

## EREDETI KÖZLEMÉNY

# Szemléletváltás küszöbén: új ismereteink a vesefibrosisról krónikus vesebetegségben

BUKOSZA Éva Nóra

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A krónikus vesebetegség a sokféle etiológia ellenére végső soron egységesen, a vese fibroticus átalakulási mechanizmusával vezet végstádiumú veseelégtelenséghez. Az elmúlt években született – elsősorban kísérletes – kutatási eredmények jelentősen megváltoztatták az elképzelést a vese ezen átalakulásával kapcsolatban: egyértelművé vált, hogy a vesefibrosis egy dinamikus, sok szereplő részvételével zajló aktív folyamat. Ezen folyamatokban részt vevő tényezők befolyásolása reményt jelenthet arra nézve, hogy képesek leszünk a krónikus vesebetegség végstádiumának megelőzésére. Ez az összefoglaló közlemény a vesefibrosis és a krónikus vesebetegség összefüggését, az elterjedt vizsgálómódszerekből származó eredményeket és a közelmúltban felismert paradigmaváltást hozó tényezőket mutatja be.

**Kulcsszavak:** krónikus vesebetegség, vesefibrosis, glomerulonephritis, extracelluláris mátrix, SGLT-2-gátlók

**At the doorstep of an attitude change: our novel knowledge on renal fibrosis in chronic kidney disease**

Bukosza EN

**Summary** – In spite of the diverse etiology, chronic kidney disease is finally leading to end-stage renal disease uniformly by the fibrotic transformation of the kidneys. In recent years – mainly due to experimental data – the explanation of this transformation changed profoundly: it has been revealed, that renal fibrosis is a dynamic, actively ongoing process involving many keyfactors. Influencing these factors, give us hope to prevent the progression of chronic kidney disease. This review summarizes the connection of renal fibrosis and chronic kidney disease, the results of the widely used different methods and the recently discovered mechanisms, which caused paradigm change in this topic.

**Keywords:** chronic kidney disease, renal fibrosis, glomerulonephritis, extracellular matrix, SGLT-2-inhibitor

## RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

ACE-gátlók = angiotenzinkonvertázenzim-gátlók

ATP = adenzin-trifoszfát

B6 = fekete szőrű, laboratóriumi kísérleti egértörzs, rövidítés Black6, más néven C57B/6

CFI, C2/CFB, C7 = komplementrendszer elemei: komplement faktor I, 2 vagy B, 7

CKD (chronic kidney disease) krónikus vesebetegség

C3GN = C3 komplement glomerulonephritis

ECM = extracelluláris mátrix

EMT = epitheliomesenchymalis transzformáció

FVB = albínó laboratóriumi kísérleti egértörzs, rövidítés a „friend leukemiavírus B” után

GFR = glomeruláris filtrációs ráta

GN = glomerulonephritisek

HUS = haemolyticus uraemiás szindróma

LRP2/megalin = low density lipoprotein-related protein 2, más néven megalin

MMP = mátrixmetalloproteáz

RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

SGLT-2-receptor = sodium-glucose transzporter 2-receptor

TIMP = (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) mátrixmetalloprotenáz szöveti gátlófehérje

TINAGL1 = tubulointerstitialis nephritis antigénszerű-1

TGF-β = transzformáló növekedési faktor-béta

TMA = thromboticus microangiopathia

Dr. Bukosza Éva Nóra,  
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,  
Kardiológia Profil;  
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.  
E-mail: [kardiologia@szentimrekorhaz.hu](mailto:kardiologia@szentimrekorhaz.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.005>

Hypertonia és Nephrologia  
2021;25(2):53-60.

## Bevezető

A vesefibrosis, függetlenül az etiológiától, a krónikus vesebetegségek patomechanizmusának végső, közös útja. A vesét érő káros hatások (toxicitás, hypoxia, ischaemia, genetikai tényezők) okozta sejtelhalást követően a szöveti helyreállító mechanizmusok elégtelen vagy túlzott működése következményeként idült, progrediáló kötőszövet-felzaporodás alakul ki, ami folyamatos további funkcióvesztéshez, végső soron vesepótló kezelést igénylő állapothoz vezet. A krónikus vesebetegség (CKD) gyakran a végstádiumig tünetmentes marad és a végstádiumú veseelégtelenségre specifikus, hatékony kezelést napjainkig nem ismerünk (1), ezért a vesefibrosis tanulmányozása változatlanul a kísérletes és klinikai nefrológia érdeklődésének középpontjában áll.

A napjainkban már egyre szélesebb körben elérhető szofisztikált vizsgálómódszerek, valamint bizonyos újszerű farmakológiai felismerések (például SGLT-2-receptor szerepe CKD-ben) a vese extracelluláris mátrix (ECM) rendszerének tanulmányozását új megvilágításba helyezik. Multiplex vizsgálómódszerek (génexpressziós microarray-k, fehérje-tömegspektrometria) rendszerszemléletű elemzést, a transzlációs medicina, a géntechnikának köszönhetően az állatkísérletes felvetésektől a betegágyig vihető kurrens nefrológiai kérdések megválaszolását teszik lehetővé. A vese kötőszövetében zajló patológias változások megismerésétől és befolyásolásától a krónikus vesebetegség progressziójának lassítását, a végstádiumú veseelégtelen állapot elérésének késleltetését, így a betegek számára hosszabb, jobb életminőségű túlélést, illetve a jövőben eredményesebb, költséghatékonyabb terápiákat remélünk.

Összefoglaló közleményemben a vesefibrosis és a krónikus vesebetegség összefüggését, a téma állatkísérletes megközelítéseit, az elterjedt vizsgálómódszerekből származó eredményeket és a közelmúltban felismert paradigmaváltást okozó tényezőket mutatom be.

## A krónikus vesebetegség epidemiológiája, okai, jelentősége

A krónikus vesebetegség (CKD) definíció szerint a több mint három hónapon át fennálló strukturális vagy funkcionális vesekárosodás (2). A CKD a világ népességének 10%-át érintő globális probléma, ami jelentős megterheléssel jár a beteg egyénre nézve és súlyos egészségügyi, valamint gazdasági terhet ró a társadalmakra (3). Statisztikai adatok alapján a krónikus veseelégtelenség 2016-ban a 16. leggyakoribb halálok volt (2). A CKD-hez vezető leggyakoribb okok között a cukorbetegség (4), a magasvérnyomás-betegség, a glomerulonephritisek (a glomerulus gyulladással járó betegségei), illetve az autoszomális domináns policisztás vesebetegség (2), míg ritkábban a vese egyéb részeit érintő gyulladással járó megbetegedések (tubulointerstitialis nephritisek, ismételt vesemedence-gyulladás) és egyes kóros vizeletelvezető rendszeri elváltozások (vesicoureteralis reflux, elfolyási akadályt okozó veseköveség, prosztatamegnagyobbodás, vesedaganat) említhetők. Sok beteg esetében azonban nem azonosítható egyértelmű kórok, leggyakrabban kevert etiológiáról beszélhetünk. A legfrissebb szakirodalmi álláspont szerint már olyan, korábban egyértelmű/kizárólagos entitások, mint a tisztán diabeteses

nephropathia is megkérdőjelezhető (5). Szövődményes – 2-es típusú – cukorbetegséget populációs méretekben diagnosztizálunk egyidejűleg hypertoniás, hyperlipidaemiás, elhízott (a metabolikus szindróma kritériumait legalább megközelítő) betegeknel. Ugyanakkor bizonyított, hogy a többféle károsító mechanizmusnak tartósan kitett vese a hyperglykaemiával szemben is sérülékenyebb. Mindezek alapján a krónikus vesebetegségek tárgyalásakor életszerűbb többtényezős idült veseelégtelen állapotról beszélünk, amelyben egyes kórokok szerepe (például a diabetesé) különböző súllyal érvényesülhet.

A CKD a cardiovascularis megbetegedések és halálozás független rizikófaktora önmagában és társbetegségként egyaránt (6, 7). A CKD minden esetben a kóreredetre jellemző ütemben fokozódó fehérjeveléssel, a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) romlásával és szövettani vizsgálattal követhető extracelluláris mátrixfelzaporodással jár. A végstádiumú veseelégtelenség hypervolaemiával, hyperkalaemiával, renalis cachexiával járó uraemiás tünetegyüttes. A súlyos társbetegségekkel magyarázható korai halálozás miatt azonban a visszafordíthatatlan és progresszív CKD-betegeknél csak mindössze 5%-a jut el eddig az állapotig. A végstádium elérését megelőzően elhunytak körében végzett vizsgálat a pangásos szívelégtelenség, koszorúér-betegség, a diabetes és a vérszegénység előfordulását gyakoribbnak találta, a vérnyomás viszont nem függött össze a prognózissal (8).

A végstádiumú veseelégtelen betegek kezelése költséges és súlyos szövődmények kockázatával jár. Az életmentő kezelésként akár hosszú éveken át végzett hemo- vagy peritonealis dialízis kockázatai jól ismertek (például kezelés alatti hypotensio, szívizomstunning, malignus arrhythmia, kanül- vagy hashártyaszepszis) (9), hosszabb távú túlélést pedig csak a személyes és anyagi áldozatokkal járó veseátültetés és annak utókezelése jelenti. Ráadásul a végstádiumú veseelégtelenséghez vezető kórok egy része, így a primer glomerulonephritisek (GN) közé sorolható fokális szegmentális glomerulosclerosis a transzplantált graftvesében visszatérhet (10). A végstádiumú veseelégtelenség állapotát tehát minden lehetséges eszközzel megelőzni igyekszünk.

## A vesefibrosis vizsgálata a kísérletes nefrológiában

A kísérletes nefrológiában az állatkísérletes megközelítés adta lehetőségek miatt a vesefibrosis vizsgálatának két jellegzetes irányvonala alakult ki, amelyek vagy a glomerulosclerost, vagy a tubulointerstitialis fibrosist helyezik a középpontba. A hipertenzív (például renalis denerváció) és a diabeteses nephropatiát előidéző (például streptozotocin-indukált), az elhízással összefüggő (diéta indukálta obesitas), a podocytaikat célzó genetikai és toxikus modellek döntően a glomerulosclerosis patomechanizmusára, míg az ischaemia-reperfúzió vagy szepszis talaján kialakult akut vesekárosodás (AKI) -modellek a tubulointerstitialis fibrosis kialakulását és progresszióját befolyásoló tényezőkre fókuszálnak. Ugyanakkor a toxikus (például adriamycin nephropathia) és veseüregrendszeri túlnyomással létrehozott (unilateralis ureterobstrukció) vagy a fentiek közül akár több eljárást is kombináló rendszerekben a mindkét régiót szükségszerűen érintő kórélettani eltéréseket a klinikai realitástól jelentősen különböző nagyságrendben vizsgálják.

A glomeruláris betegségekben számos podocytakárosodáshoz vezető genetikai eltérést azonosítottak, toxikus hatások, metabolikus és hemodinamikai tényezők, valamint az oxidatív stressz és az alapmembrán elektromos töltésének szerepét vizsgálták. Az ez irányú kutatások sokszínűségét jól példázza a többféle etiológiájú glomeruláris hiperfiltráció szerepének felismerése a vesefibroszisban. Glomeruláris hiperfiltráció ugyanis kialakulhat (veleszületetten vagy az öregedés természetes folyamata révén csökkent nefronszám miatt) megnövekedett filtrációs igény, de elhízásban (a megnövekedett testméretnek tulajdonítható) relatív filtrációs szükséglet fokozódása okán is. A tubulointerstitialis fibrosis kutatások eredményei (lásd parciális epitheliomesenchymalis transzformáció – EMT) pedig az epithelsejtek fenotípusváltásának (tudniillik mesenchymalis sejtekre jellemzővé válásának) szerepe mellett már rávilágítottak az extracelluláris mátrix által formált alapmembránok elhatároló szerepére és az ezáltal mikrokörnyezetként értelmezhető sejtközi terek és az itt zajló molekuláris folyamatok felismerésének fontosságára.

## Szemléletváltás: a passzív vázrendszertől a dinamikus remodellációig

A vesefibroszis rendszerszemléletű vizsgálata az 1990-es évekre, az elektronmikroszkópia és a tömegspektrometria alkalmazásának kezdetéig nyúlik vissza és korábbról ismert mátrixbiológiai kutatásokra épül. Az emlős extracelluláris mátrix megismerésével több mint 300 ECM-alkotó fehérje között 43 különböző kollagénegység, 35-féle proteoglikán és körülbelül 200 komplex glikoprotein, valamint több mint 700 ECM-kapcsolt szekretált, jelátvivő vagy szabályozó (citokinek, növekedési faktorok), sőt számos napjainkig ismeretlen szerepű fehérjét ismertünk meg (11, 12). A vese extracelluláris mátrixát a vese parenchymás sejtjei által létrehozott, szekretált, keresztkapcsolt háromdimenziós hálózatként értelmezzük, amelynek két formája különül el: a sejteket körülvevő strukturális váz, valamint a specializált alapmembránok.

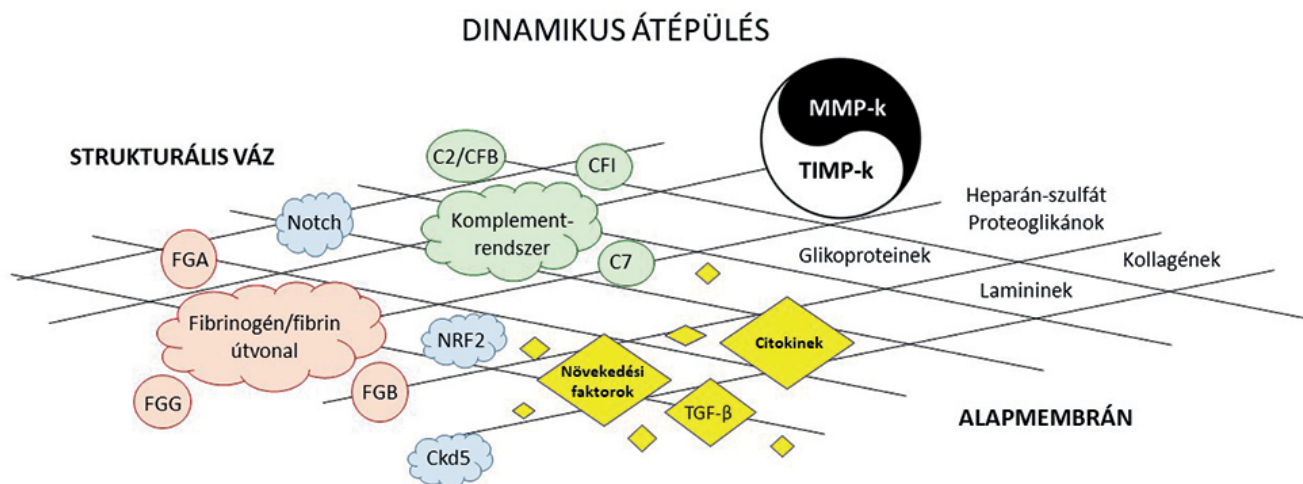
Az endothelsejtek és a podocyták által termelt alapmembránok összeolvadásából eredő glomeruláris bazális membránját, a mesangialis mátrixot, a tubularis epithelsejtek alapmembráját, valamint a veseszövetben jelen lévő vér- és nyirokerek falát egyaránt struktúr- és szabályozófehérjék népes és bonyolult rendszere képezi (13). Mechanisztikus szempontból a szűkebb értelemben vett struktúrfehérjék hálózata valóban egyféle váz- és támasztófeladatot is ellát. Erre a vázrendszerre azonban – jelenlegi tudásunk szerint – egy passzív rendszer helyett sokkal inkább egy dinamikus, folyamatos átépüléssel (remodellációval) jellemezhető hálózatként kell gondolnunk (1. ábra). Az extracelluláris mátrix a változó fiziológiás és/vagy patofiziológiás igényekre fehérje-összetételével plasztikusan reagál, valamint aktív jelátviteli folyamatok színterékként-közvetítőjeként szolgál, így egyes kórállapotokban (kellően érzékeny vizsgálómódszerekkel) a megváltozott viszonyokhoz adaptív sejtműködés lenyomatát megtalálhatjuk benne.

A közelmúltban meghatározták az egészséges ember és a vad típusú egér glomeruláris ECM-összetételét (14, 15). Ezek a vizsgálatok rámutattak arra, hogy a glomeruláris ECM lényegesen komplexebb működésű és több elemet magába foglaló rendszer, mint azt korábban feltételeztük (16, 17), és részletes megismerésétől a vese fejlődésében és patológiás folyamataira nézve jelentős haszon várható.

Lennon és munkatársai vizsgálata alapján az emberi glomerulusban 144 jelen lévő ECM-fehérjét ismertünk meg. Ezek egy része a szűkebb értelemben vett, nagyon szorosan kapcsolatos mátrixfehérjék rendszere, a többi azonban az előzőeknél nagyobb számban jelen lévő, hasonlóan hangsúlyos elemnek tartható, strukturális és szabályozó szereppel bíró járulékos fehérjék csoportja.

A transzplantációra szánt, fel nem használt vesékből többlépcsős (szűrési, enzimatis és kémiai pufferes) eljárással kinyert glomerulusok vizsgálatával 24 a strukturális váz, másik 24 az alapmembrán és további 96 mátrixkapcsolt fehérjét azonosítottak (14). Sőt ezentúl a Hobeika és munkatársai mikrodisszekciós lézertechnikával standard vesebiopsziás anyagból

**1. ábra.** A vese extracelluláris mátrixát, amelyet háromdimenziós hálózatként értelmezzünk, strukturális és szabályozófehérjék népes és bonyolult rendszere képezi. Ez a vázrendszer dinamikus, folyamatos átépüléssel (remodellációval) jellemezhető hálózatként működik



kinyert veseglomerulusok proteomikai analizisét több metódika összehasonlításával elvégzett vizsgálata még további 54 glomeruláris mátrixfehérjét írt le (15). Világos, hogy ilyen nagyszámú fehérje pusztán jelenlétén túl, ezek lokalizációja és működésének interakciója is fontos üzenetet hordozhat. Immunszöveti vizsgálatokkal nemcsak megerősítették a fenti fehérjék (például TINAGL1, kollagén VI, nefronektin és vitronektin) jelenlétét, hanem a glomeruláris kompartmentekre nézve pontos lokalizációjukat is kimutatták (14), ami segíti a funkcionális összefüggések megértését.

Az eltérő genetikai háttérrel rendelkező, vad típusú egerek glomeruláris ECM-fehérje mintázatának és fehérjeürítésének összehasonlítása olyan fehérjék szintézisének megváltozását tárta fel, amelyek fokozhatják a betegségekre való hajlamot. A B6 és FVB egértörzsekről ismert, hogy a szisztémás vérnyomásban nem különböznek, viszont az FVB-egérvesében jelentősen kevesebb a glomerulusok száma, és a B6 nőstény-FVB hím viszonylatban az emberi microalbuminuriának megfelelő (30–300 mg) nagyságrendben napi ürített albuminmennyiségben különbség van (18). Az egészséges és progresszív nephropathiára hajlamos egerek összehasonlításával jelentős ultrastrukturális különbségeket írtak le. Transzkriptomikai (génkifejeződés) és proteomikai (fehérjemintázat) analizis alapján a nephrosishajlamért ECM-tulajdonságainak megváltoztatása miatt a mátrixmetalloproteinázok, liver X receptor/retinoid X receptor, a nukleáris faktor erythroid 2-related factor 2, Notch és a ciklindependens kináz 5 útvonalak gátlása lehet felelős (13). Irodalmi ismereteink szerint ezek az útvonalak a mitochondriális oxidatívstressz-válaszban, a koleszterin- és szabadzsírsav-metabolizmusban, a podocytták apoptózisának szabályozásában, valamint a renintermelő juxtaglomeruláris sejtek révén a RAAS-rendszer és a lipidmetabolizmus közti párbeszédben szerepelnek (19–22). Megjegyzendő, hogy a vese sejteknek, különösen a nagy energiaigényű és viszonylag kis glikolítikus kapacitású proximális tubulussejteknek egyik fő ATP-forrása a szabad zsírsavak mitokondriális béta-oxidációja (23). A kóros zsírsavcsere szerepét vese-fibrosisban már az egyik legkorábbi, obesitással összefüggő glomerulopathiában humán biopsziás anyagon végzett, génexpressziós microarray vizsgálat is felvetette (24).

### A klasszikus mátrixfehérjék és a turnover szerepe

Az ECM klasszikus alkotófehérjéinek (kollagének, lamininek) szorosan szabályozott ciklikus termelési és lebomlási egyensúlya (turnover) biztosítja a kötőszövet egészséges homeosztázisát. Az ECM átépülésével kapcsolatos kórképekben, amilyen például a vese-fibrosis vagy egyes malignus veseelváltozások, a megzavart turnover különösen fontos, patológiás szereppel bír (25–32). Régóta ismert, hogy különféle kórállapotokban a glomeruláris alapmembránban megfigyelhető egyes kollagének felhalmozódása, ami vagy fokozott termelés, vagy a természetes lebomlás csökkent üteme kapcsán jöhet létre. A mesangialis tér főként I-es és IV-es  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  típusú kollagén lerakódása miatti kiszélesedése típusos jelenség mind a nem diabeteses, zsírdiéta által okozott elhízással kapcsolatos glomerulopathiában (33, 34),

mind a diabeteses nephropathiában (35–37). A teljesség igénye nélkül említve, a fokozott kollagéntermelődést például diabeteses vesebetegségben az aktiválódott mesangialis sejtek szintézisének (38), nefrotoxikus nephritis modellekben a gyulladást okozó TGF- $\beta$  citokin szerepének (39) tulajdonítják. Ugyanakkor főleg az emelkedett vércukorszint szerepére utalva több tanulmányban (diabetesesek humán mintáin, sejt kultúrán és patkány kísérletben is) leírták a mátrixmetalloproteinázok (MMP-k, főként: MMP-2, MMP-9 és MT1-MMP) és gátló fehérjék, a TIMP-ek (TIMP-1, -2) megváltozott egyensúlyát, amely az ECM-fehérjék csökkent degradációjához vezethet (40–43).

Érdekes megfigyelés, hogy az egyedfejlődés során még az endothel- és epithelsejtek által termelt (az interstitialis fibrosisra is jellemző) mátrixalkotók az I-es és III-as típusú kollagének, valamint a fibronektin, idővel a glomerulusban és a vérerek falában – vélhetően a hemodinamikai hatásokhoz alkalmazkodva – III-as és IV-es típusú kollagénekre cserélődnek (44). Ez a felismerés felhívja a figyelmet arra, hogy a folyamatos átépülésben lévő extracelluláris mátrix rendszer működésének vizsgálatához az *in vitro* (sejt kultúra, disszekció során) kinyert biológiai minták laboratóriumi és szövettani vizsgálata megközelítés nem elegendő.

### A glomerulosclerosis, proteinuria és vesefunkció-romlás összefüggésének újdonságai

Megfigyelések szerint a glomeruláris betegségek progressziója során a glomeruláris extracelluláris mátrix felhalmozódása együtt jár a súlyosbodó vesefunkció-romlással. A folyamat követésére a résdiafragma sérülése miatt fokozott albuminfiltráció mérése a klinikai gyakorlatban jól mérhető mutatóként szolgál. A glomerulosclerosis mértéke azonban csak áttételesen áll összefüggésben a vesefunkció-romlással. Az ACE-gátlók használata során gyűjtött klinikai tapasztalat alapján nem új keletű a megfigyelés, hogy az intraglomeruláris nyomás csökkentésével a proteinuria mérsékelhető, ami együtt jár a vesefunkció-romlás ütemének lassulásával. Ma már azonban azt is tudjuk, hogy a filtrátumban jelen lévő albumin nem csupán egy tüneti jelenség vagy mérhető mutató, hanem önmagában kóros szereppel bír.

Molekuláris szintig követhető, hogy meglepő módon a vizeletben jelen lévő albumin az epithelsejtekre toxikus hatású. Egyrészt a fokozott albuminürítés a podocyttákban és a szomszédos parietalis epithelsejtekben retinsav-felhalmozódást okoz, ami apoptózist indukál, így a glomeruláris laesiót rontja (45). Másrészt a tubularis epitheliumra kifejtett hatás a reabszorpció és kiválasztó működés sérülése révén végeredményben direkt vesefunkció-romláshoz vezet. Kimutatták, hogy az albumin feltételezhetően az LRP2/megalin receptor közvetítésével, illetve direkt endocytosisal egyaránt bejut a tubulussejtek plazmájába, ahol az endoplazmatikus reticulum stressz útján létrejövő intracelluláris kalciumszint-emelkedésen keresztül apoptózishoz vezet. Egy kémiai chaperon, a 4-fenil-butirinsav e folyamat gátlásával azonban képes kivédeni az albumin toxikus hatását, így a glomerulosclerosis és albuminuria progressziója ellenére a kísérleti felállásban a vesefunkció-romlás megelőzhető (46).

A vesefunkció megtartását nem annyira a glomerulosclerosis üteme, hanem a sértetlenül megmaradó glomeruláris és tubularis epithelsejtek épsége és patológiás körülmények között a fiziológias működés megőrzési képességének határai szabják meg.

## In vivo összefüggések: a hemodinamikai tényezők, tubuloglomerularis feed-back

Az állatkísérletes és laboratóriumi megfigyelések alapján a szöveti gyulladás és a fibroblast sejtek proliferációjával és mátrixfelszaporodással jellemzett fibrosis együtt jár a CKD progressziójával (1. táblázat). Ezért a gyulladás és fibrosis mechanizmusát, a CKD-progresszió motorjának feltételezve, a kísérletes nefrológia az elmúlt néhány évtizedben intenzíven kutatta. Sajnos azonban a mai napig alig ismerünk olyan klinikai vizsgálatot, ami a gyulladás vagy a fibrosis célzott kezelésével klinikailag szignifikáns módon befolyásolta volna a CKD progresszióját. Kérdéses, hogy ez a vizsgált végpontok (tudniillik becsült GFR és fehérjeürítés) alacsony szenzitivitásának vagy a gyulladás/fibrosis és a CKD progressziója közti kóroki kapcsolat hiányának tudható-e be. Ugyanakkor a vese hemodinamikáját, a glomeruláris hiperfiltrációt befolyásoló terápiák (például ACE-gátlók) a klinikai gyakorlatban lényegesen nagyobb mértékben mutatnak GFR-megőrző hatást.

### 1. táblázat. A CKD progresszióját irányító tényezők

Podocyta, parietalis epithelsejt károsodás/vesztés.
Vesefibrosis súlyosbodása.
Fokozódó albuminürítés.
Glomeruláris hiperfiltráció.
Tubulus epithelsejt metabolikus stressz.
Tubuloglomerularis feed-back-károsodás.

Itt szükséges megemlítenünk, hogy 2020-ban valós paradigmaváltáshoz érkeztünk a CKD patomechanizmusának kutatásában. Az eredetileg antidiabetikumként fejlesztett és szabadalmaztatott, SGLT-2-gátló gyógyszer-család, a cardiovascularis megbetegedések és a szívelégtelenség kezelését követően diabeteses krónikus vesebetegségben is váratlanul hatékonyan bizonyult (47–49). Továbbmenve, az SGLT-2-gátló dapagliflozin, nem diabeteses CKD-betegekben is a RAAS-gátló kezeléshez hozzáadva, még további vesevédő hatást hozott a kontrollhoz képest (50). A hatásmechanizmus az SGLT-2-gátlók tubuloglomerularis feedback-re gyakorolt hatásában rejlik, bár a legrészletesebb, pontos karakterizálás még folyamatban van. A fentiekben már említettük, hogy a glomeruláris hiperfiltrációt okozó állapotok a glomerulosclerosis és vesefunkció-romlással direkt összefüggésben állnak. Az SGLT-2-receptor egy, a nátrium, fehérjék és a szűrletben bizonyos oldott anyagok (például glükóz) visszaszívásáért felelős transzporter, a proximális tubulus epithelsejtek membránjában. A krónikus vesebetegségben számos okból sérülhet a fiziológias viszonyok között a glomeruláris filtrációt szabályozó

visszacatolási mechanizmus. Egy ezek közül a cukorbetegségben enormis mennyiségben filtrálódott glükóz, ami triggerként az SGLT-2-rendszert túlterhelve a glomeruláris feedback kieséséhez vezet. Más kórállapotokban például a nefronsámcsökkenéssel járó esetekben az egy nefronra jutó glükózfiltrációs munka megnövekszik, ami végeredményben az SGLT-2-receptorra nézve a diabeteshez hasonló állapotot eredményez. Magasvérnyomás-betegségben pedig a primeren emelkedett intraglomerularis nyomás provokált proteinuria jelenthet patológiás mértékű metabolikus stresszt a tubulussejtekre (5).

## Archaikus mechanizmusok a mátrixban: komplementrendszer és fibrinogén útvonal

A vesefibrosis tanulmányozásának kezdete óta uralkodó szemlélet szerint a vese – más parenchymás szerveinkhez hasonlóan – evolúciósan magasan differenciáltta, szervspecifikus célokra specializáltta vált sejtjeinek sérülésére aspecifikus, „haszontalan” kötőszöveti felszaporodással reagál. Más szóval, ahol az egyedfejlődés során véges számban elérhető, végdifferenciált sejtek (mint például az osztódni nem képes podocyta) a szöveti helyreállító mechanizmusok számára nem elérhetők (vagy hiányuk más módon, például hyperplasiával, nem kompenzálható), ott a szövetsérülés hatására hegyszövet alakul ki. Transzgenikus állatmodelleken nyert eredmények alapján ismert, hogy a podocyta 20%-ának elvesztése még tolerálható, az e feletti veszteség azonban a hiány mértékével arányos súlyosságu, illetve ütemű FSGS-progresszióhoz vezet (51–53).

A napjainkban már elérhető vizsgálómódszerek ezt a jelenséget leegyszerűsített modellt robbanásszerű információmennyiséggel gazdagítják, sőt más megvilágításba helyezik (2. táblázat). Új felismerés, hogy az akut fázis-fehérjéknek nevezett, eredetileg akut vesekárosodásban leírt, proinflammatorikus inzultusra több mint 25%-os expresszióváltozással reagáló gének szerepét (gyulladásos kezdő inzultus nélküli!) idült fibroticus állapotokban is tetten érjük. A félrevezető megnevezés ellenére olyan archaikus mechanizmusokról, döntően a veleszületett immunitással összefüggésbe hozható elemekről beszélünk, amelyek célja a homeosztázis helyreállítása.

Saját vizsgálatunkban (56) a fibrosisprogresszióban jelentős gének felismerése érdekében FSGS-modell egérglomerulusainak extracelluláris mátrixfehérje-készletét és génexpressziós mintázatát vizsgáltuk, illetve humán FSGS-ből vett glomerulusmintákból származó eredményekkel hasonlítottuk össze. Előrehaladott egér- és humán FSGS-ben egyaránt tisztázatlan eredetű fibrinogén/fibrin felhalmozódása mellett a komplementkaszád számos elemét (CFI, C2/CFB, C7), az immunmoduláns uromodulin és a szerinproteáz SERPINA1 megnövekedett kifejeződését észleltük. A legerősebben szabályozott gének között az inzulin-növekedési faktort kötő fehérje 1 (IGFBP1), az angiotenzin-konvertálóenzim-2 (ACE-2), tubulointerstitial nephritis antigén (TINAG), az oszteopontin (OPN, SPP1), valamint a szklerosztin, a csont morfogénikus fehérje (BMP) jelátviteli útvonal gátlója szerepeltek. Az idült vesefibrosisban megváltozott szabályozású gének alapján az immunválasz és a véralvadási kaszkád irányítása és a Wnt, TGF- $\beta$ , IGF, VEGF által szervezett sejtjelátviteli útvonalak szerepe körvonalazódik.

**2. táblázat.** Megváltozott expressziójú ECM-gének miR-193a-indukált FSGS egér és humán FSGS glomerulummintákban

Génnév	Rövidítés	FC egérben <sup>1</sup>	FC emberben <sup>2</sup>	Funkció
Inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje 1	IGFBP1	100,6	9,1	IGF-jelátvitel-stimulátor
Angiotenzin-I-konvertáz enzim 2	ACE-2	95,7	5,9	vasoconstrictor, magas vérnyomás
Tubulointerstitialis nephritis antigén	TINAG	65,4	4,3	glikoprotein
Defenzin-béta-1	DEFB1	52,0	11,6	mikrobicid, citotoxikus
Uromodulin	UMOD	44,2	51,3	kalciumkristallizáció-gátló, immunválasz-szabályozó
Foszfoplipáz-A1-tag A	PLA1A	42,2	5,0	foszfoplipáz, jelátvitel
Komplementfaktor-I	CFI	37,9	6,9	komplementkaszád-szabályozó
Szerpin A család 1f tagja	SERPINA1	28,3	6,3	koagulációs kaszkád
Oszteopontin	SPP1	26,2	122,8	sejtjelátvitel-modulátor (gyulladás, TGF- $\beta$ , Wnt)
Kininogén 1	KNG1	26,1	26,3	koagulációs kaszkád
EPH-receptor B2	EPHB2	20,8	3,2	efrinjelátvitel
Lumikán	LUM	17,6	45,5	proteoglikán
Szekretált Frizzled kapcsolt fehérje 1	SFRP1	17,3	16,6	Wnt-jelátvitel-modulátor
Reelin	RELN	16,1	6,1	sejt pozicionálás/migráció
WAP 4-diszulfid központi domén 2	WFDC2	15,2	3,5	proteázgátló
Komplementfaktor B	CFB	12,8	7,0	komplementkaszád-szabályozó
Szekretogranin V	SCG5	9,5	9,3	chaperone
Fibulin 1	FBLN1	8,4	3,1	glikoprotein
Mucin 1	MUC1	8,0	3,8	jelátvitel
Komplement C7	C7	7,5	5,3	komplementkaszád-szabályozó
Szemaforin 4D	SEMA4D	6,9	5,0	glikoprotein, sejtjelátvitel
C-X-C motívum kemokin ligand 14	CXCL14	6,9	29,2	citokin, immunválasz-szabályozó
Szöveti faktor útvonal gátló 2	TFPI2	6,9	3,5	koagulációs kaszkád
Laminin-gamma-2 alegység	LAMC2	6,4	3,3	strukturális glikoprotein
Sztanniokalcin-1	STC1	6,0	4,4	kalcium/foszfát egyensúlyt szabályozó
Glipikán-4	GPC4	5,0	4,4	glikoprotein
Klaszterin	CLU	4,9	9,0	chaperone
Szerinproteáz-23	PRSS23	4,8	25,7	szerin-proteáz
Inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérje 3	IGFBP3	4,4	10,5	IGF-jelátvitel-stimulátor
Kollagén tripla helix ismétlődő elem tartalmú 1	CTHRC1	3,9	19,6	vascularis remodeling Wnt-jelátvitel
Aszporin	ASPN	3,9	5,4	kalciumkötő TGF- $\beta$ -gátló
N-acetil-galaktóz-aminil-transzferáz-12	GALNT12	3,9	16,3	fehérjeglikoziláció
Sushi, nidogén és EGF-szerű domének 1	SNED1	0,27	0,33	inzulinválasz
Foszfoplipáz-A2 receptor 1	PLA2R1	0,25	0,17	foszfoplipáz-jelátvitel
Vascularis endothelialis növekedési faktor A	VEGFA	0,16	0,19	proliferáció, migráció, túlélés
Kollagén IV típus alfa-3 lánc	COL4A3	0,15	0,20	strukturális glikoprotein
Szklerosztin	SOST	0,02	0,14	sejtjelátvitel-modulátor (Wnt, TGF- $\beta$ )

FC = (fold-change) lineáris többszörös változás; FSGS/kontroll = <sup>1</sup>miR-193 modell, a Gebeshuber-munkacsoport közleménye (54); <sup>2</sup>idiopathiás FSGS-páciensek, a Bennett-munkacsoport közleménye (55)

Érdekes módon, egy endotoxaemia-asszociált akut vesekárosodás egérmodelljében a korai válaszban (az inokkulációt követő 6 órában) megjelenő akut fázis fehérjék közt szintén a C3-komplement, fibrinogén-alfa, -béta, -gamma, inter-alfatripszin-gátló nehézlánc-4 (ITIH4) megjelenését írták le (57). A magasvérnyomás-betegséggel összefüggő gyors progressziójú malignus nephrosclerosisban pedig klinikai környezetben is igazolták, hogy a kórkép patomechanizmusához (az atípusos haemolyticus uraemiás szindrómához hasonlóan) a thromboticus microangiopathia szövettani képe mellett az alternatív útvonalon keresztül aktiválódó komplementrendszer is hozzájárul (58).

Ismert, hogy a komplementrendszer elsődleges – veseszületett vagy szerzett – zavarainak lehet vese-manifestációja (haemolyticus uraemiás szindróma – HUS), illetve egyes vesebetegségek patomechanisztikus eredetét maga a komplementaktiváció (thromboticus microangiopathia [TMA], C3GN, dense deposit disease) képezi. Ettől függetlenül, a komplementaktivációt járulékos tényezőként azonosították a közvetítő útvonalak egyikeként, már több, különböző eredetű glomerulopathia, illetve CKD patomechanizmusában.

Ugyanakkor a fentiekben részletezett, közelmúltbeli vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a komplementrendszernek, a véralvadási kaskád egyes elemeinek, valamint a fibrinogén/fibrin útvonalnak alapvető, a fibrosist univerzálisan meghatározó elemi patomechanisztikus szerepe lehet. A fentiekben említett, a fibroticus mátrixban újonnan azonosított fehérjék pontos szerepének feltárása a krónikus vesebetegségben a közeljövő, remélhetőleg új terápiás lehetőségekkel kecsegtető tudományos kihívása lesz.

## Összefoglalás

A krónikus vesebetegséggel kapcsolatos kísérletes és klinikai megfigyeléseinkben a közelmúltban olyan lényeges új felismerések születtek, amelyek paradigmaváltásszerűen szemléletformálók, és a közeljövőben vélhetően alapvető változásokat hoznak majd a CKD terápiás megközelítésében. A progresszió egyik alappilléreinek tudott vesefibrosis hatékony befolyásolásához a dinamikus átépülést szem előtt tartva, a vese extracelluláris mátrix komplex összetételéhez további megismerése lesz szükséges. A vesefibrosis patomechanizmusában, a klasszikus vázelemeken túl, az eddigiekben a komplementrendszer, a véralvadási kaskád és a fibrinogén/fibrin útvonal alkotóelemeiként megismert fehérjék központi szerepe sejtethető, bár az ezek közti összefüggések megismerése a jövőben még részletes feltáró munkát igényel majd.

## Irodalom

1. Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One* 2020;15(3):1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230512>
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392(10159):2052-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(12):2032-45. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
5. Anders H-J, Peired AJ, Romagnani P. SGLT-2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa329>
6. Kühn A, van der Giet M, Kuhlmann MK, et al. Kidney function as risk factor and predictor of cardiovascular outcomes and mortality among older adults. *Am J Kidney Dis* november 2020. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.015>
7. Liu P, Wang L, Han D, Sun C, Xue X, Li G. Acquired long QT syndrome in chronic kidney disease patients. *Ren Fail* 2020;42(1):54-65. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1707098>
8. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.659>
9. Morfin JA, Fluck RJ, Weinhandl ED, Kansal S, McCullough PA, Komenda P. Intensive hemodialysis and treatment complications and tolerability. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):S43-S50. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.021>
10. Verani RR, Hawkins EP. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis. A pathological study of the early lesion. *Am J Nephrol* 1986;6(4):263-70. <https://doi.org/10.1159/000167173>
11. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome-An inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004903>
12. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(12):786-801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>
13. Randles MJ, Woolf AS, Huang JL, et al. Genetic background is a key determinant of glomerular extracellular matrix composition and organization. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):3021-34. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040419>
14. Lennon R, Byron A, Humphries JD, et al. Global analysis reveals the complexity of the human glomerular extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(5):939-51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030233>
15. Hobeika L, Barati MT, Caster DJ, McLeish KR, Merchant ML. Characterization of glomerular extracellular matrix by proteomic analysis of laser-captured microdissected glomeruli. *Kidney Int* 2017;91(2):501-11. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.044>
16. Yoshida Y, Miyazaki K, Kamiie J, et al. Two-dimensional electrophoretic profiling of normal human kidney glomerulus proteome and construction of an extensible markup language (XML)-based database. In: *Proteomics*. 5. kötet; 2005. p. 1083-96. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401075>
17. Cui Z, Yoshida Y, Xu B, et al. Profiling and annotation of human kidney glomerulus proteome. 2013. <http://www.proteomesci.com/content/11/1/13>.
18. Long DA, Kolatsi-Joannou M, Price KL, et al. Albuminuria is associated with too few glomeruli and too much testosterone. *Kidney Int* 2013;83(6):1118-29. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.45>
19. Liu Z, Chen S, Boyle S, et al. The extracellular domain of notch2 increases its cell-surface abundance and ligand responsiveness during kidney development. *Dev Cell* 2013;25(6):585-98. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.05.022>
20. Brinkkoetter PT, Olivier P, Wu JS, et al. Cyclin I activates Cdk5 and regulates expression of Bcl-2 and Bcl-XL in postmitotic mouse cells. *J Clin Invest* 2009;119(10):3089-101. <https://doi.org/10.1172/JCI37978>
21. Chawla A. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* (80-) 2001;294(5548):1866-70. <https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866>
22. Morello F. Liver X receptors and regulate renin expression in vivo. *J Clin Invest* 2005;115(7):1913-22. <https://doi.org/10.1172/JCI24594>
23. Balaban RS, Mandel LJ. Metabolic substrate utilization by rabbit proximal tubule. An NADH fluorescence study. *Am J Physiol-Ren Fluid Electrolyte Physiol* 1988;254(3):407-16. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1988.254.3.f407>
24. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, et al. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006;147(1):44-50. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0641>
25. Sand JM, Larsen L, Hogaboam C, et al. MMP mediated degradation of type IV collagen alpha 1 and alpha 3 chains reflects basement membrane remodeling in experimental and clinical fibrosis – Validation of two novel biomarker assays. *PLoS One* 2013;8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084934>

26. *Nielsen MJ, Kazankov K, Leeming DJ, et al.* Markers of collagen remodeling detect clinically significant fibrosis in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 2015;10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137302>
27. *Karsdal MA, Nielsen MJ, Sand JM, et al.* Extracellular matrix remodeling: The common denominator in connective tissue diseases possibilities for evaluation and current understanding of the matrix as more than a passive architecture, but a key player in tissue failure. *Assay Drug Dev Technol* 2013;11(2):70-92. <https://doi.org/10.1089/adt.2012.474>
28. *Karsdal MA, Genovese F, Madsen EA, Manon-Jensen T, Schuppan D.* Collagen and tissue turnover as a function of age: Implications for fibrosis. *J Hepatol* 2016;64(1):103-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.014>
29. *Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ, et al.* Serum biomarkers reflecting specific tumor tissue remodeling processes are valuable diagnostic tools for lung cancer. *Cancer Med* 2014;3(5):1136-45. <https://doi.org/10.1002/cam4.303>
30. *Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ, et al.* Extracellular matrix specific protein fingerprints measured in serum can separate pancreatic cancer patients from healthy controls. *BMC Cancer* 2013;13:2-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-554>
31. *Kehlet SN, Sanz-Pamplona R, Brix S, Leeming DJ, Karsdal MA, Moreno V.* Excessive collagen turnover products are released during colorectal cancer progression and elevated in serum from metastatic colorectal cancer patients. *Sci Rep* 2016;6(May):1-7. <https://doi.org/10.1038/srep30599>
32. *Kehlet SN, Willumsen N, Armbrecht G, et al.* Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. *PLoS One* 2018;13(3):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194458>
33. *Declèves AE, Zolkipli Z, Satriano J, et al.* Regulation of lipid accumulation by AMK-activated kinase in high fat diet-induced kidney injury. *Kidney Int* 2014;85(3):611-23. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.462>
34. *Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan S V.* Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int* 2016;90(5):997-1011. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.013>
35. *Yagame M, Kim Y, Zhu D, et al.* Differential distribution of type IV collagen chains in patients with diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron* 1995;70(1):42-8. <https://doi.org/10.1159/000188542>
36. *Zeisberg M, Erickson MB, Hamano Y, Neilson EG, Ziyadeh F, Kalluri R.* Differential expression of type IV collagen isoforms in rat glomerular endothelial and mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295(2):401-7. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00693-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00693-9)
37. *Tang F, Hao Y, Zhang X, Qin J.* Effect of echinacoside on kidney fibrosis by inhibition of TGF- $\beta$ 1/smads signaling pathway in the db/db mice model of diabetic nephropathy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2813-26. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S143805>
38. *Lv S, Liu G, Sun A, et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate diabetic glomerular fibrosis in vivo and in vitro by inhibiting TGF- $\beta$  signalling via secretion of bone morphogenetic protein 7. *Diabetes Vasc Dis Res* 2014;11(4):251-61. <https://doi.org/10.1177/1479164114531300>
39. *Sumi E, Iehara N, Akiyama H, et al.* SRY-related HMG box 9 regulates the expression of Col4a2 through transactivating its enhancer element in mesangial cells. *Am J Pathol* 2007;170(6):1854-64. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060899>
40. *Wong MG, Panchapakesan U, Qi W, Silva DG, Chen XM, Pollock CA.* Cation-independent mannose 6-phosphate receptor inhibitor (PXs25) inhibits fibrosis in human proximal tubular cells by inhibiting conversion of latent to active TGF- $\beta$ 1. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2011;301(1):84-93. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00287.2010>
41. *Seung WL, Kyoung ES, Dong SS, et al.* Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69(2):175-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.12.010>
42. *Ohtomo S, Nangaku M, Izuhara Y, et al.* The role of megsin, a serine protease inhibitor, in diabetic mesangial matrix accumulation. *Kidney Int* 2008;74(6):768-74. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.302>
43. *Yang J, Zhou Q, Wang Y, Liu K, Zhang J.* Effect of high glucose on PKC and MMPs/TIMPs in human mesangial cells. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;34(5):425-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483291>
44. *Byron A, Randles MJ, Humphries JD, et al.* Glomerular cell cross-talk influences composition and assembly of extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(5):953-66. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070795>
45. *Chang AM, Ohse T, Krofft RD, et al.* Albumin-induced apoptosis of glomerular parietal epithelial cells is modulated by extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(4):1330-43. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr483>
46. *El Karoui K, Viau A, Dellis O, et al.* Endoplasmic reticulum stress drives proteinuria-induced kidney lesions via Lipocalin 2. *Nat Commun* 2016;7. <https://doi.org/10.1038/ncomms10330>
47. *Packer M, Anker SD, Butler J, et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
48. *Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
49. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
50. *Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
51. *Kim YH, Goyal M, Kurnit D, et al.* Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001;60(3):957-68. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060003957.x>
52. *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(10):2941-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005010055>
53. *Matsusaka T, Xin J, Niwa S, et al.* Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1013-23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080720>
54. *Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L, Sierig R, Seibler J, Reiss M, Tauber S, Bilban W, Wang S, Kain R, Böhmig GA, Moeller MJ, Gröne HJ, Englert C, Martinez J, Kerjaschki D.* Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. *Nat Med* 2013;19(4):481-7. <https://doi.org/10.1038/nm.3142>
55. *Bennett MR, Czech KA, Arend LJ, Witte DP, Devarajan P, Potter SS.* Laser capture microdissection-microarray analysis of focal segmental glomerulosclerosis glomeruli. *Nephron Exp Nephrol* 2007;107(1):e30-40. <https://doi.org/10.1159/000106775>
56. *Bukosza EN, Kornauth C, Hummel K, et al.* ECM characterization reveals a massive activation of acute phase response during FSGS. *Int J Mol Sci* 2020;21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062095>
57. *Róka B, Tod P, Kaucsár T, et al.* The acute phase response is a prominent renal proteome change in sepsis in mice. *Int J Mol Sci* 2020;21(1). <https://doi.org/10.3390/ijms21010200>
58. *Zhang Y, Yang C, Zhou X, et al.* Association between thrombotic microangiopathy and activated alternative complement pathway in malignant nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* december 2020. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa280>