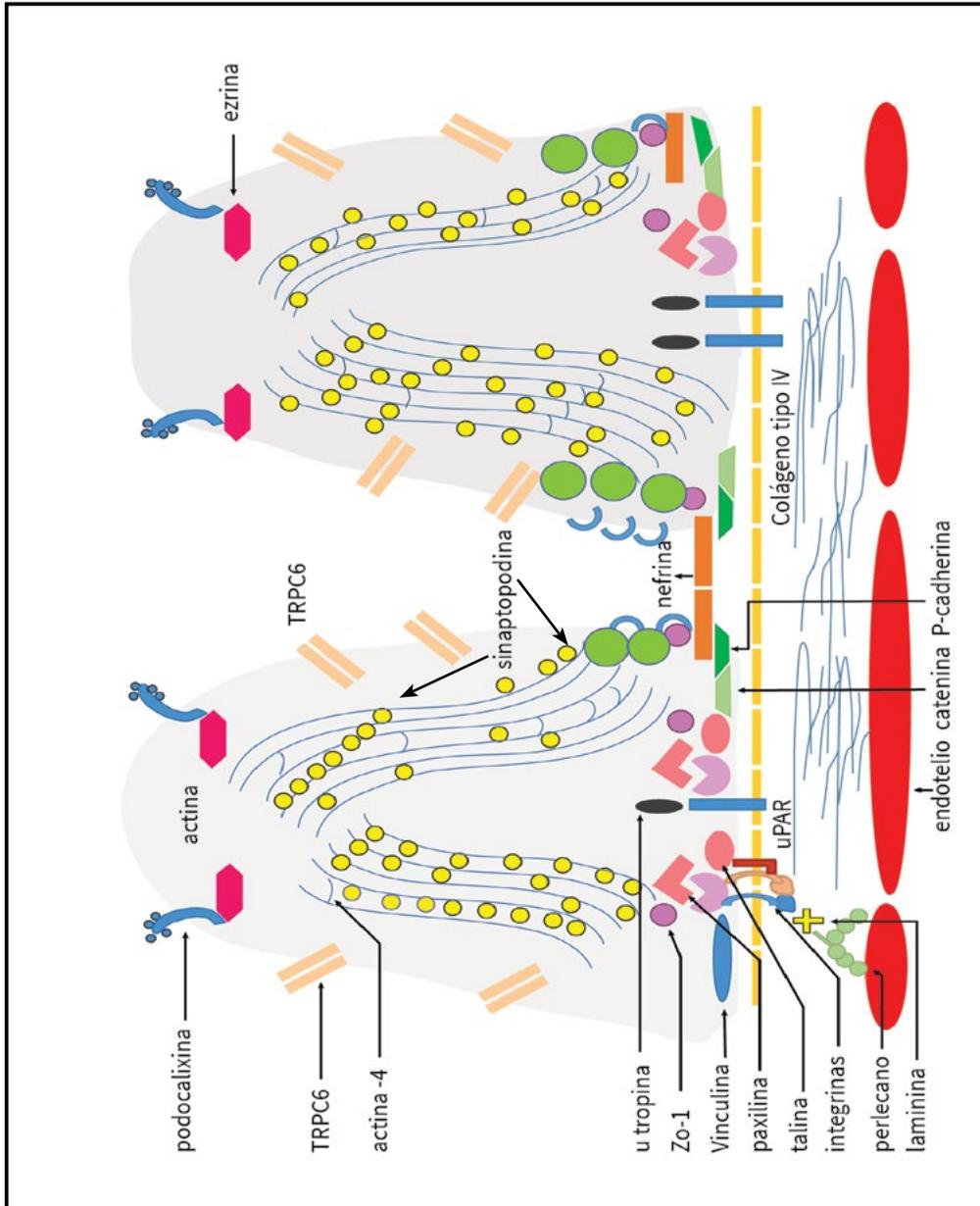


Figura 2. Principales proteínas podocitarias y de la membrana basal glomerular.



## Bibliografía

1. Ballermann BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 2005; 67:1668–1671.
2. Ohse T, Pippin JW, Chang AM, et al. The enigmatic parietal epithelial cell is finally getting noticed: a review. *Kidney Int* 2009; 76:1225–1238.
3. Schlondorff D, Banas B. The mesangial cell revisited: no cell is an island. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1179–1187.
4. Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 463–468.
5. Banas MC, Banas B, Hudkins KL, et al. TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 704–713.
6. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113:1390–1397.
7. Trimarchi H. Abatacept in glomerular diseases. The open road for the second signal as a new target is settled down. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2015; 9: 2-14.
8. Wei C, Moller CC, Altintas MM, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14: 55–63.
9. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int* 2008; 74: 22–36.
10. Trimarchi H. Plasmin, urokinase plasminogen activator receptor and amiloride in the nephrotic syndrome. Chapter 2. En “Nephrotic Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Treatment” editado por M Mubarak. Nova Science Publishers, INTECH, USA 2015.
11. Kriz W. The pathogenesis of ‘classic’ focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 6):vi39–44.
12. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 322–332.
13. Peti-Peterdi J, Sipos A. A high-powered view of the filtration barrier. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1835–1841.
14. Appel D, Kershaw DB, Smeets B, et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 333–343.
15. Becker JU, Hoerning A, Schmid KW, Hoyer PF. Immigrating progenitor cells contribute to human podocyte turnover. *Kidney Int* 2007; 72: 1468–1473.
16. Ohse T, Vaughan MR, Kopp JB, et al. De novo expression of podocyte proteins in parietal epithelial cells during experimental glomerular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 298: F702–711.
17. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2941–2952.
18. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999; 42: 1341–1344.
19. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 59: 2104–2113.

20. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 898–910.
21. Tan JC, Workeneh B, Busque S, Blouch K, Derby G, Myers BD. Glomerular function, structure, and number in renal allografts from older deceased donors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 181–188.
22. Trimarchi H. Podocyturia. What is in a name?. *J of Translat Internal Med* 2015; 3: 51–56.
23. 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: 3128–3138.
24. Romagnani P, Lasagni L, Remuzzi G. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 137–146.
25. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Politei J, Stern A, Andrews J, et al. Podocyturia in Fabry adult untreated and treated patients. A controlled study. *Journal of Nephrology* 2016; DOI 10.1007/s40620-016-0271-z.
26. Jefferson JA, Alpers CE, Shankland SJ Podocyte Biology for the Bedside. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 835–845.
27. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2416–2423.
28. Ruotsalainen V. Nephryn is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7962–7967.
29. Brandt DT, Grosse R. Get to grips: steering local actin dynamics with IQGAPs. *EMBO Rep* 2007; 8: 1019–1023.
30. Zhu J. p21-activated kinases regulate actin remodeling in glomerular podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F951–F961.
31. Garg P. Actin-depolymerizing factor cofilin1 is necessary in maintaining mature podocyte architecture. *J Biol Chem* 2010; 29: 22676–22688.
32. Boute N. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349–354.
33. Huber TB, Scherme B, Benzing T. Podocin organizes ion channel-lipid supercomplexes: implications for mechanosensation at the slit diaphragm. *Nephron Exp. Nephrol* 2007; 106: e27–e31.
34. Shono A. Podocin participates in the assembly of tight junctions between foot processes in nephrotic podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2525–2533.
35. Schwarz K. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001; 108: 1621–1629.
36. Van Duijn TJ, Anthony EC, Hensbergen PJ, Deelder AM, Hordijk PL. Rac1 recruits the adapter protein CMS/CD2AP to cell-cell contacts. *J Biol Chem* 2010; 285: 20137–20146.
37. Shih NY. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999; 286: 312–315.
38. Shapiro L, Fannon AM, Kwong PD, Thompson A, Lehmann MS, Grübel G et al. Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins. *Nature* 1995; 374: 327–337.
39. Yonemura S, Itoh M, Nagafuchi A, Tsukita S: Cell-to-cell adherens junction formation and actin filament organization: Similarities and differences between nonpolarized fibroblasts and polarized epithelial cells. *J Cell Sci* 1995; 108: 127–142.

40. Schnabel E, Anderson JM, Farquhar MG: The tight junction protein ZO-1 is concentrated along slit diaphragms of the glomerular epithelium. *J Cell Biol* 1990; 111: 1255–1263.
41. Kumeta M., Yoshimura SH, Harata M, Takeyasu K. Molecular mechanisms underlying nucleocytoplasmic shuttling of actinin4. *J Cell Sci* 2010; 123: 1020–1030.
42. Weins A et al. Mutational and biological analysis of  $\alpha$ -actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3694–3701.
43. Weins A et al. Disease-associated mutant  $\alpha$ -actinin-4 reveals a mechanism for regulating its F-actin binding affinity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16080–16085.
44. Huber TB, et al. Bigenic mouse models of focal segmental glomerulosclerosis involving pairwise interaction of CD2AP, Fyn, and synaptopodin. *J. Clin Invest* 2006; 116: 1337–1345.
45. Faul C et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931–938.
46. Winn MP. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308: 1801–1804.
47. 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: F689–F701.
48. Möller CC et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 29–36.
49. Tian D, Jacobo SM, Billing D, et al. Antagonistic regulation of actin dynamics and cell motility by TRPC5 and TRPC6 channels. *Sci Signal* 2010; 3: ra77.
50. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002; 110:673–687.
51. Arnaout MA, Mahalingam B, Xiong JP. Integrin structure, allostery, and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21:381–410.
52. Greka A, Mundel P. Cell Biology and Pathology of Podocytes. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 299–323.
53. Doyonnas R, Nielsen JS, Chelliah S et al. Podocalyxin is a CD34-related marker of murine hematopoietic stem cells and embryonic erythroid cells. *Blood* 2005; 105: 4170–4178.
54. Kerjaschki D, Sharkey DJ, Farquhar MG. Identification and characterization of podocalyxin—the major sialoprotein of the renal glomerular epithelial cell. *J Cell Biol* 1984; 98: 1591–1596.
55. Orlando RA, Takeda T, Zak B, et al. The glomerular epithelial cell anti-adhesin podocalyxin associates with the actin cytoskeleton through interactions with ezrin. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1589–1598.
56. Doyonnas R, Kershaw DB, Duhme C, et al. Anuria, omphalocele, and perinatal lethality in mice lacking the CD34-related protein podocalyxin. *J Exp Med* 2001; 194: 13–27.
57. Schober JM, Komarova YA, Chaga OY, Akhmanova A, Borisy GG. Microtubule targeting dependent reorganization of filopodia. *J Cell Sci* 2007; 120: 1235–1244.
58. Mogilner A, Keren K. The shape of motile cells. *Curr Biol* 2009; 19: R762–R771.
59. Boyer O et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 239–245.
60. Wen Y et al. EB1 and APC bind to mDia to stabilize microtubules downstream of Rho and promote cell migration. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 820–830.

