

Anatomía, fisiología y fisiopatología del sistema glomerular

Sociedad Peruana de Nefrología



Rosa María Ramírez Vela
Médico Nefrólogo – UPCH

Centro de Investigación en Obesidad, Diabetes y Nutrición (CIDON)
Clínica La Luz

Agenda

- Repaso Anátomo-fisiológico glomerular.
- Fisiopatología del daño podocitario.
- Conclusiones

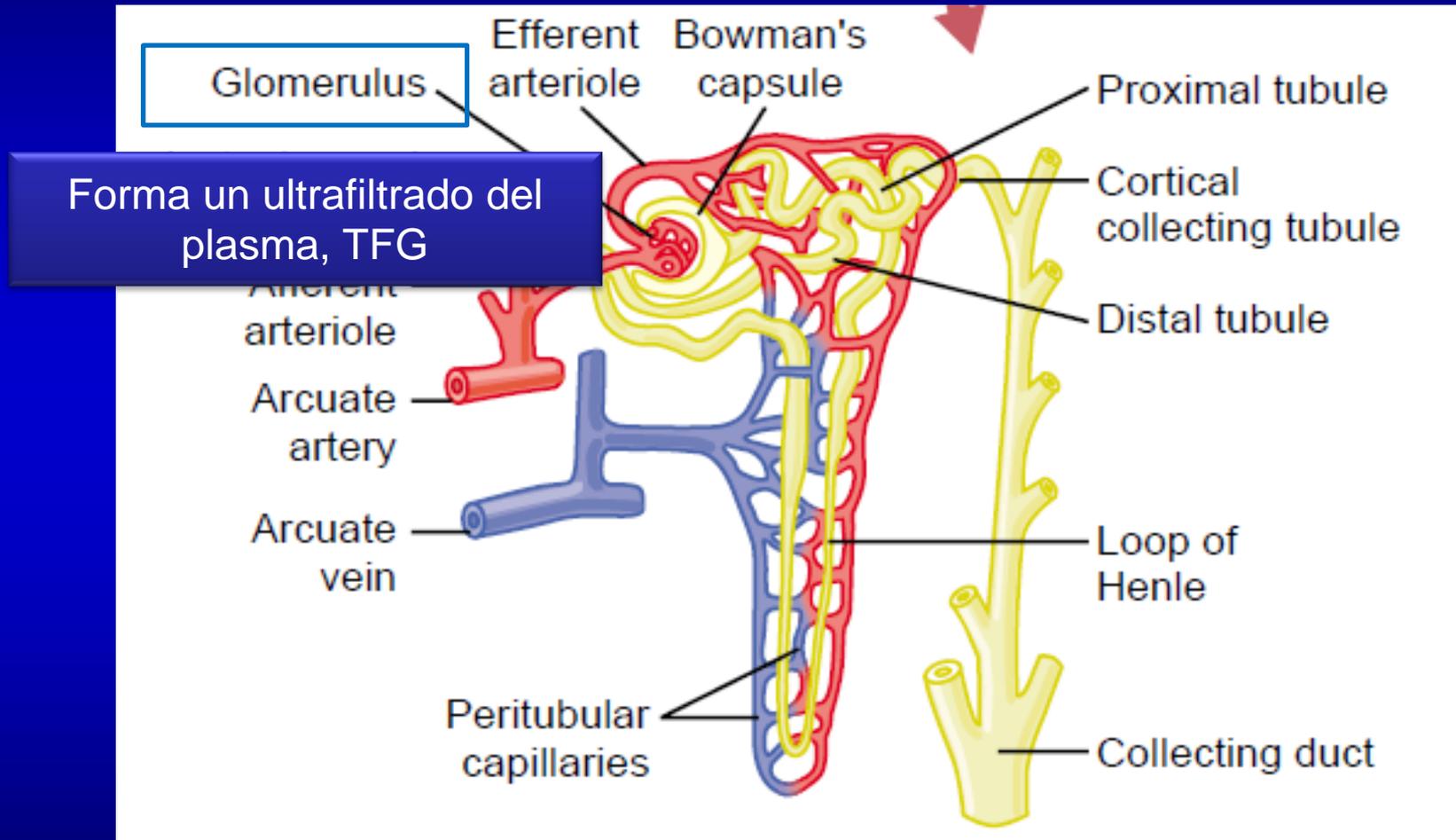


Funciones del Riñón

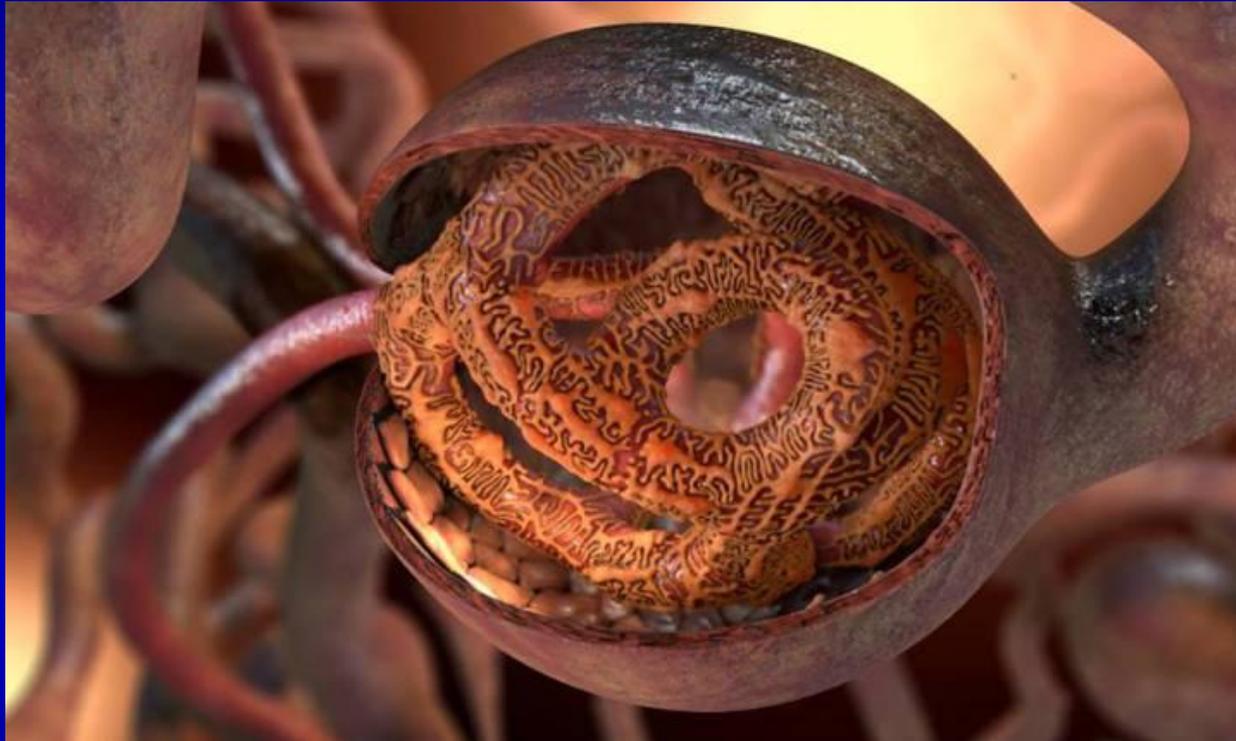


- Mantenimiento del medio extracelular.
Regular la excreción de desechos, agua y solutos.
- Secreta hormonas (renina, angiotensina, ON, endotelina, bradiquinina, EPO, vitD).
- Catabolismo de hormonas peptídicas y gluconeogénesis.

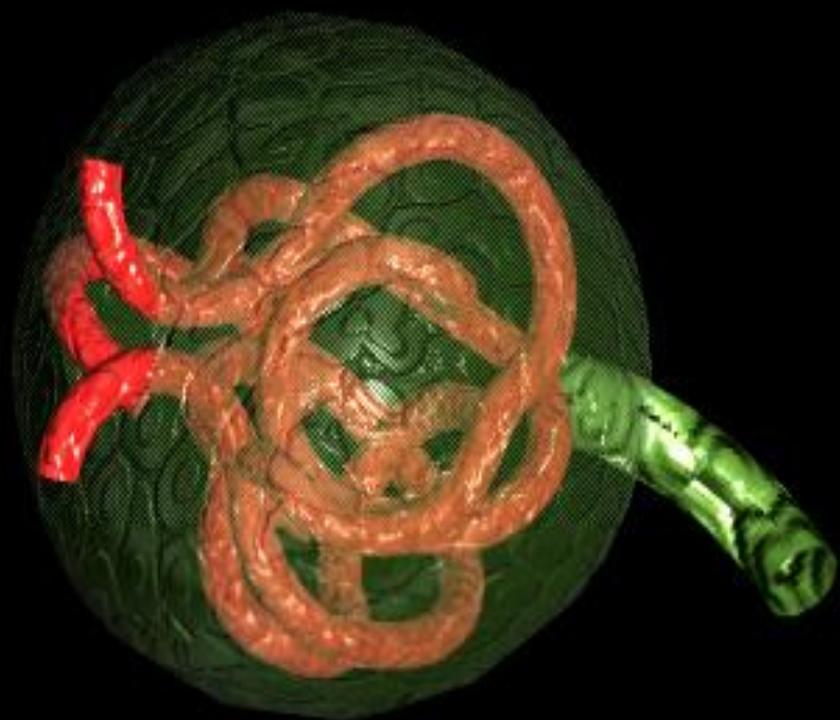
Nefrona

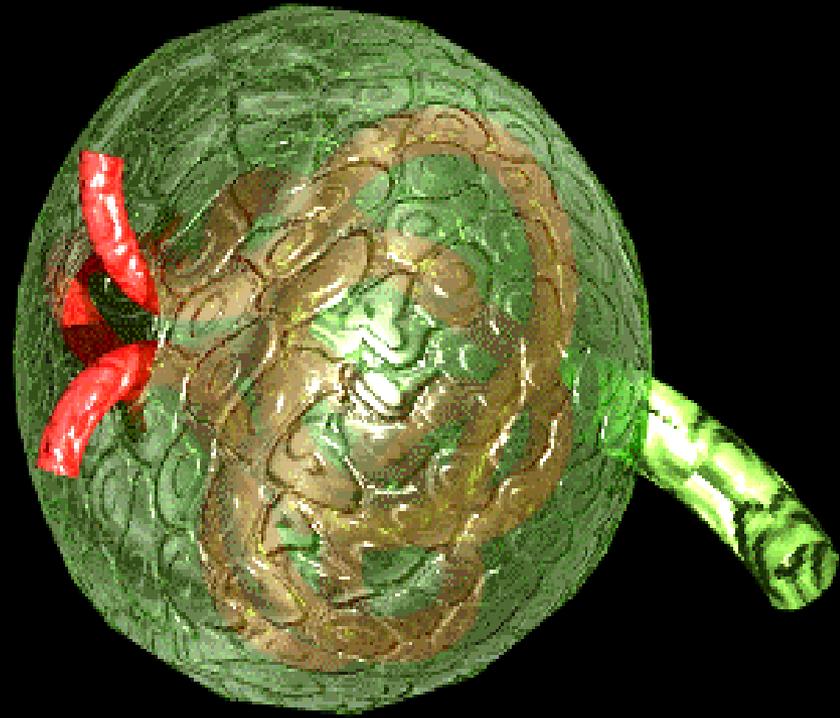


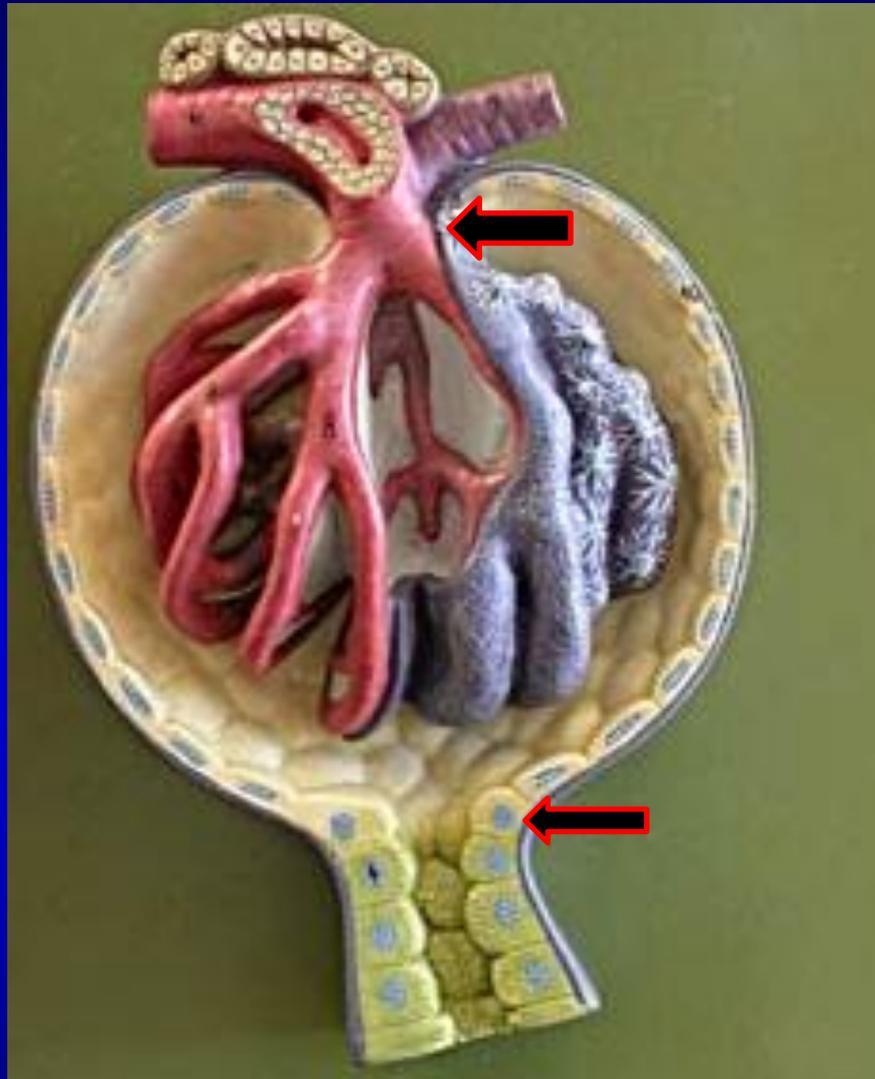
El glomérulo



Rose B., Post T. Trastorno de los electrolitos y del equilibrio ácido base. 5ta edición. Marban Libros. 2005. Reimpresión revisada. Madrid, España.



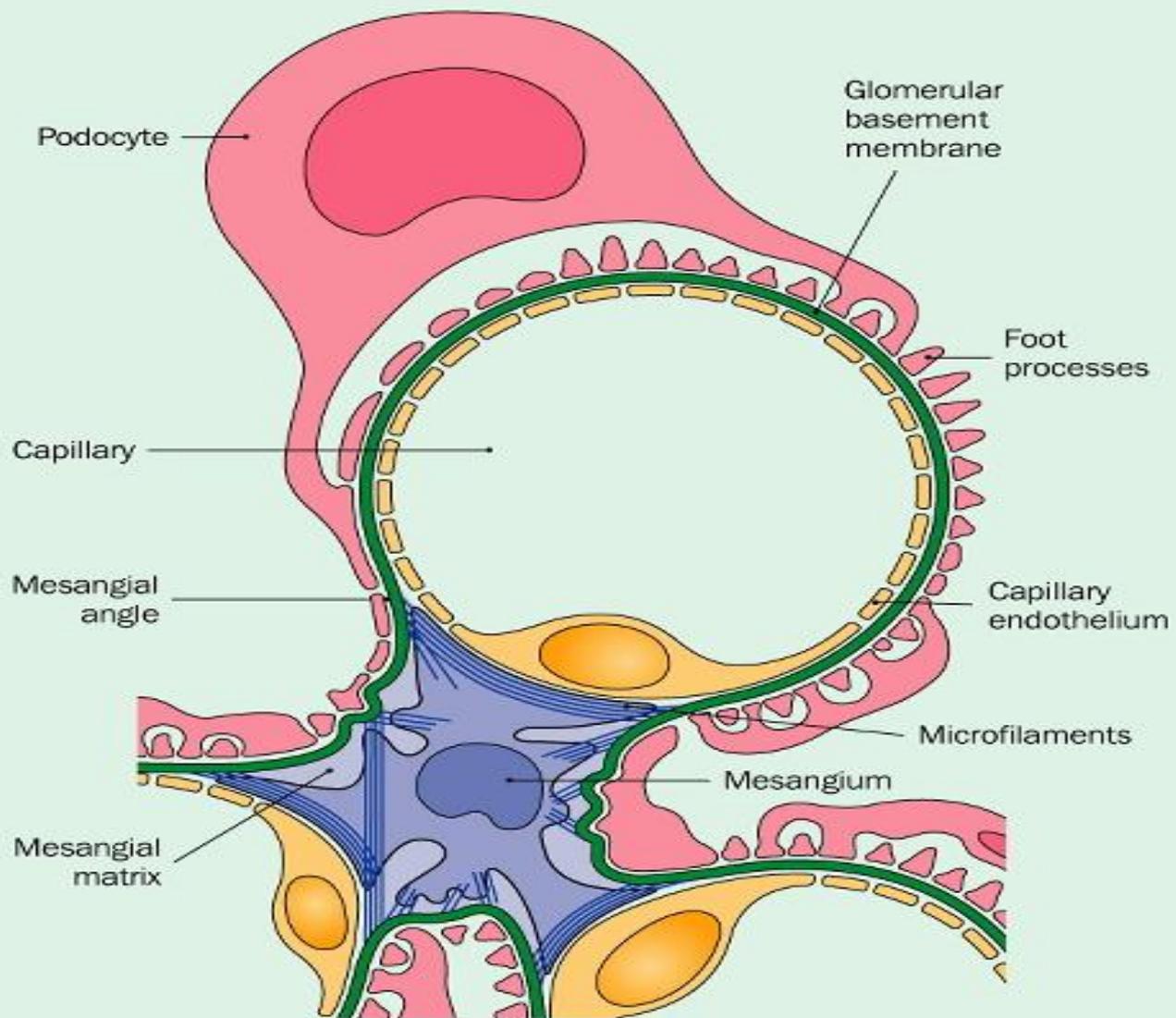




Rose B., Post T. Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido base. 5ta edición. Marban Libros. 2005. Reimpresión revisada. Madrid, España.

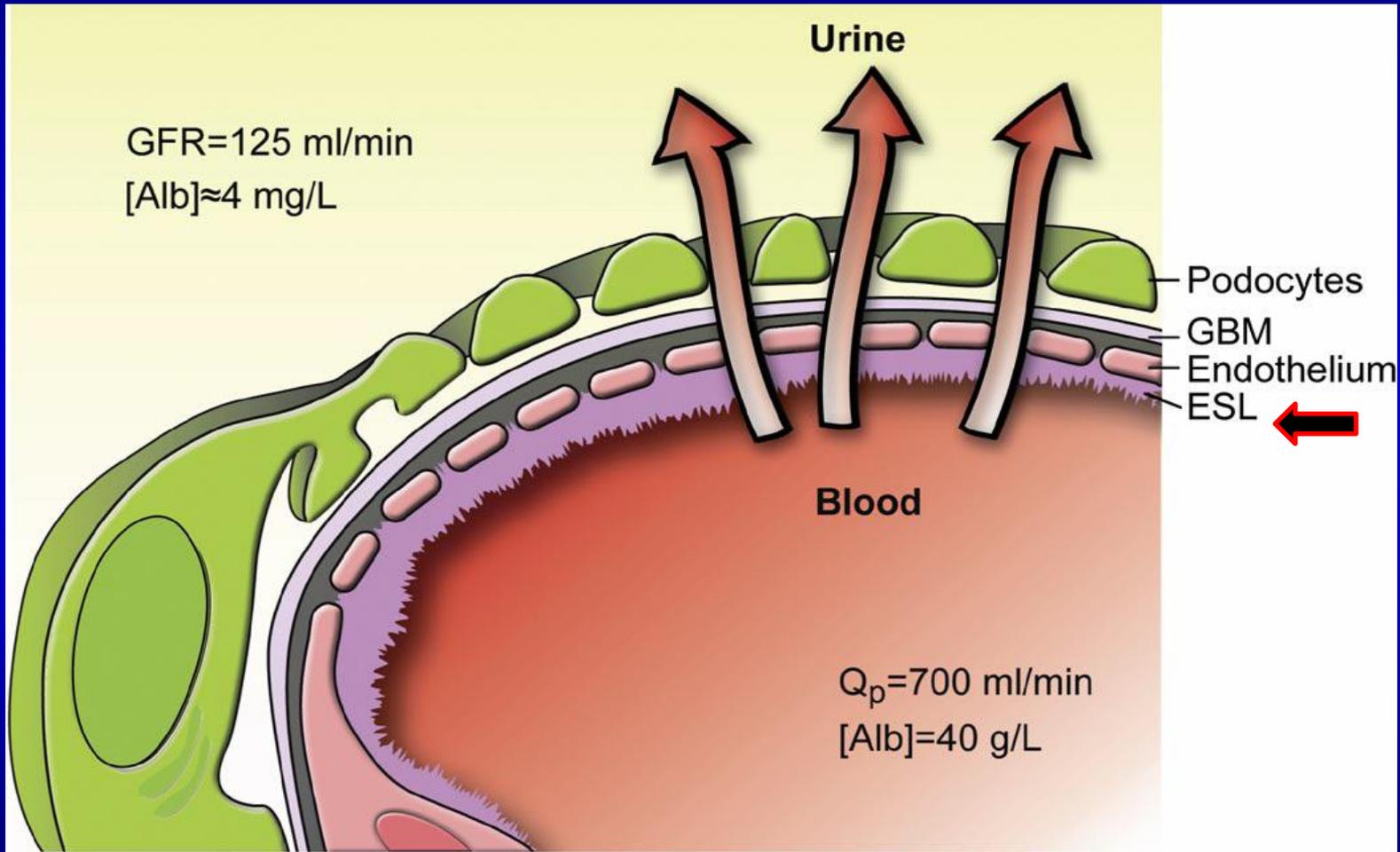


Barrera de filtración glomerular



BARRERA DE PERMEABILIDAD

Barrera de filtración glomerular

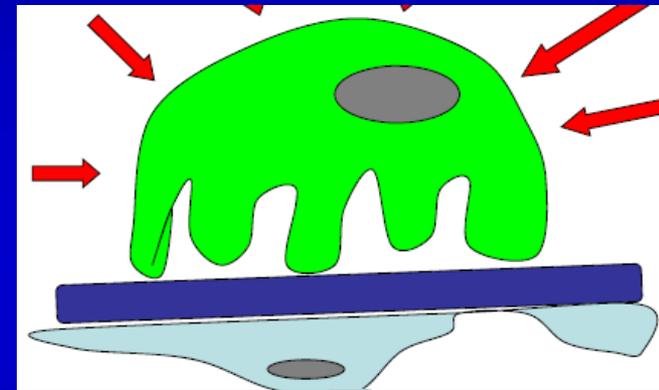
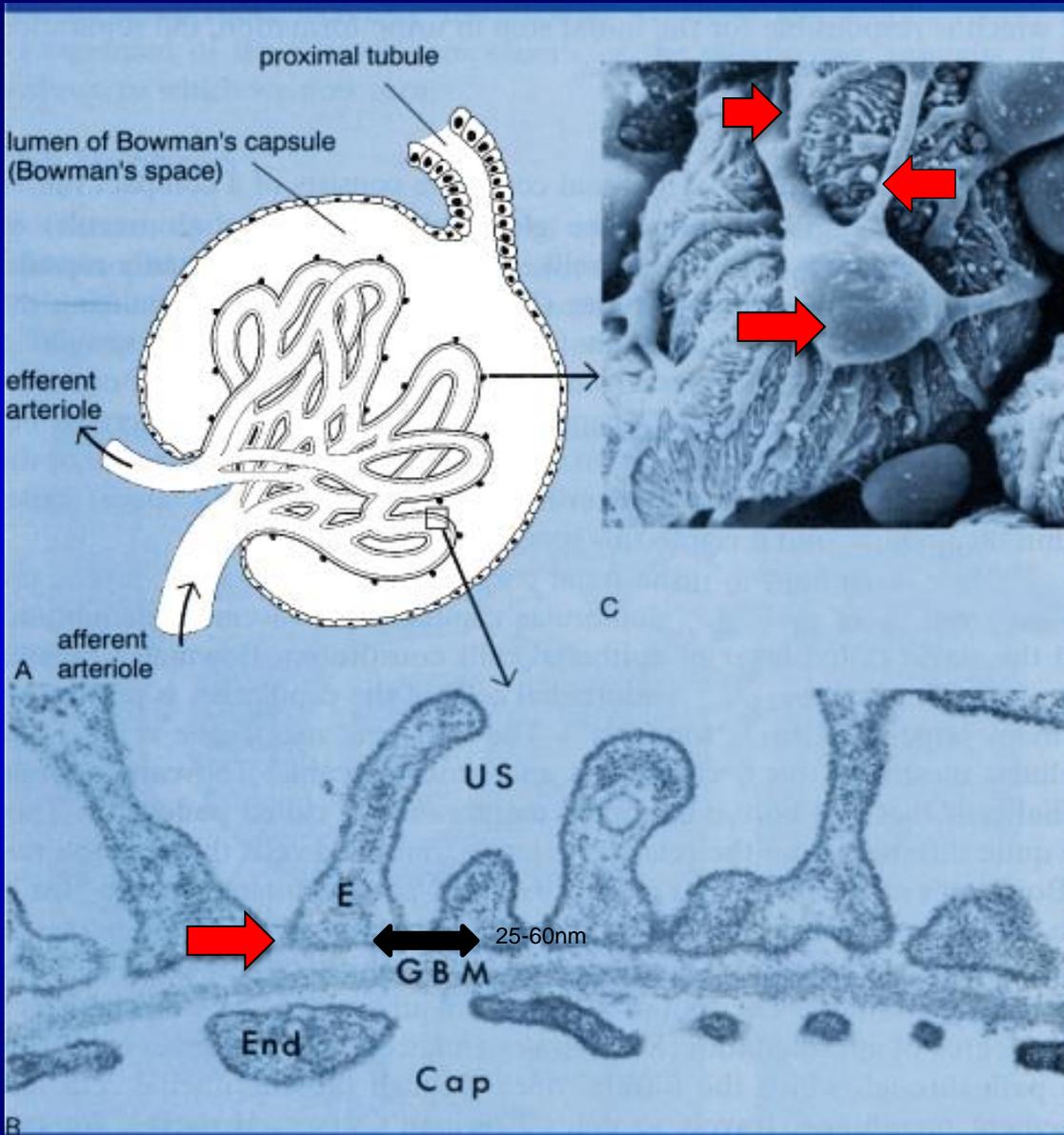


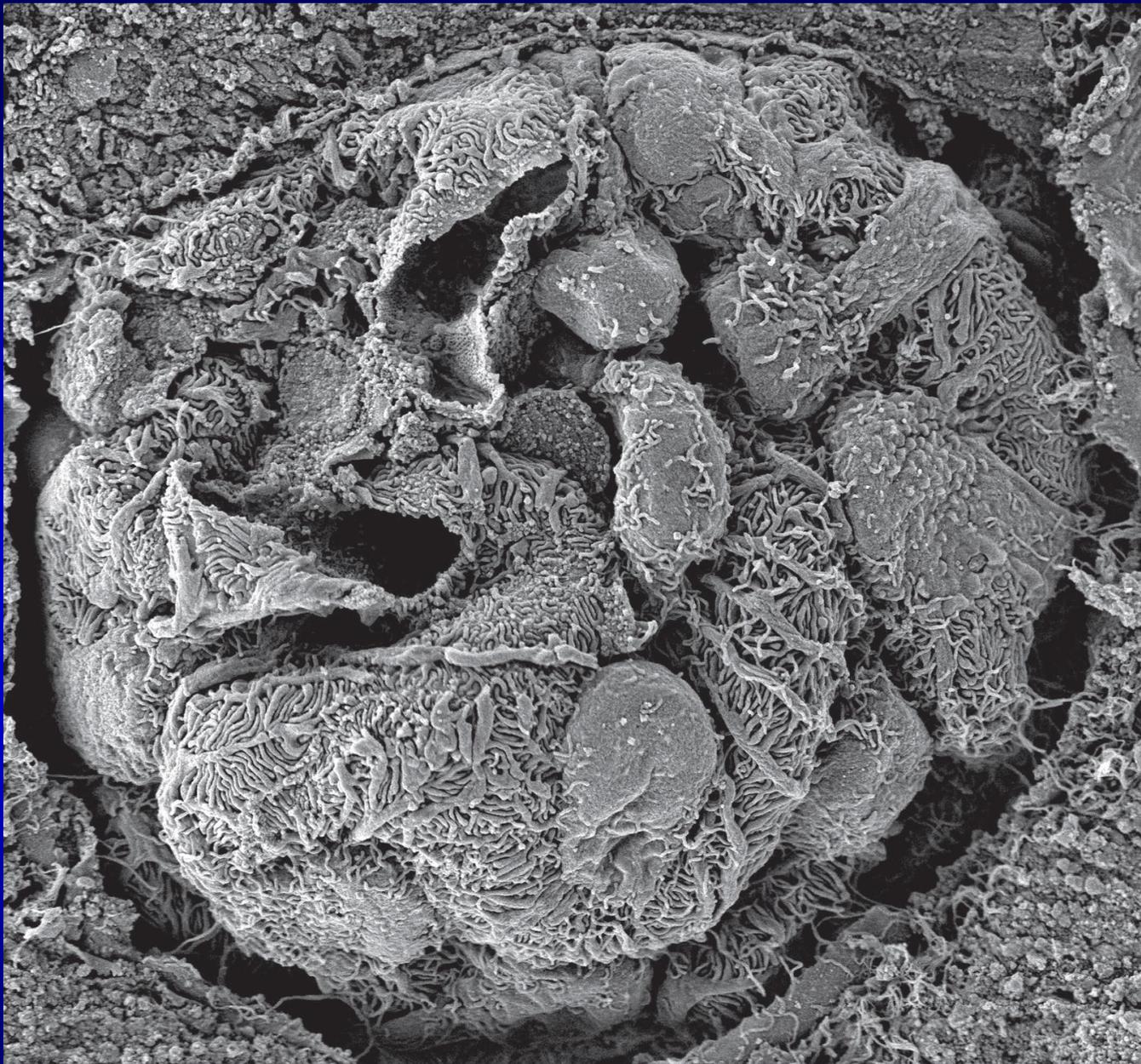


Componentes de la Barrera Glomerular

- Podocitos
- Membrana basal
- Endotelio
- Superficie célula endotelial (ESL)
- Células mesangiales
- Componentes del plasma

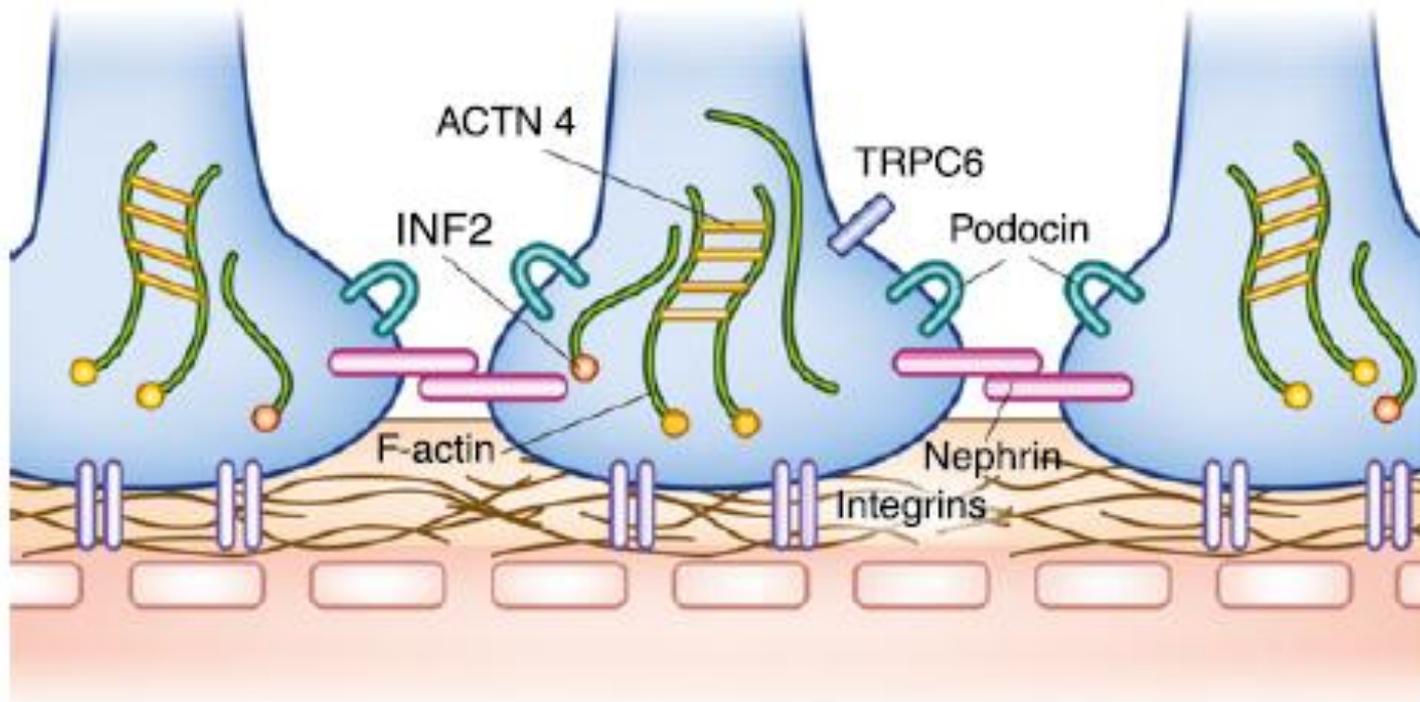
Podocitos



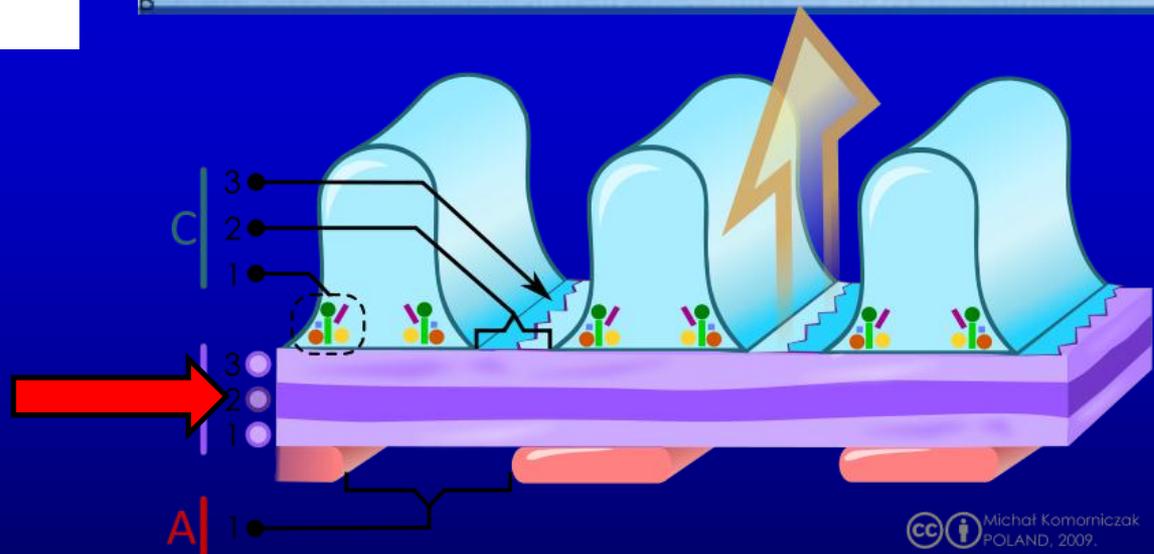
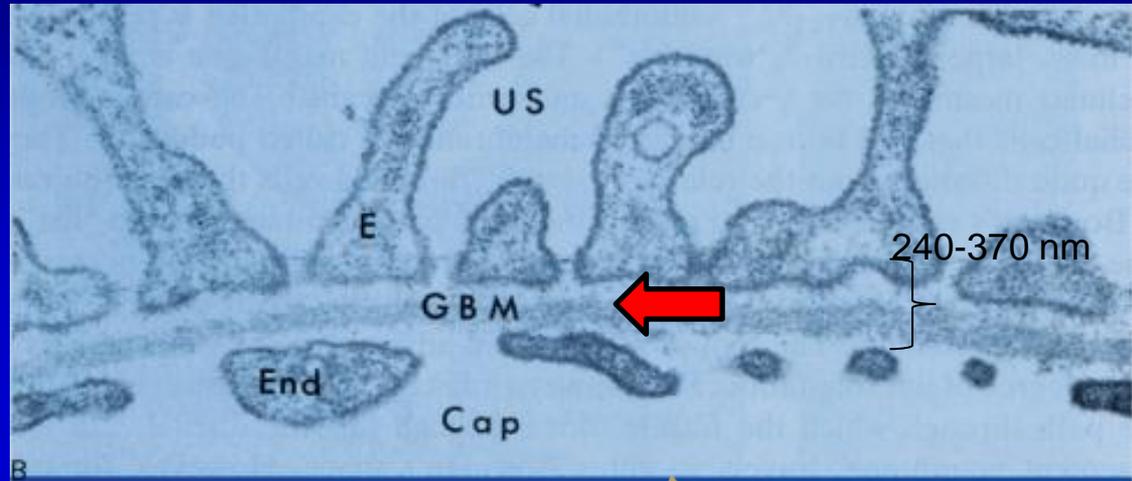
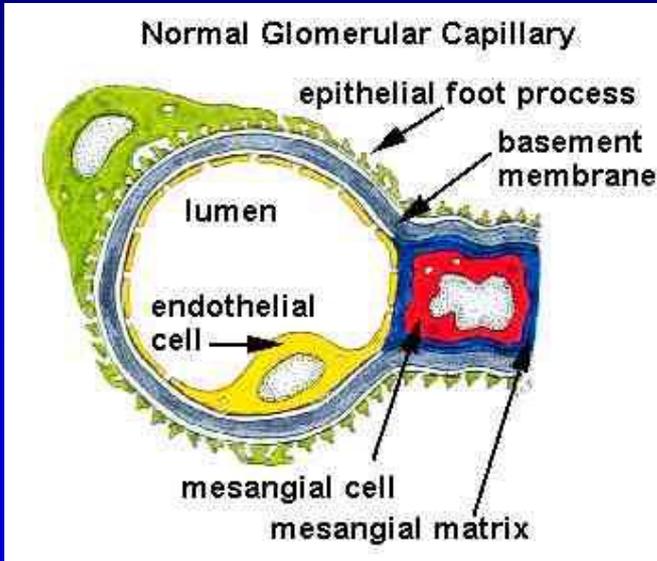


Börje Haraldsson, Jenny Nyström and William M. Deen. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria
Physiol Rev 88:451-487, 2008.

Hendidura del diafragma

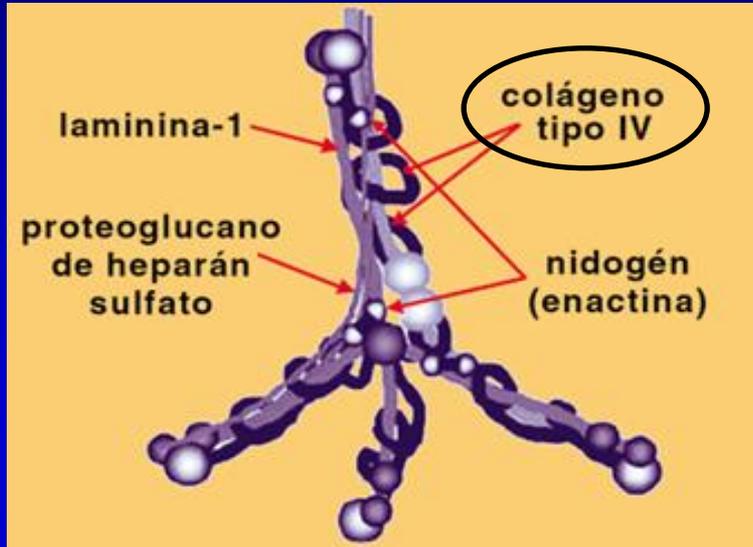


MBG

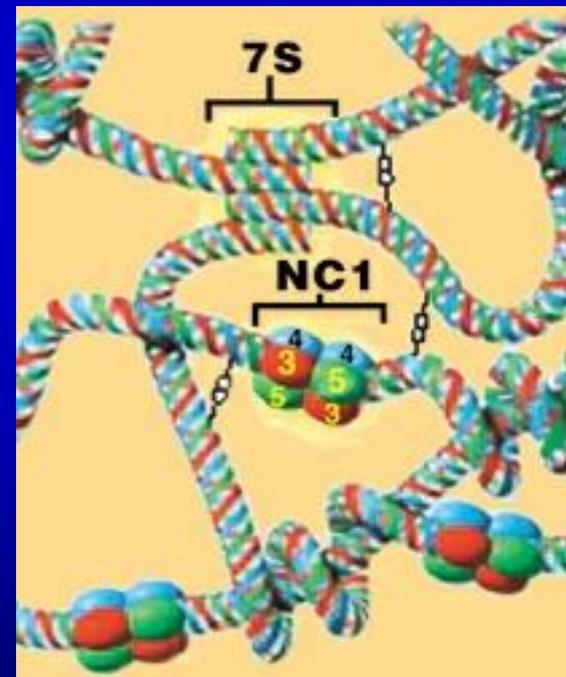


CC BY Michał Komorniczak
 POLAND, 2009.

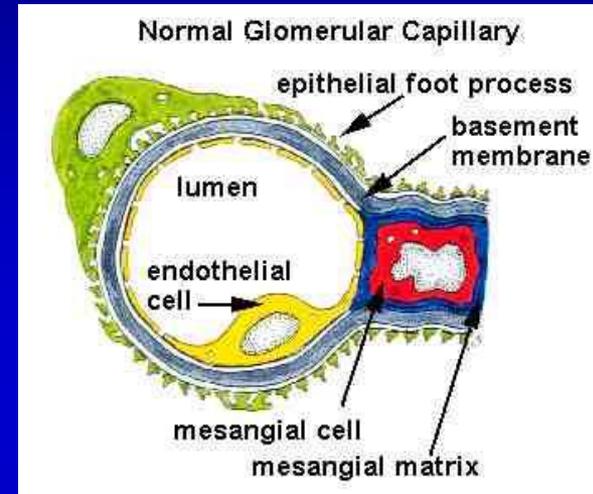
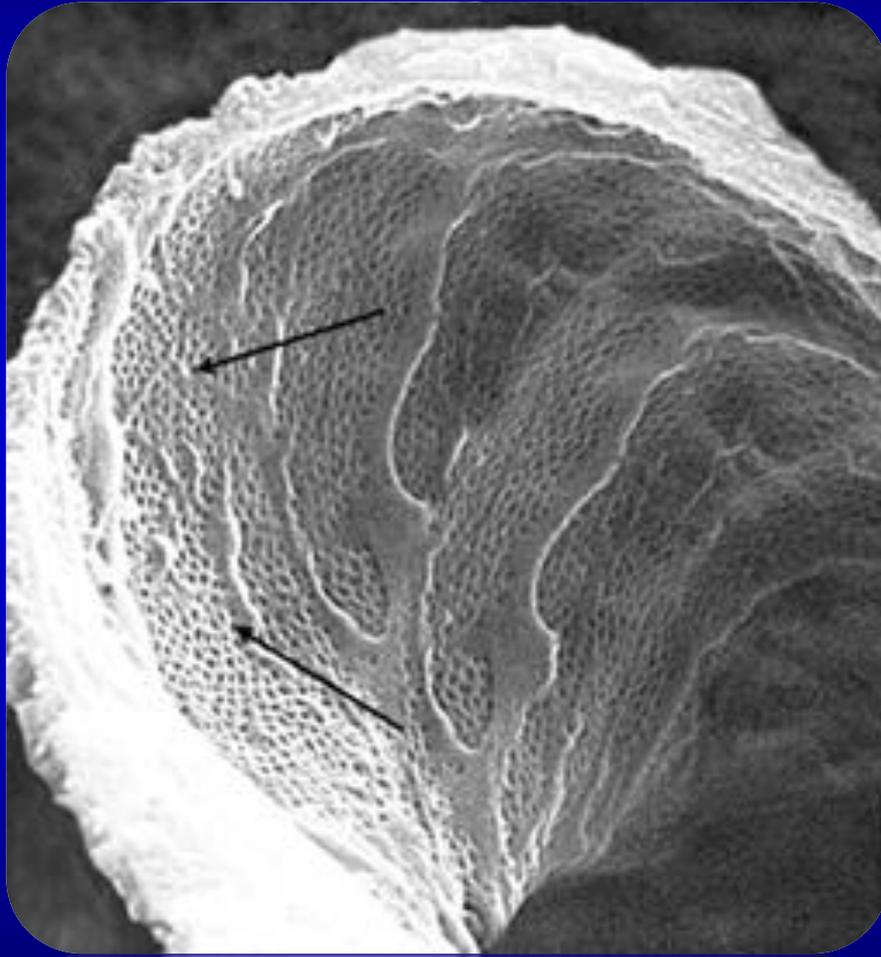
MBG



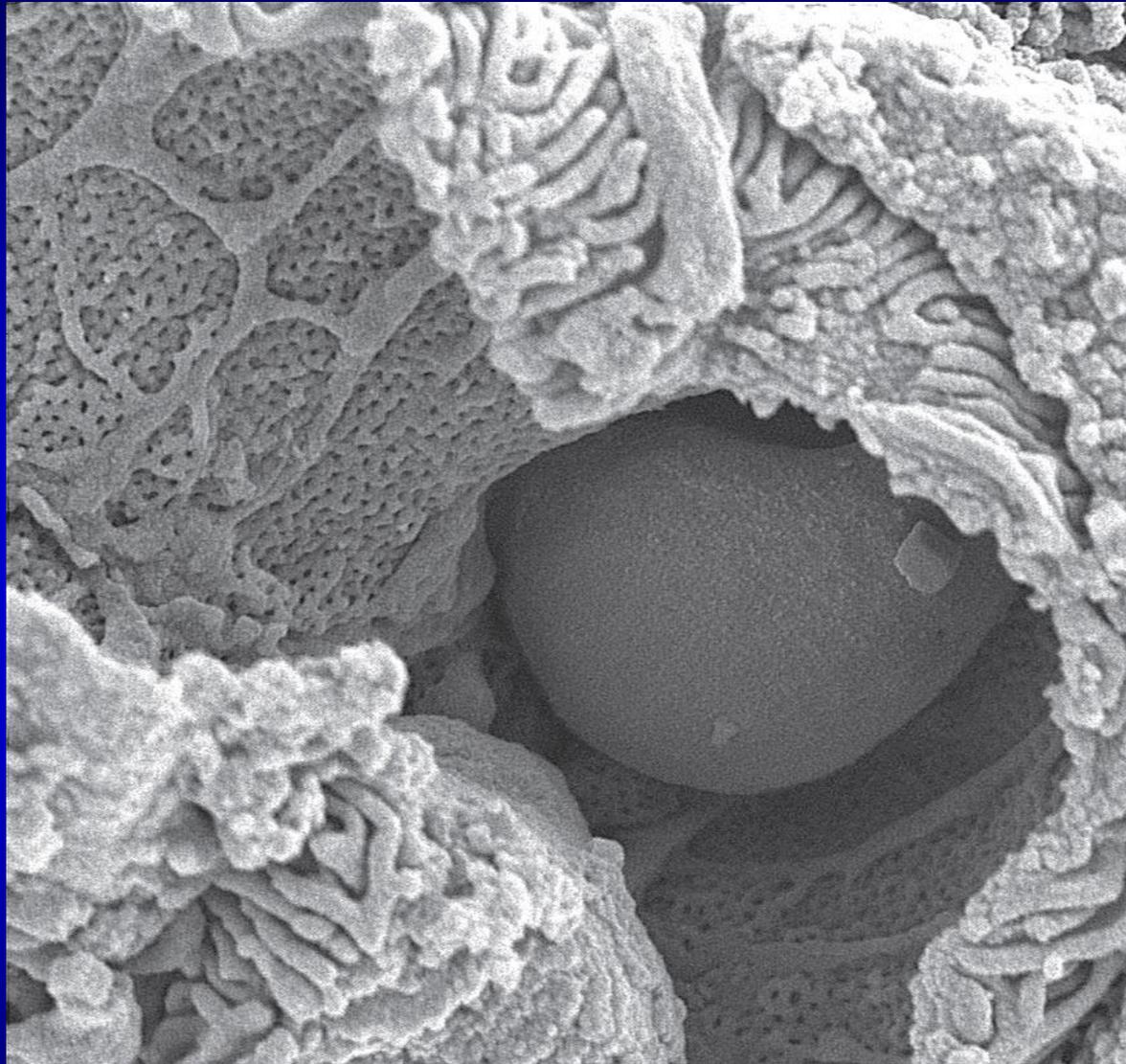
Colágeno IV ($\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$)
Laminina (lam 11, $\alpha 5\beta 1$)
Nidogen/entactin
Glicoproteinas (agrin, perlecan)
Proteoglicanos (HS)



Endotelio

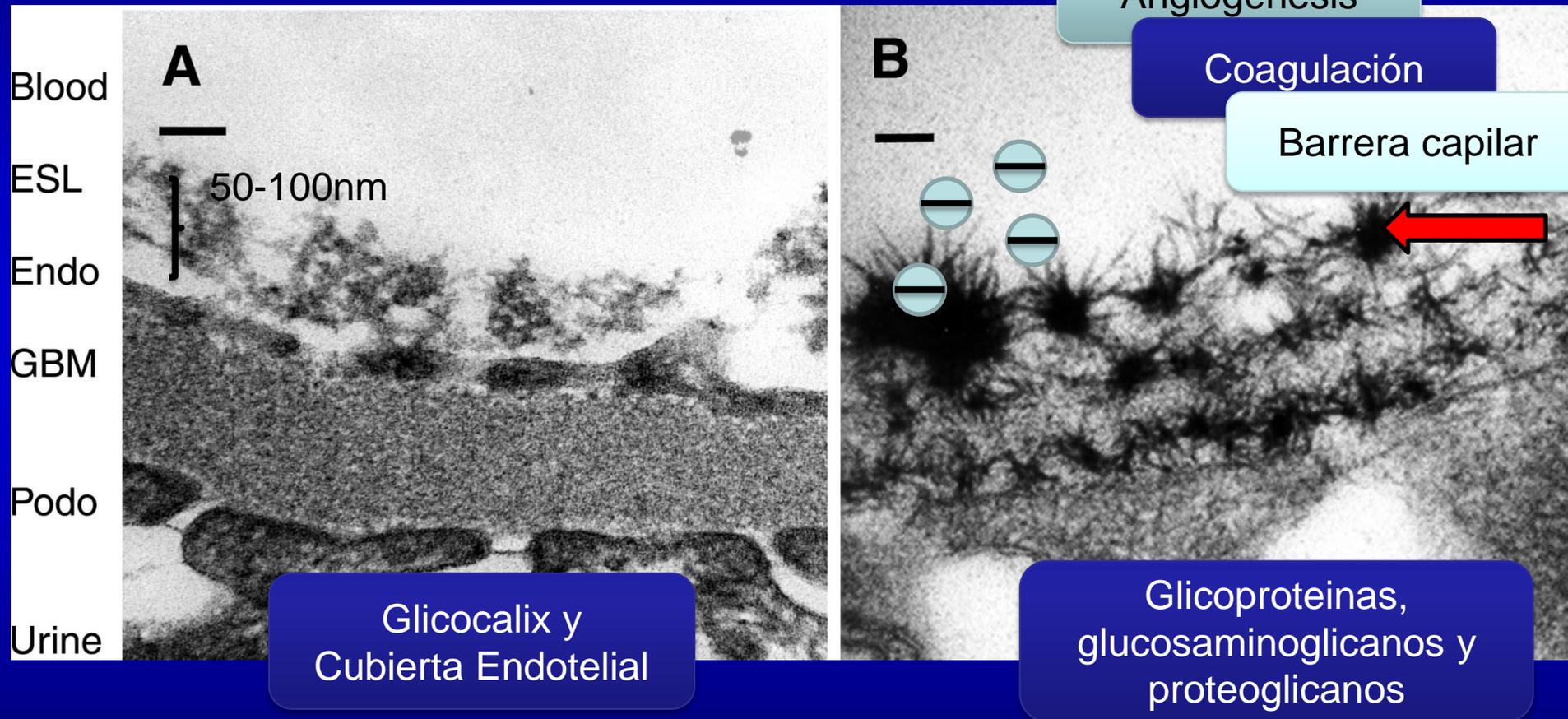


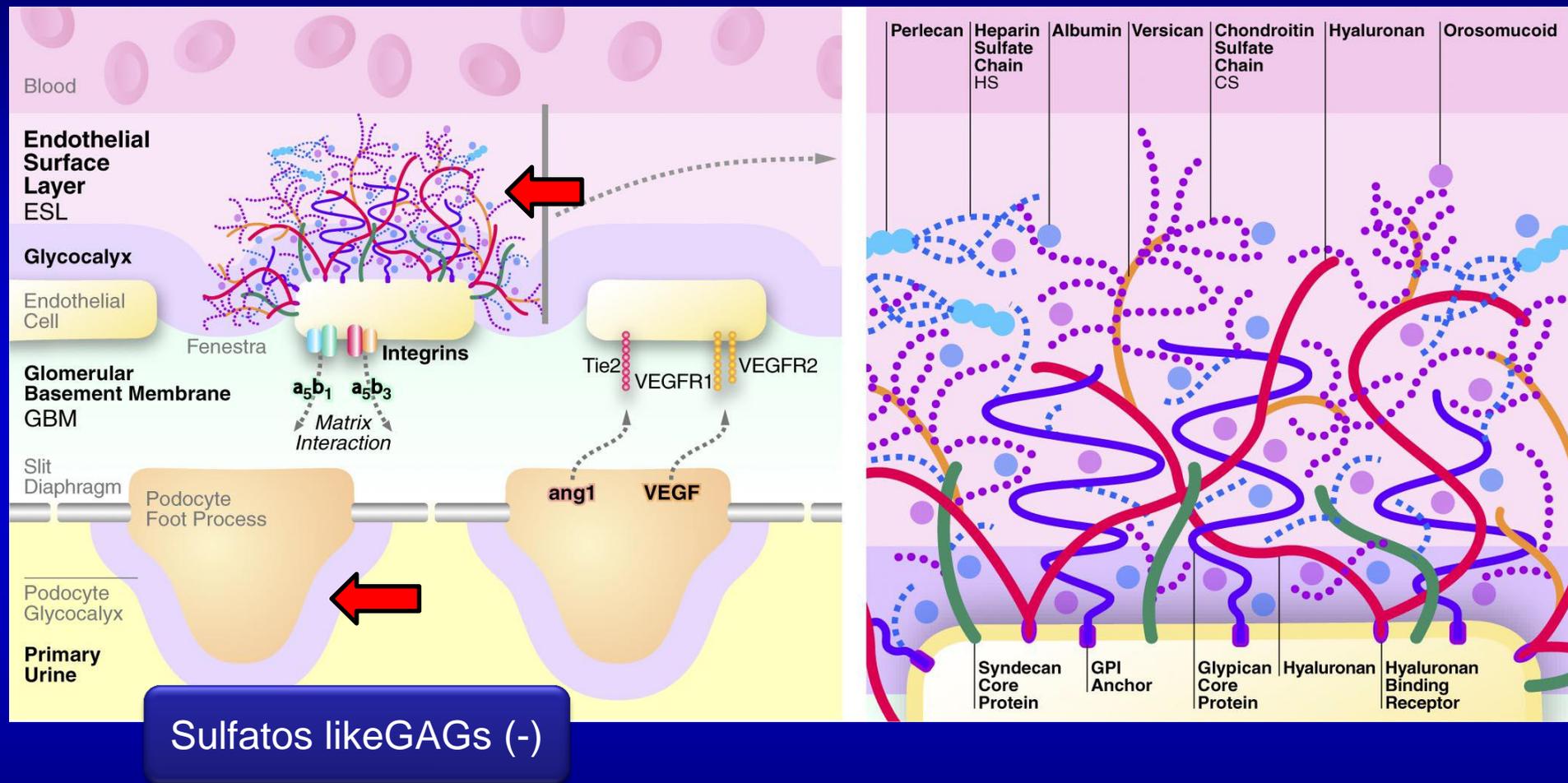
Poros , fenestras 50%
60nm, glucoproteína
polianiónica, la podocalixina.
Carga selectiva.



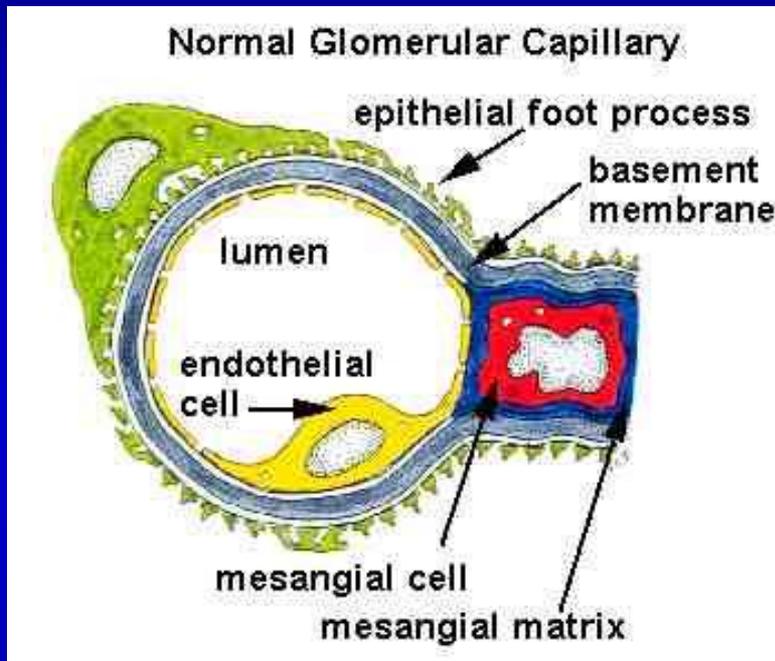
Börje Haraldsson, Jenny Nyström and William M. Deen. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria
Physiol Rev 88:451-487, 2008.

ESL





Células mesangiales

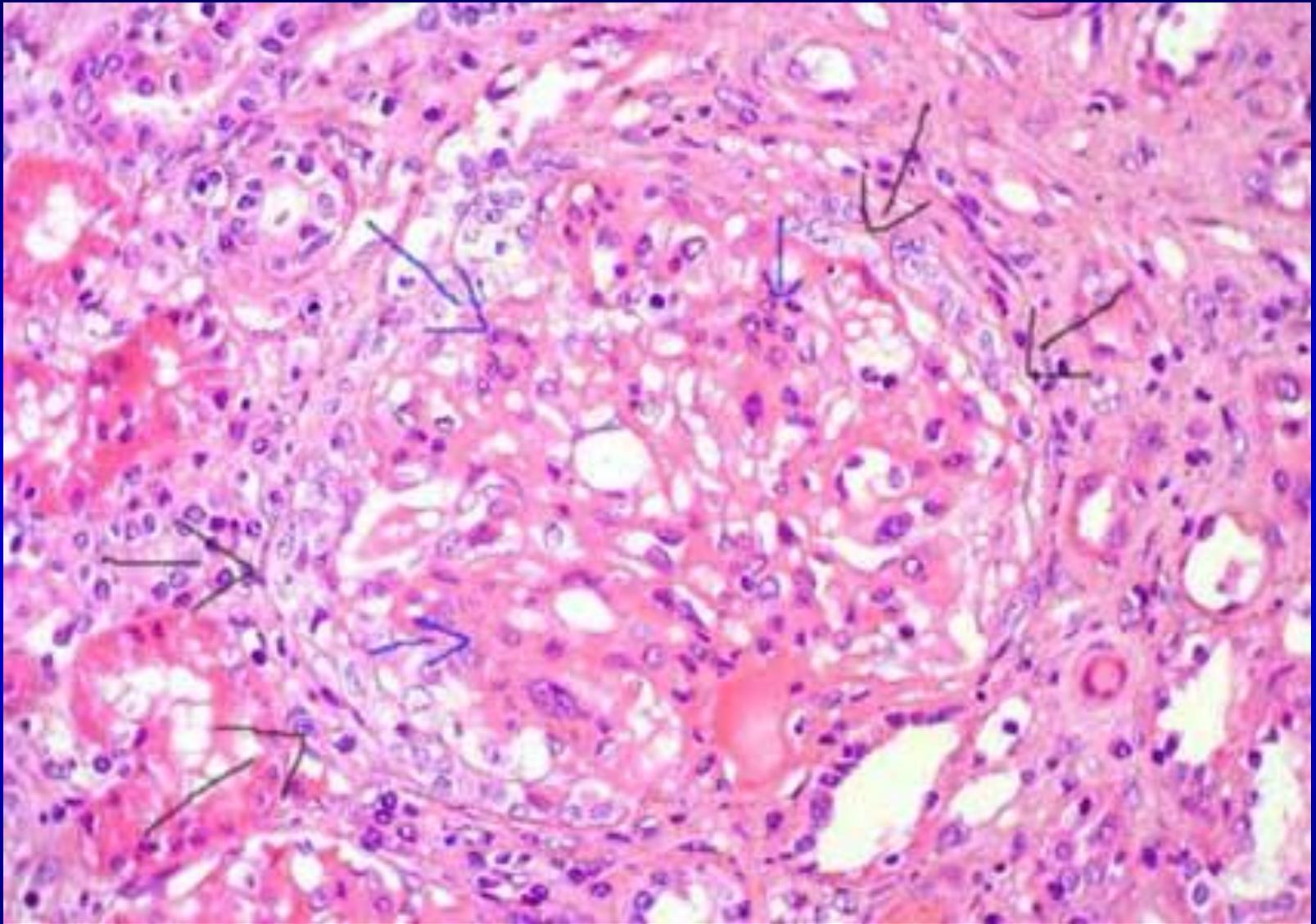


Estructura y función

Contráctiles

Matriz mesangial (Col I, III, IV, V, lam, fibronectina, HS, CS)

IL1, PDGF, IGF

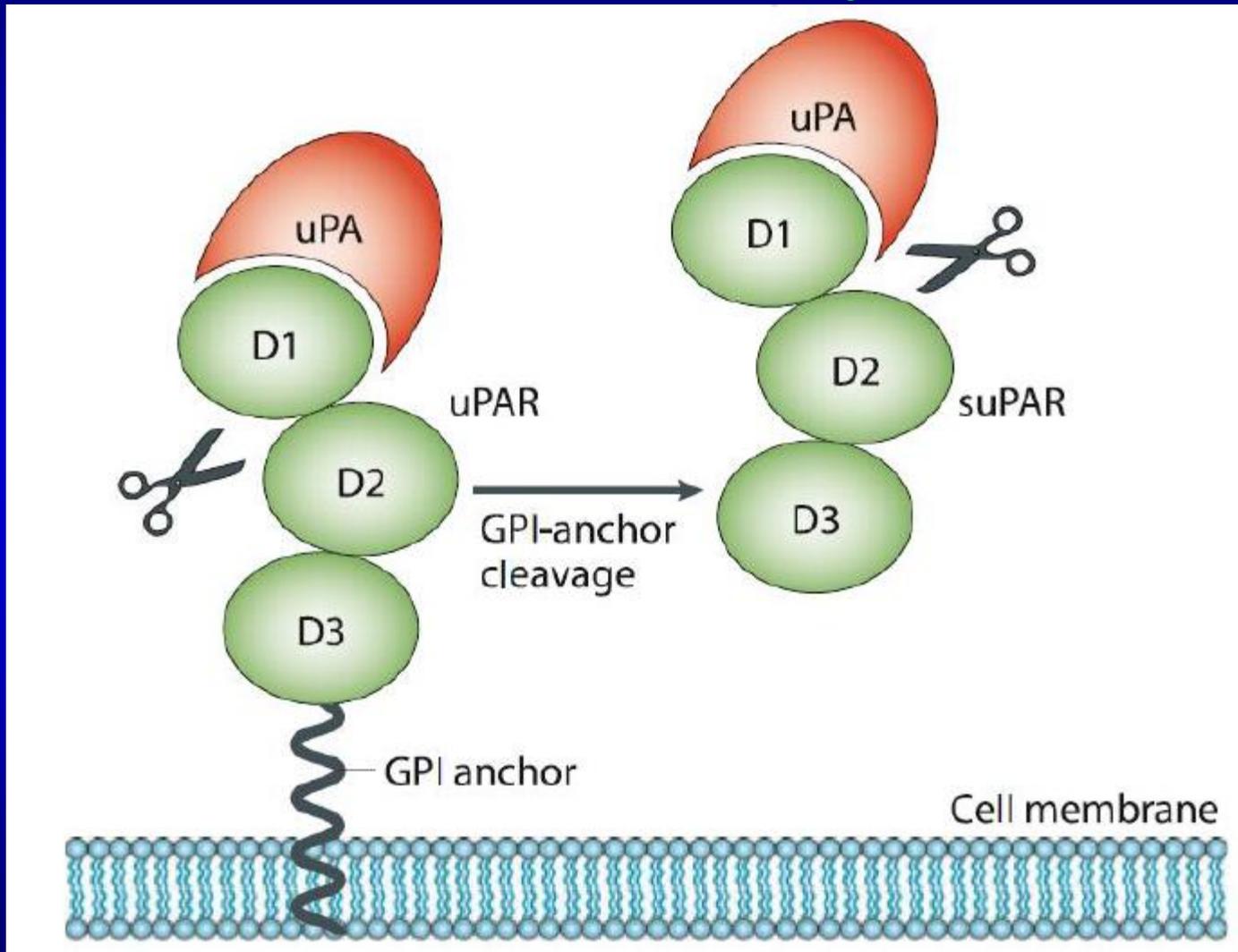


IgA

Componentes del plasma

- Factor de permeabilidad en ptes con GEFyS (Savin et al AJKD 1993, 21, 347)
- **Cardiotropin-like Cytokine 1 (CLC1)** encontrado en GEFyS recurrente (Savin CJASN 2010)
- **Angiopoeitin-like 4 (Angpt4)**. Aumenta en ECM (Chung et al.: Nat Med 2011).
- **CD 80**. Aumenta en sangre y orina en ECM (Reiser et al.: JCI 2004)
- **IL 13**. Elevada en ECM. Interactúa con CD80 (Lei et al.: JASN 2007)
- **Receptor de Urokinasa Podocitario**. La forma soluble (SuPAR) está elevado en GEFyS. Su sobre expresión produce proteinuria.

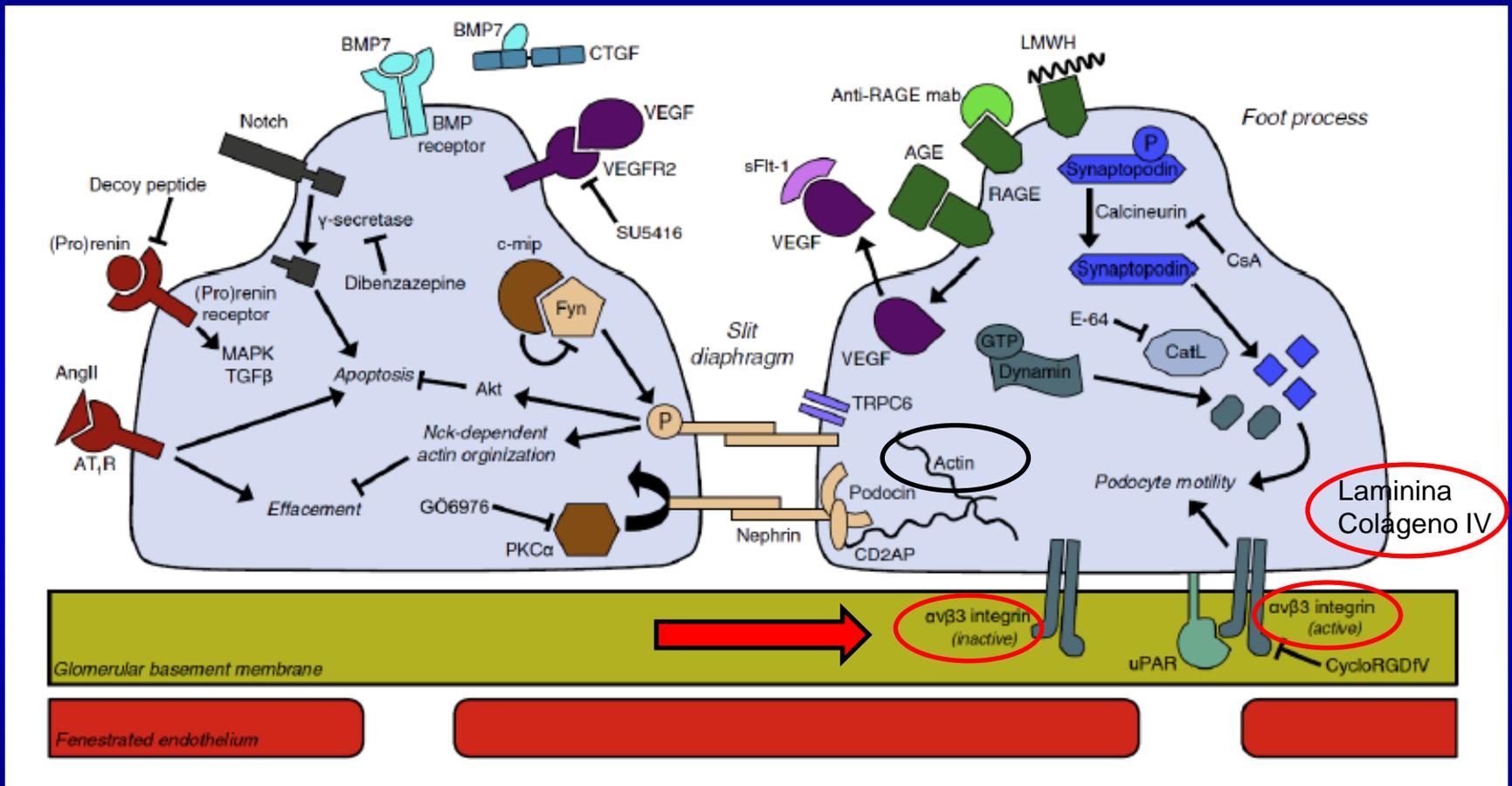
suPAR – Estructura y funciones



suPAR – Estructura y funciones

- Bajas concentraciones en sangre y tiene funciones en la movilización de PMN y Stem cells.
- Liga UK, vitronectina y algunas integrinas.
- En células inmunes y no inmunes.
- En cáncer e infección.

Acciones del suPAR sobre el podocito

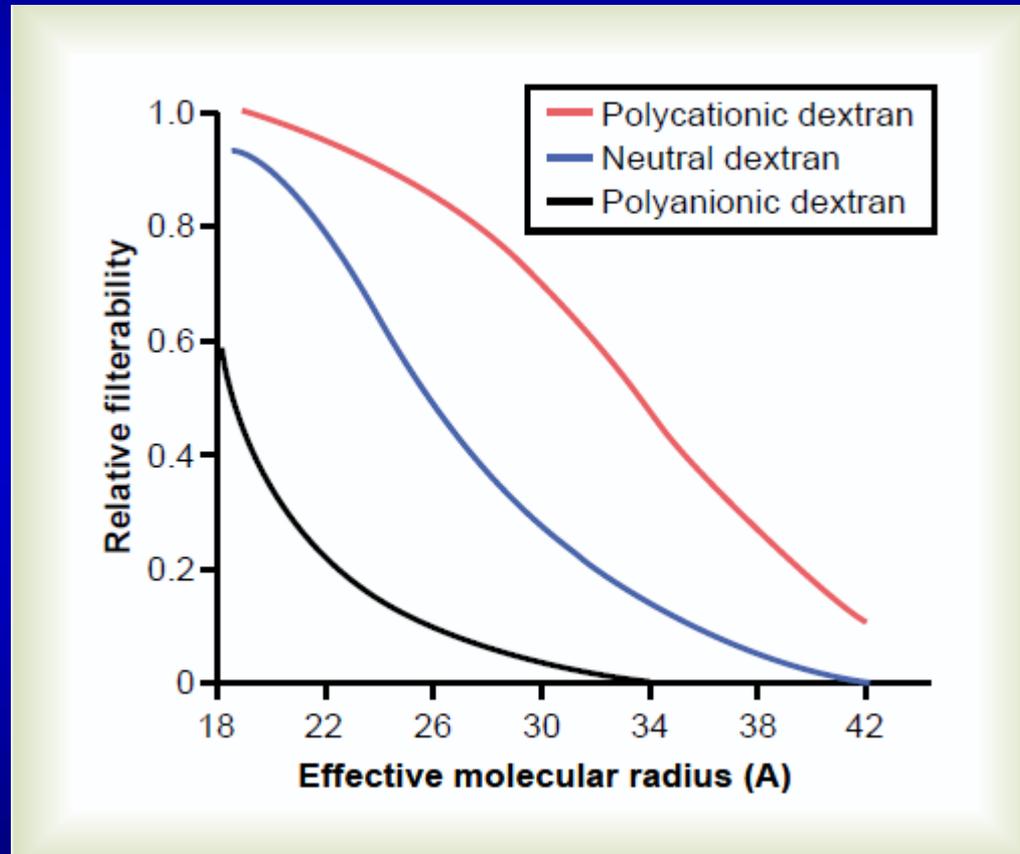


Las integrinas tienen función estructural y de señalización activa modulando la propagación movilidad celular y la remodelación de la matriz celular

Acciones del suPAR sobre el podocito

- En el podocito, la estimulación sostenida de la integrina $\alpha_v\beta_3$ esta asociada con fusión de los procesos podálicos.
- Wei et al demostraron que suPAR activa la cascada de señalización de β_3 Integrinas y que la sobre expresión crónica resulta en una glomerulopatia con fusión de los procesos podálicos y con características de GEFS.

Barrera de filtración y excreción proteica



Tamaño
Carga

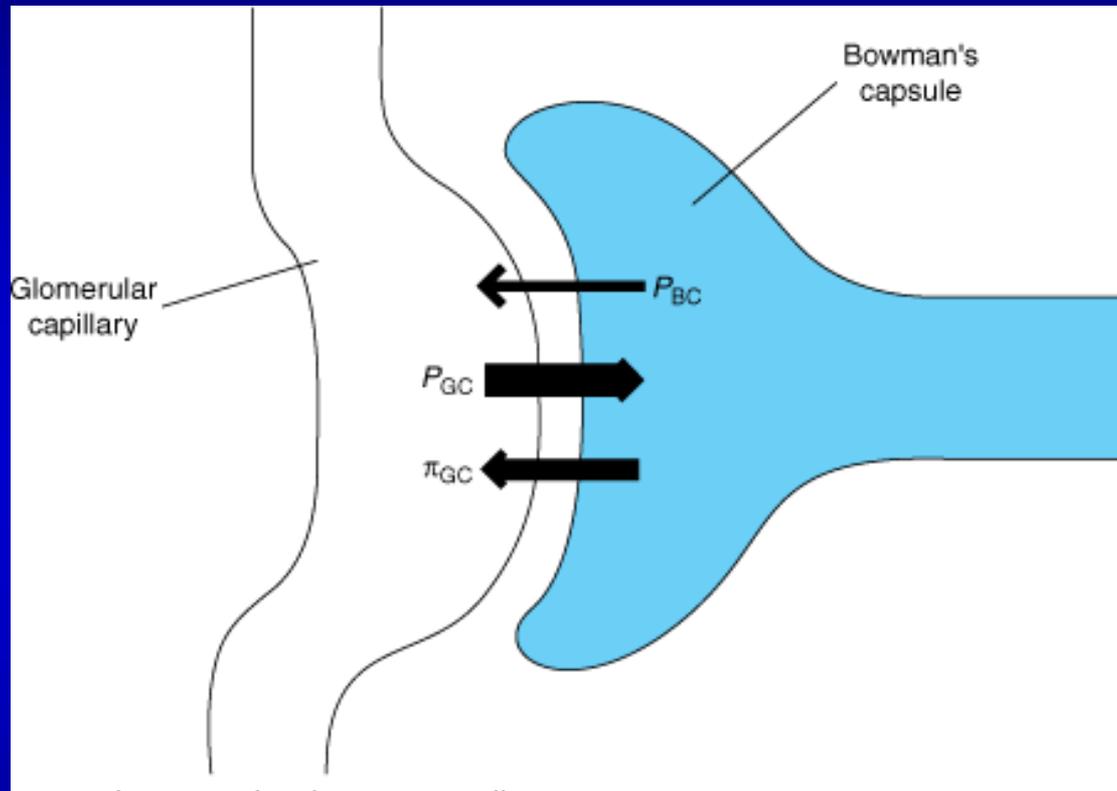
FSR: 1200 ml/min (Hto: 45%)

FPR: $FSR \times (1 - Hto) = 660$
ml/min

FG: 125 ml/min (VFG)

FF: $VFG/FPR = 0.19$ (20%)

Determinantes de la TFG



TFG: L_pS (Presión hidrática – Presión oncótica)

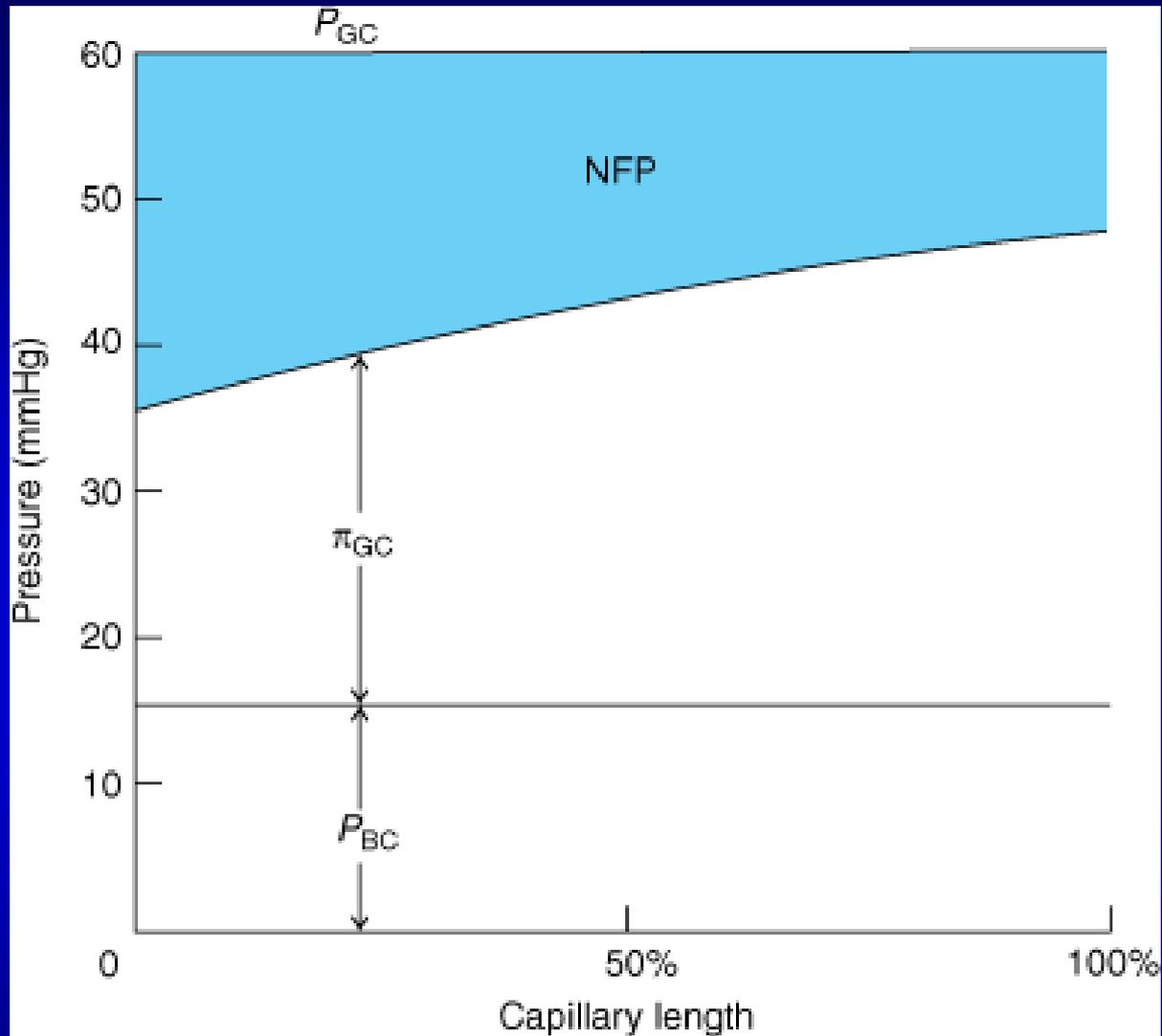
$L_pS : ((P_{cg} - \pi_{cg}) - (P_{cb} - \pi_{cb})) \longrightarrow$ TFG: $L_pS \times (P_{cg} - P_{cb} - \pi_{cg})$

Equilibrio de filtración

- $TFG_a = TFG: K_f \times (P_{cg} - P_{cb} - \Pi_{cg})$
46 - 10 - 23
= 13 mmHg

FPR

- $TFG_e = TFG: K_f \times (P_{cg} - P_{cb} - \Pi_{cg})$
45 - 10 - 35
= 0



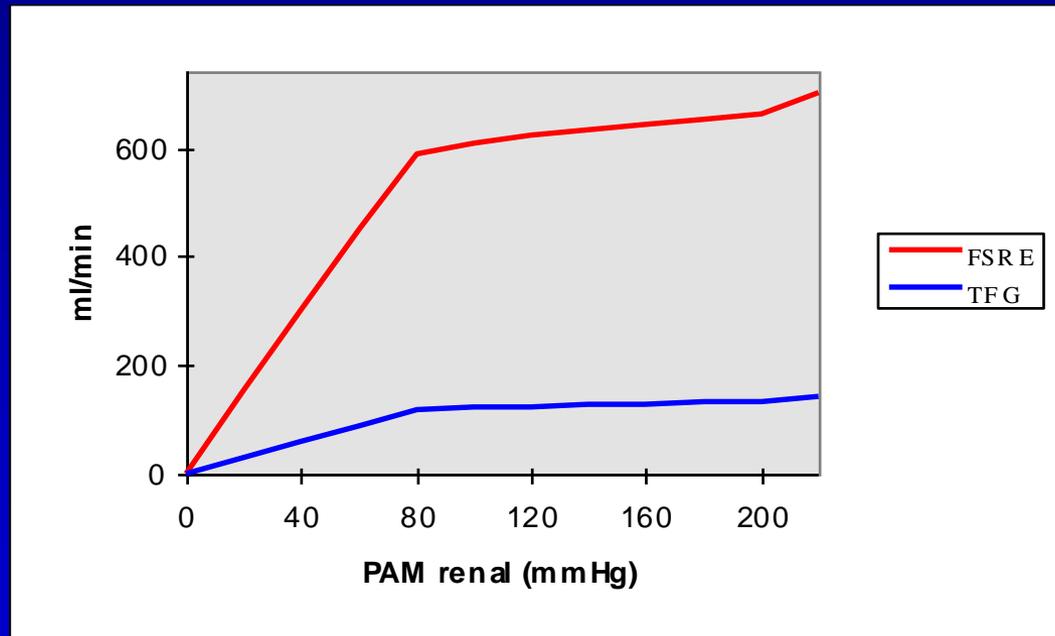
Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Regulación de la TFG y del FPR

- Autorregulación
- Feedback tubuloglomerular

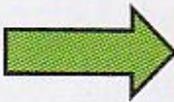
Autorregulación

Autorregulación del FSRE y la TFG

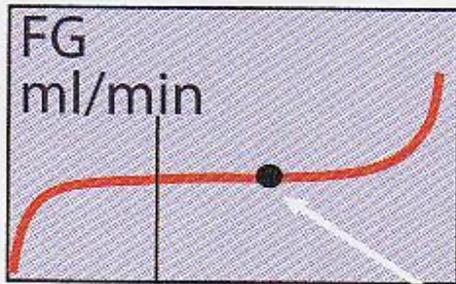


...Situación normal

No/Endotelina

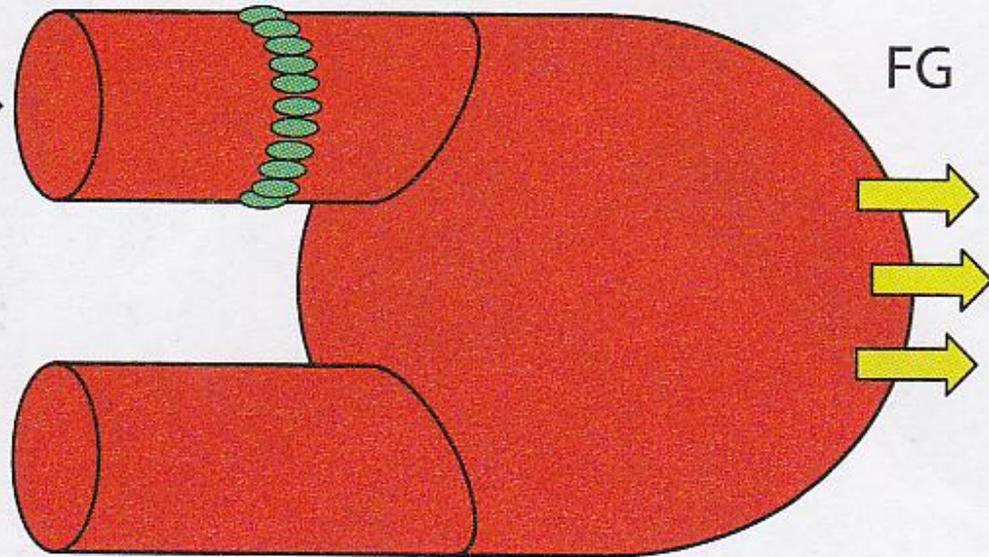
TA 

FG



TENSIÓN ARTERIAL
(autorregulación)

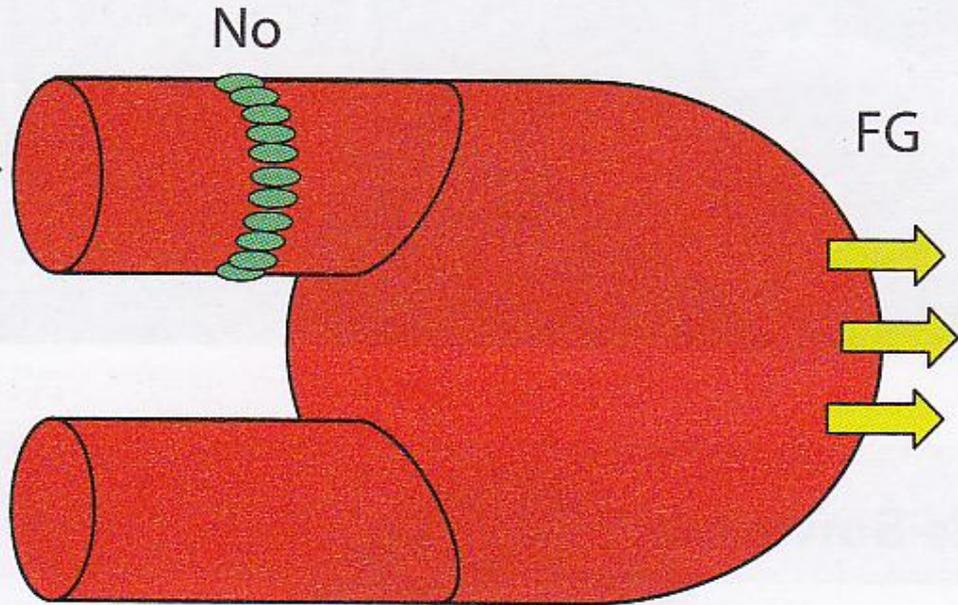
Situación basal



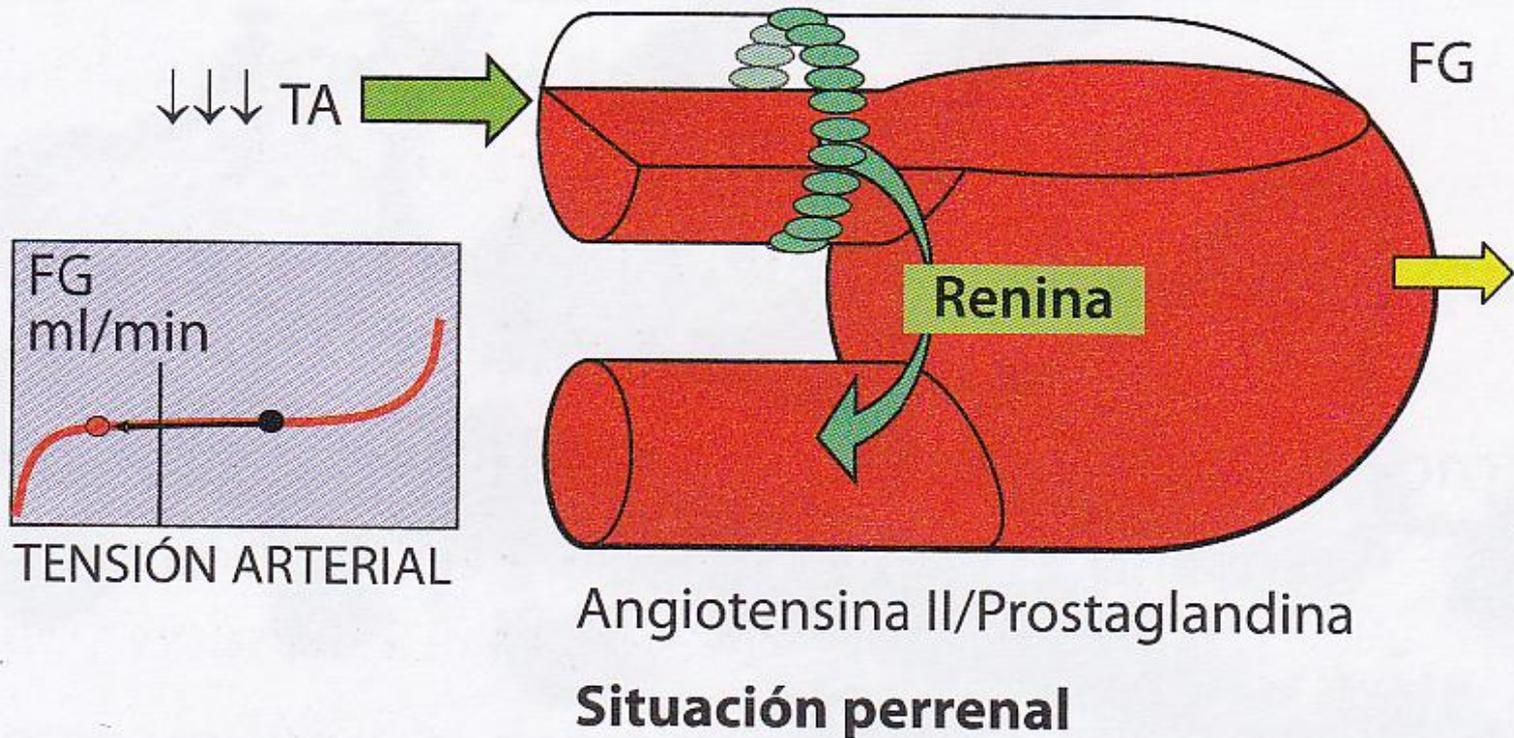
...Si baja la TA



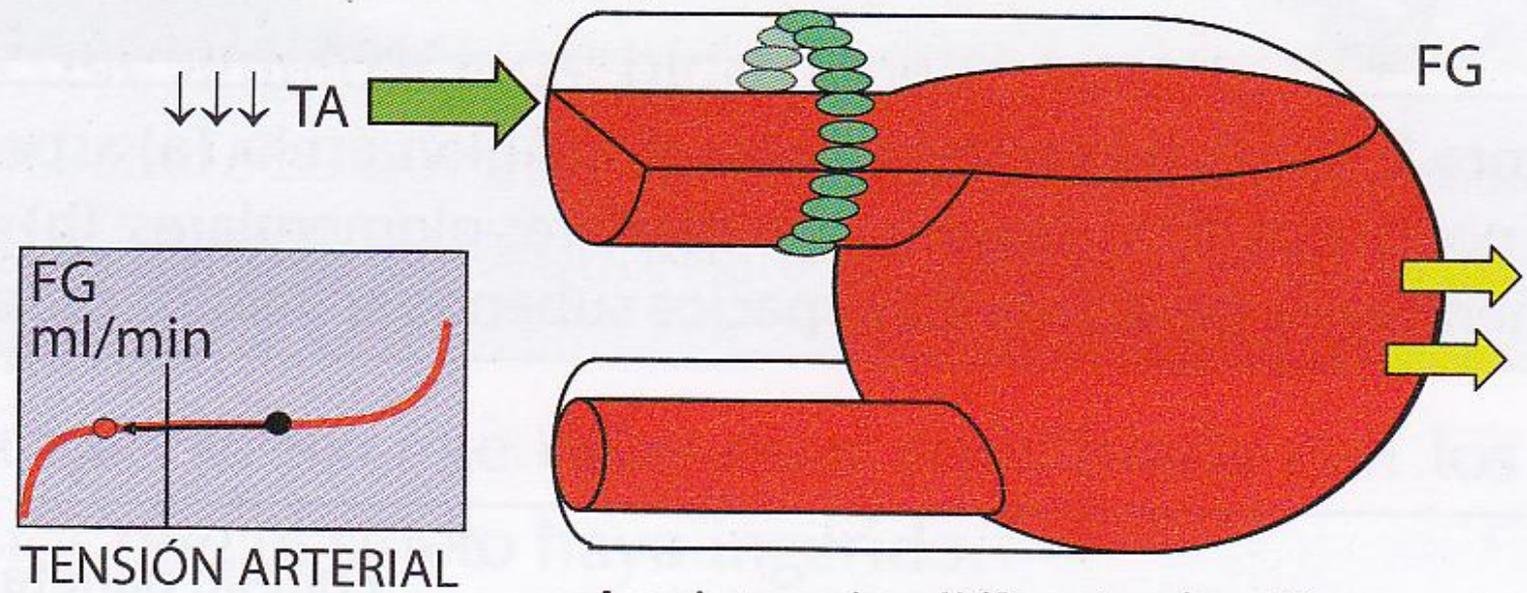
TENSIÓN ARTERIAL



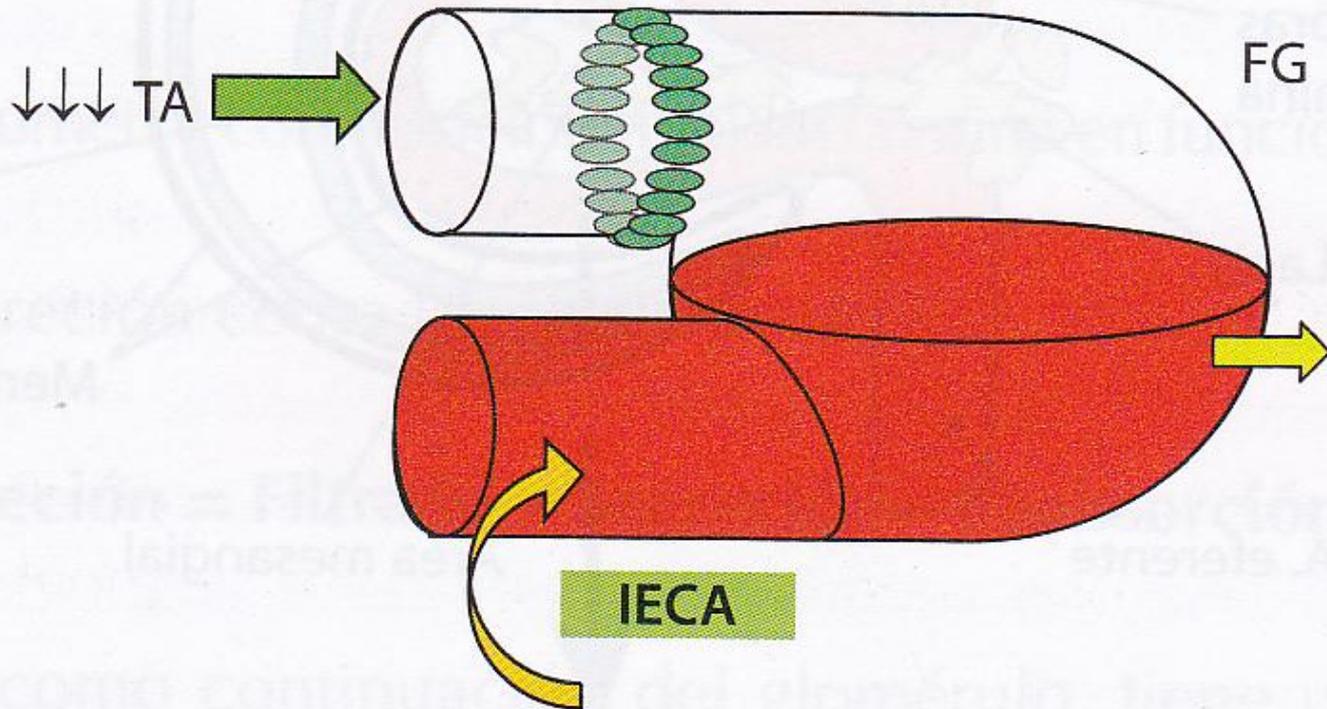
...Si baja tanto la TA que hay hipoperfusión renal



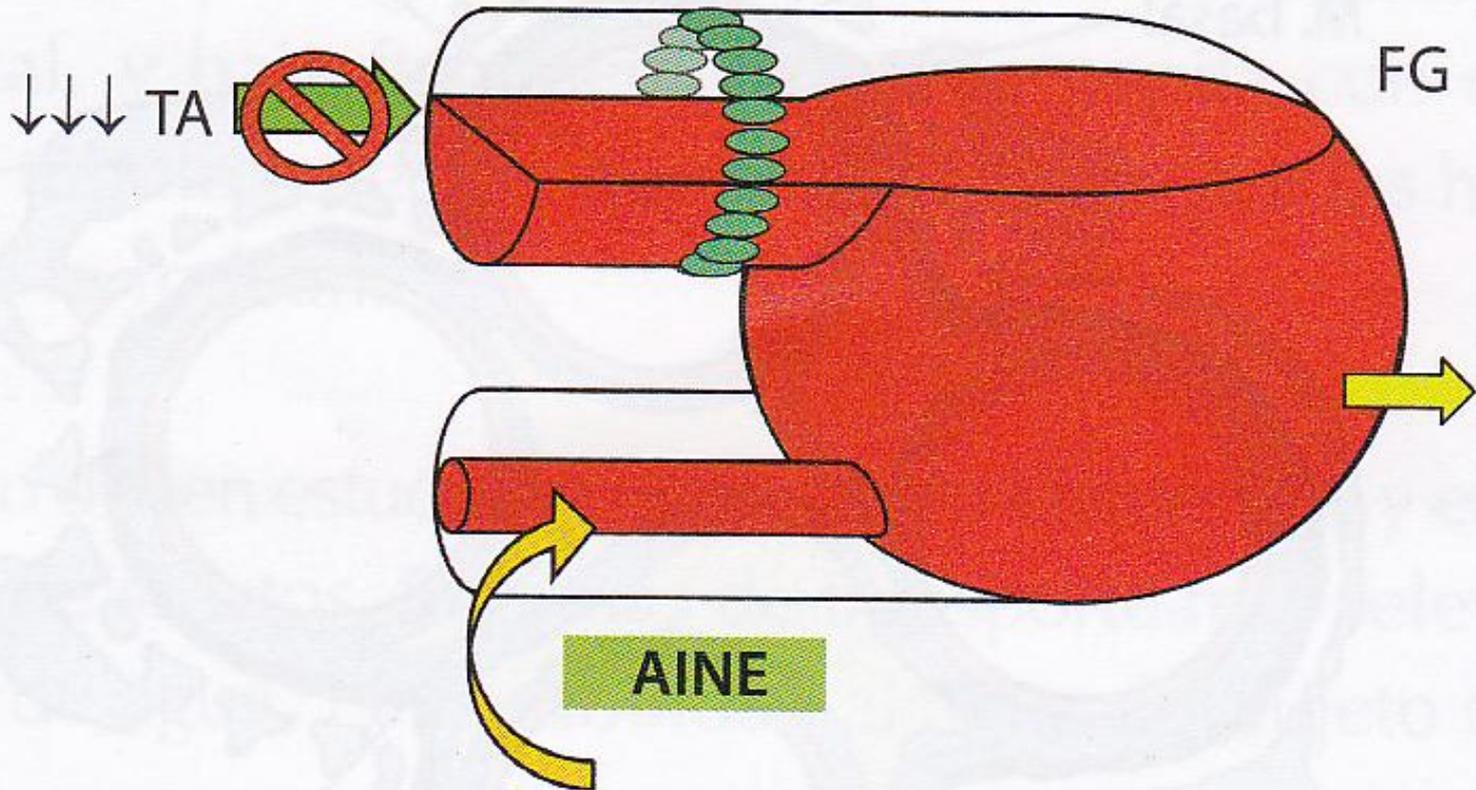
...adaptación a la hipoperfusión renal...

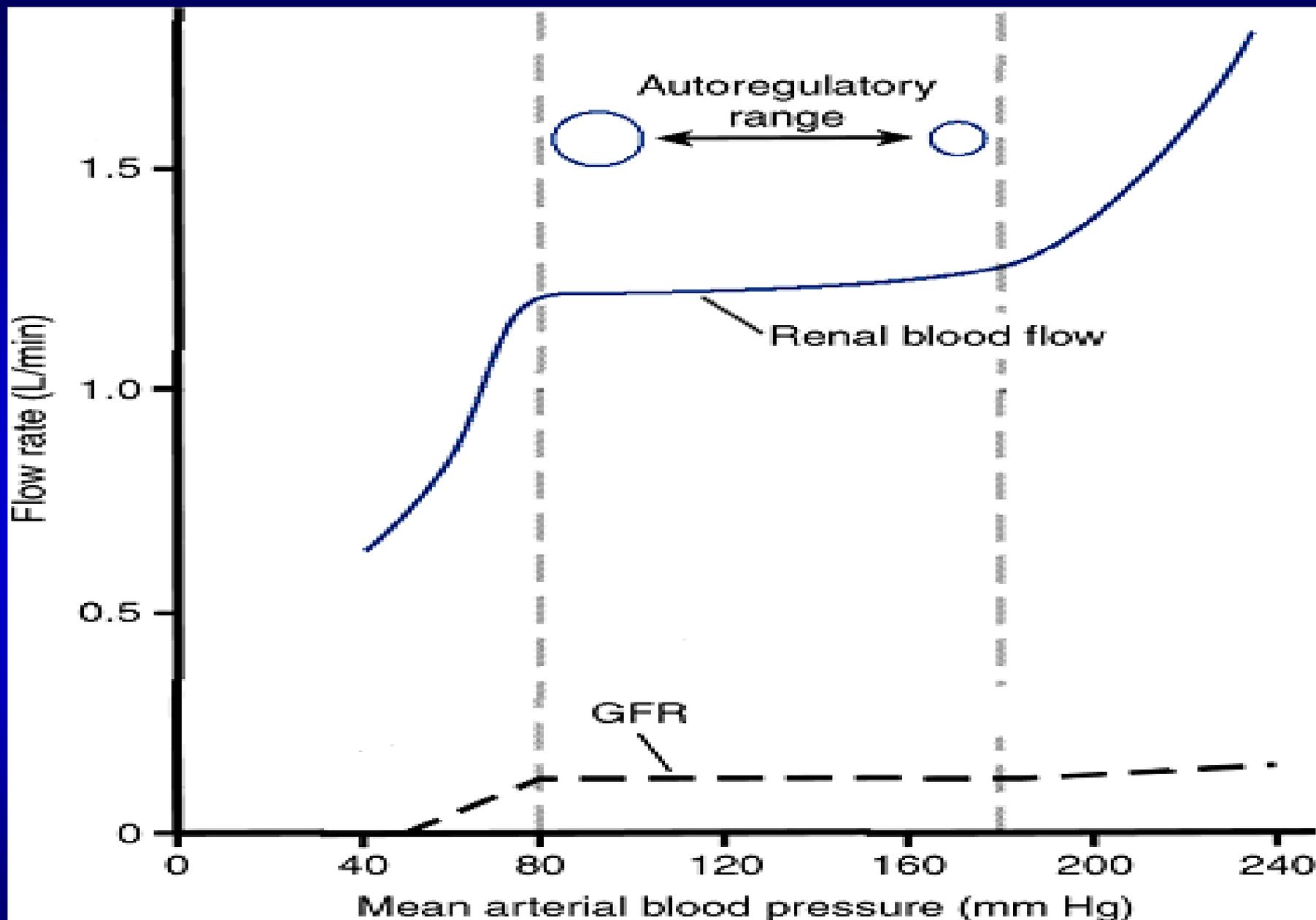


...adaptación imposible si hay IECA



...adaptación imposible si hay AINE





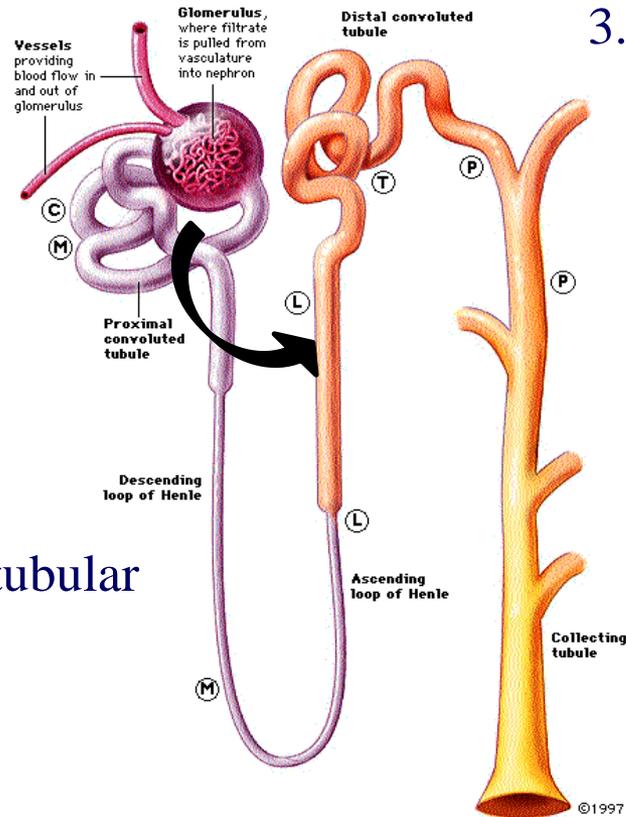
Feedback tubuloglomerular

- Alteraciones de la TFG que pueden ser inducidas por cambios en la tasa del flujo tubular.
- Macula densa

Feedback TG

1. Si aumenta la TFG

2. Aumenta el flujo tubular de agua y ClNa

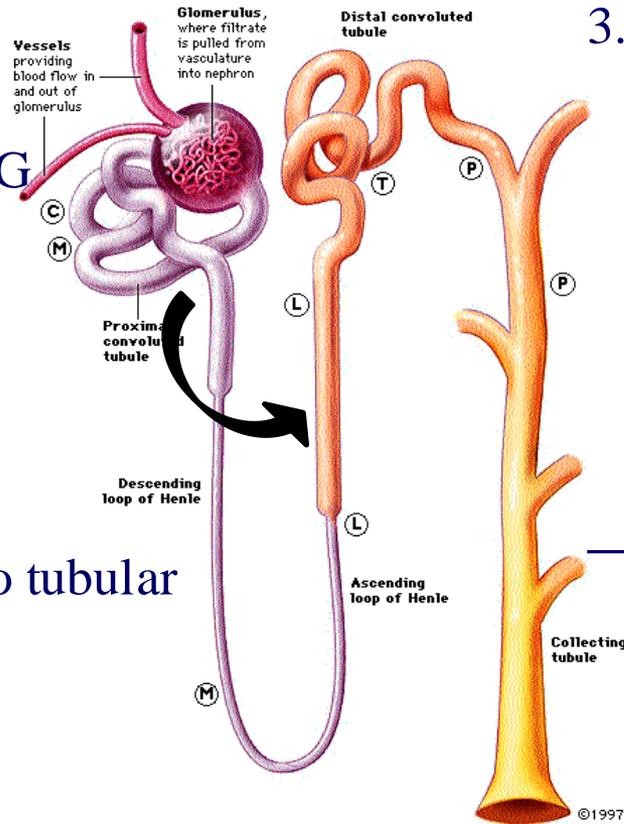


3. Sensor en la mácula densa y envío de mediador vasoconstrictor (¿adenosina?) a la a. aferente:

Feedback TG

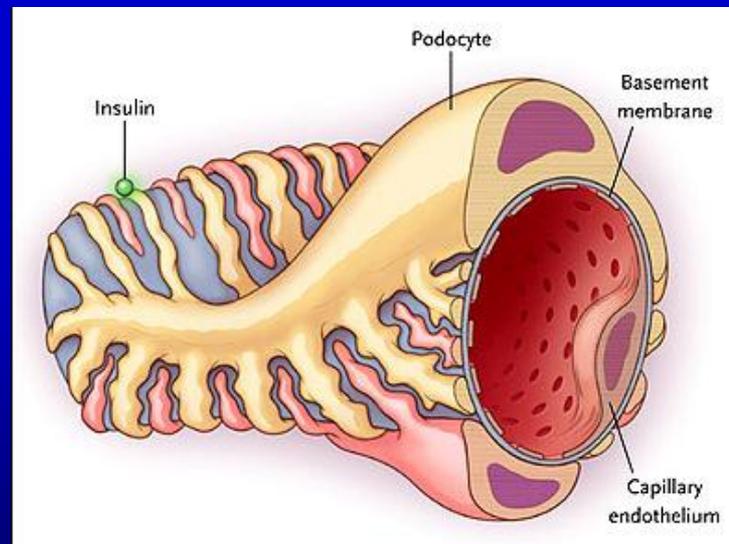
1. Si disminuye la TFG

2. Disminuye el flujo tubular de agua y ClNa



3. Sensor en la mácula densa y envío de mediador vasodilatador (PGI₂, ON) a la a. aferente + liberación de renina (vasoconstricción eferente)

Fisiopatología del daño podocitario



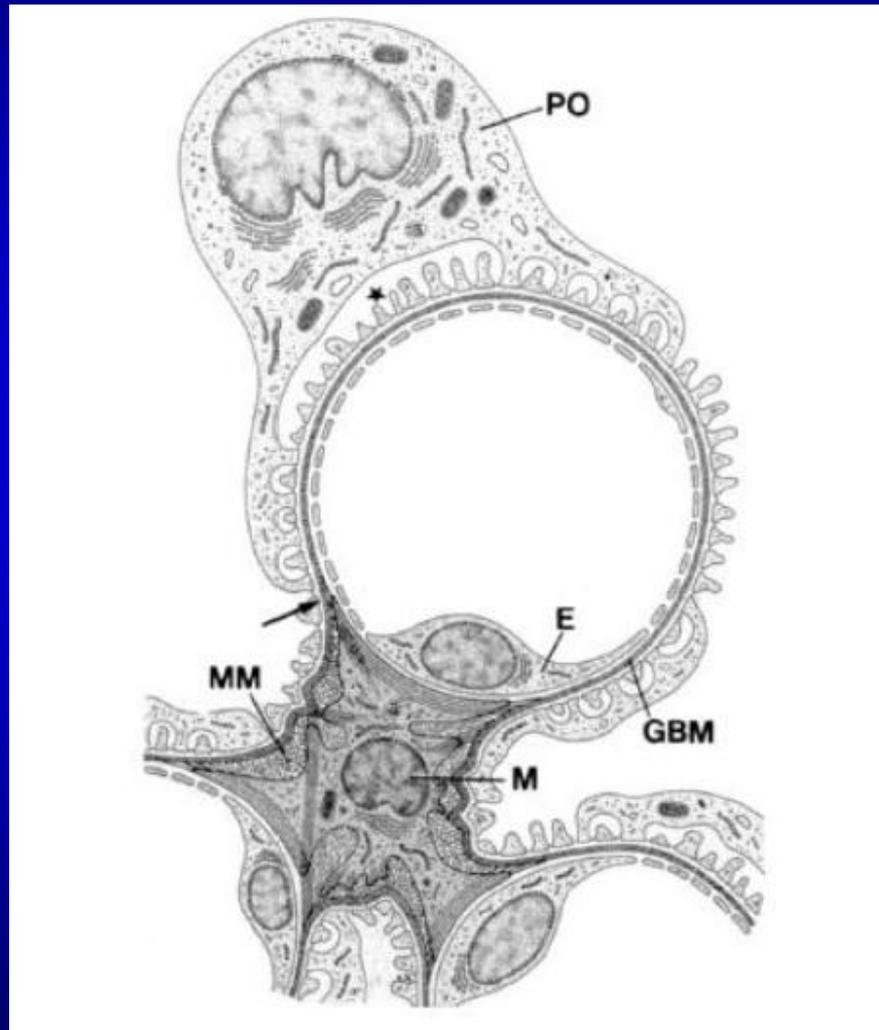
Daño podocitario

- Estructura
- Funciones
- Tipos de injuria
- Respuesta podocitaria a la injuria

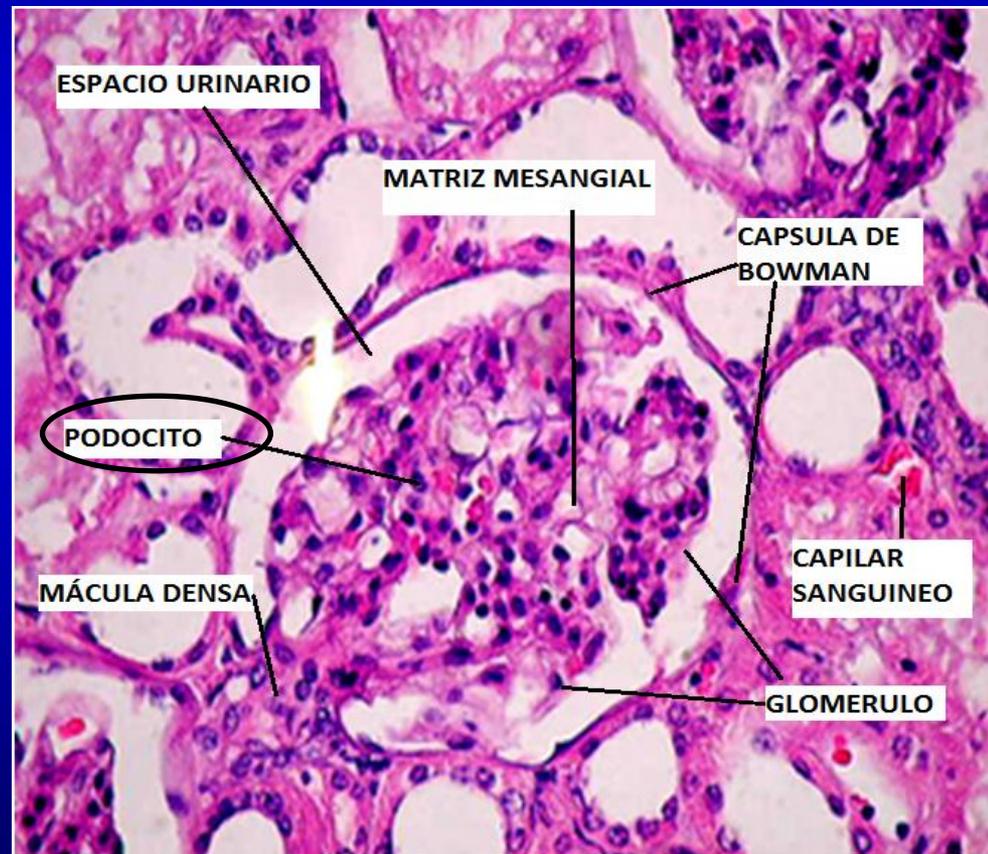
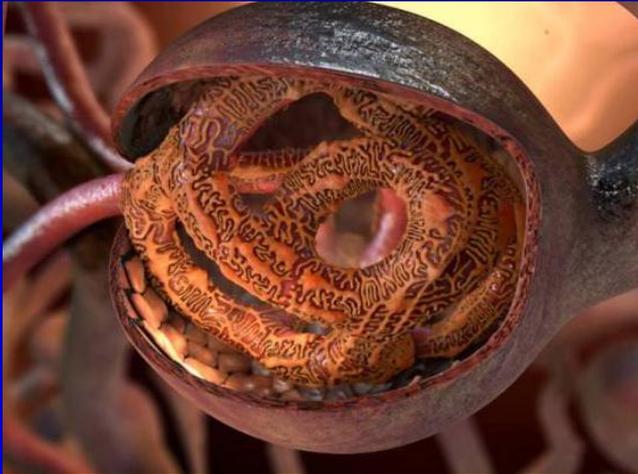
Podocitos

- Son células altamente diferenciadas.
- Mutaciones en sus componentes están asociadas a enfermedades renales hereditarias.
- Alteraciones en los podocitos juegan un rol importante en glomerulopatías adquiridas.
- Regeneración podocitaria.

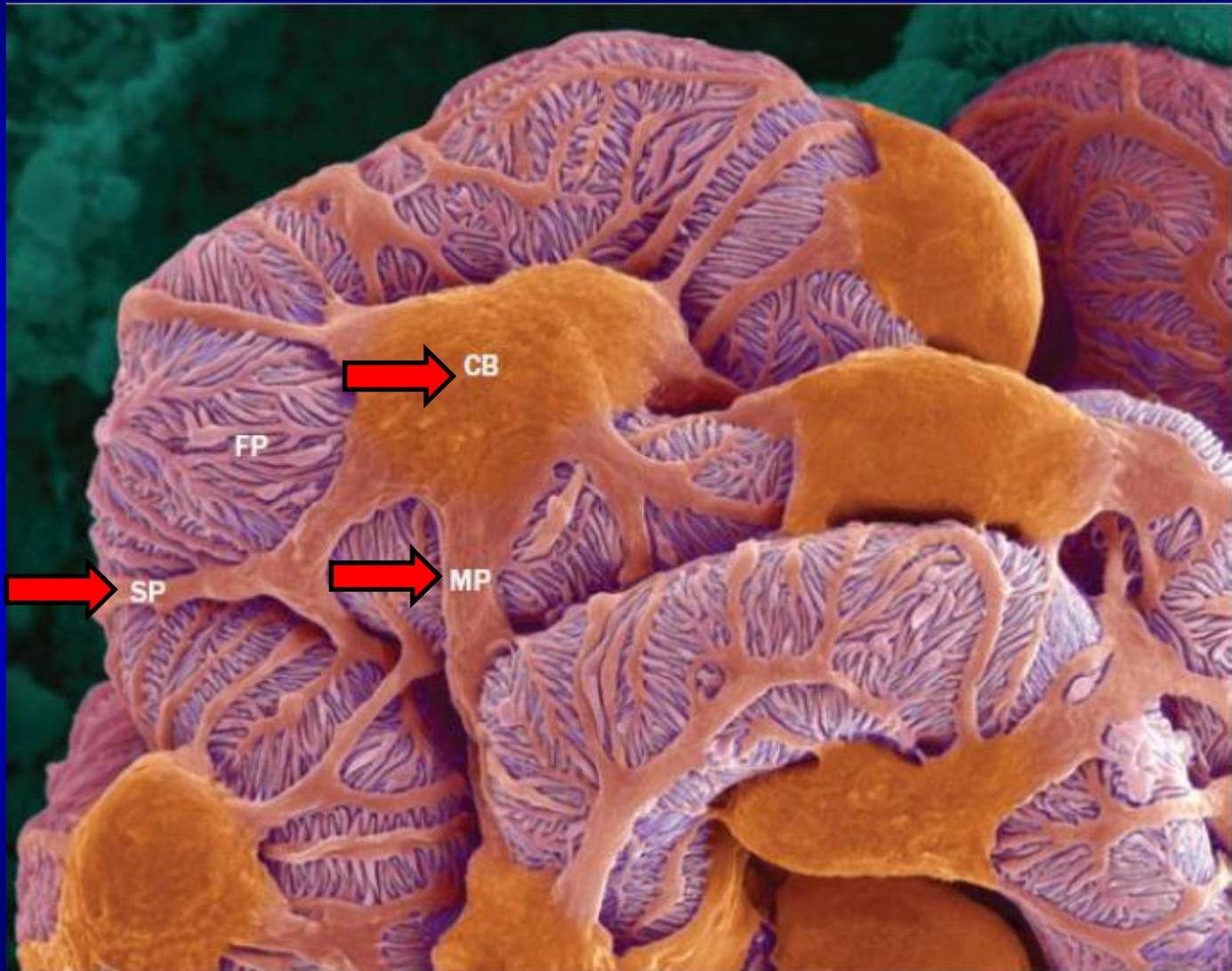
Estructura del podocito



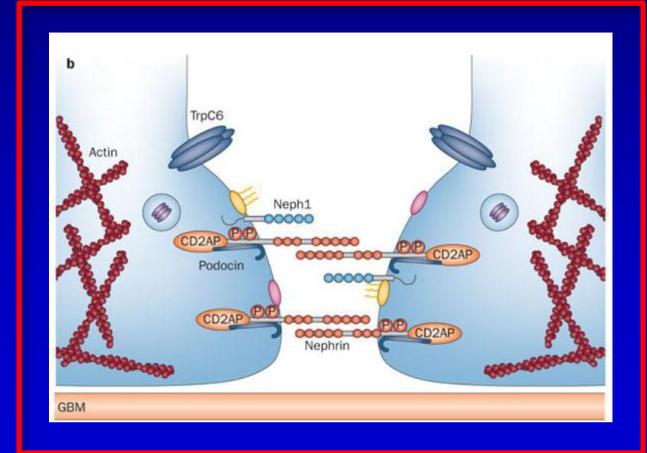
Estructura del podocito



Estructura normal del podocito

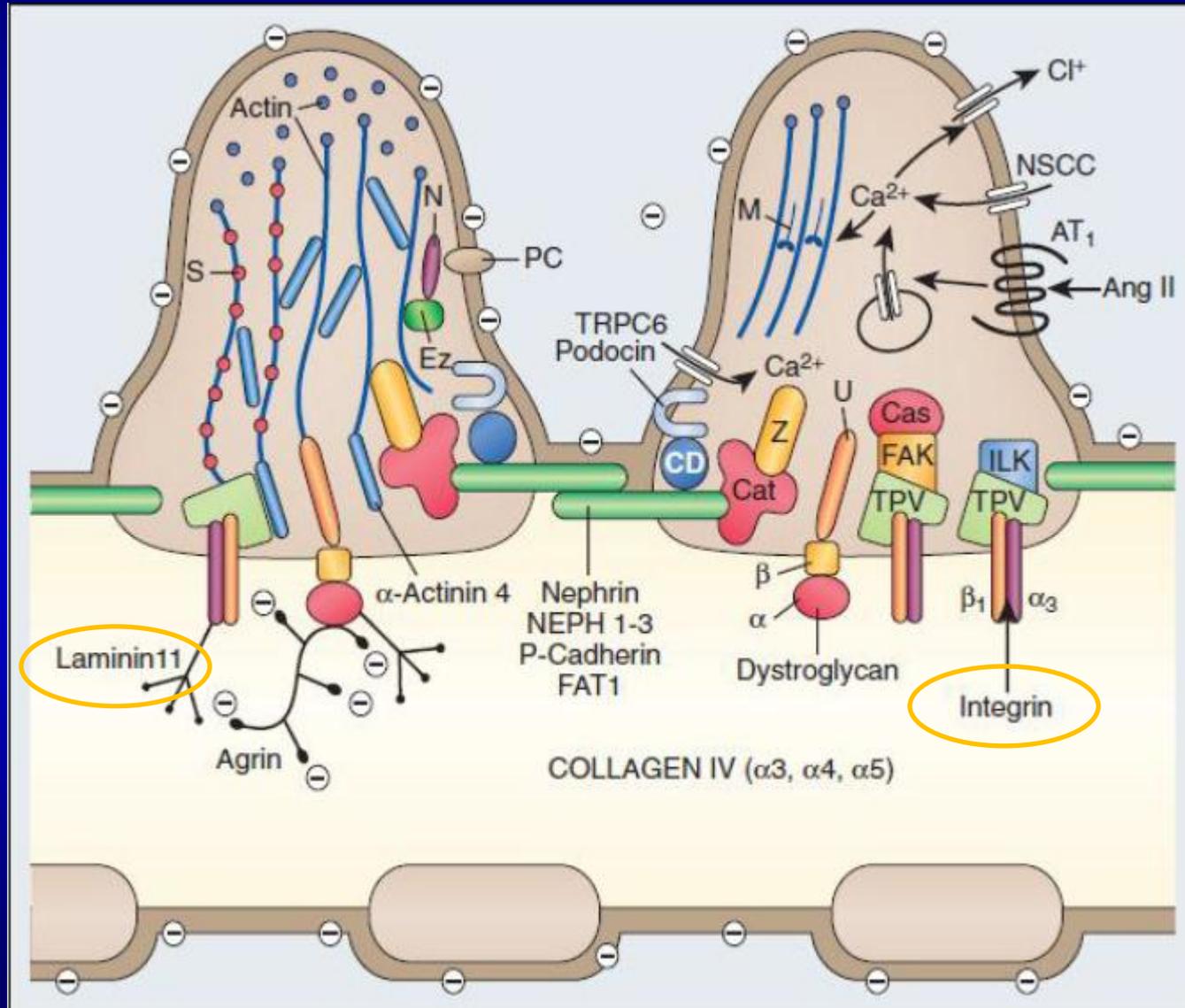


Hendidura del diafragma



Huifang Ch, Raymond H. The glomerulus – a view from the outside – the podocyte. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 42 (2010) 1380 – 1387.

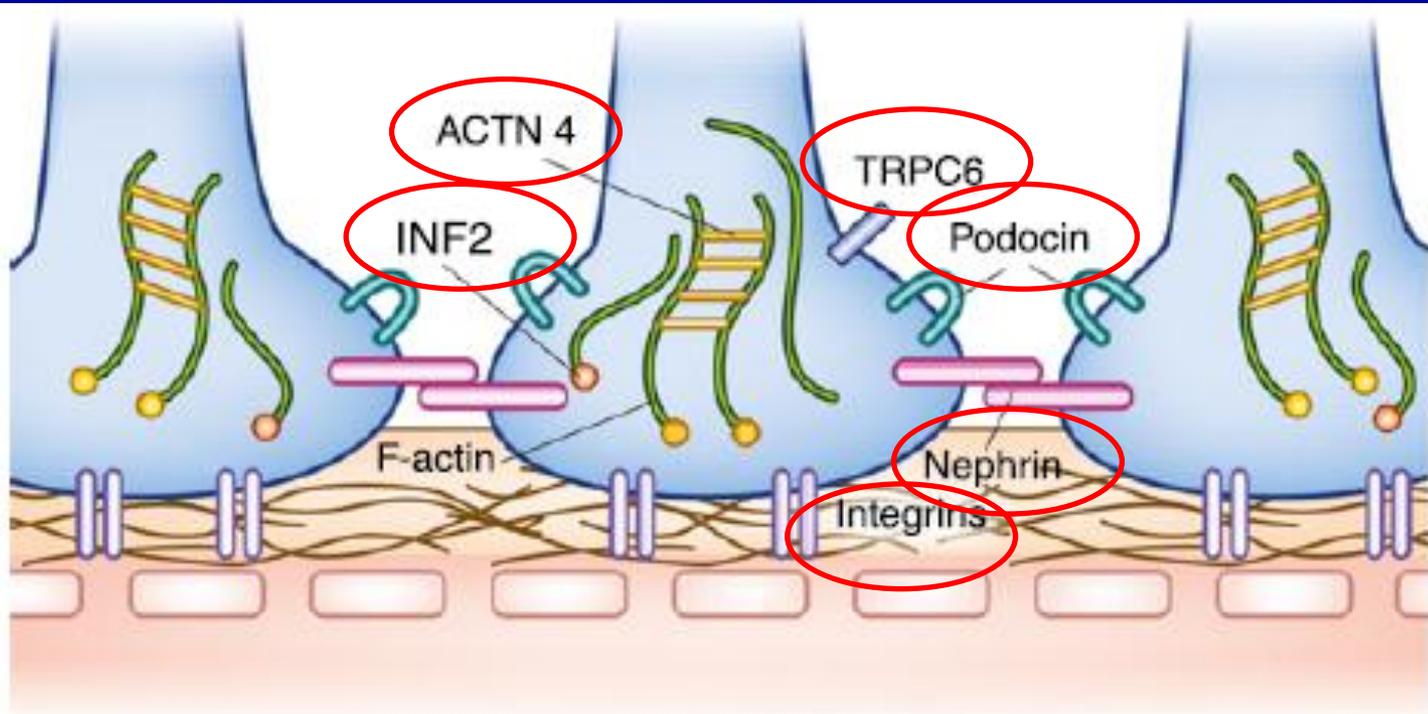
Adhesión a la membrana



Funciones

- Proteínas de la hendidura del diafragma. para la barrera de filtración.
- Citoesqueleto de actina, para movilidad e integridad capilar.
- Producción de proteínas de matriz extracelular (laminina, colágeno IV), para desarrollo MBG y mantenimiento.
- Producción y secreción de FC (VEFG y angiopoietina-1), para la CE.

Hendidura del diafragma



Mutación de genes podocitarios

Genetic glomerular diseases and their associated mutated podocyte genes.

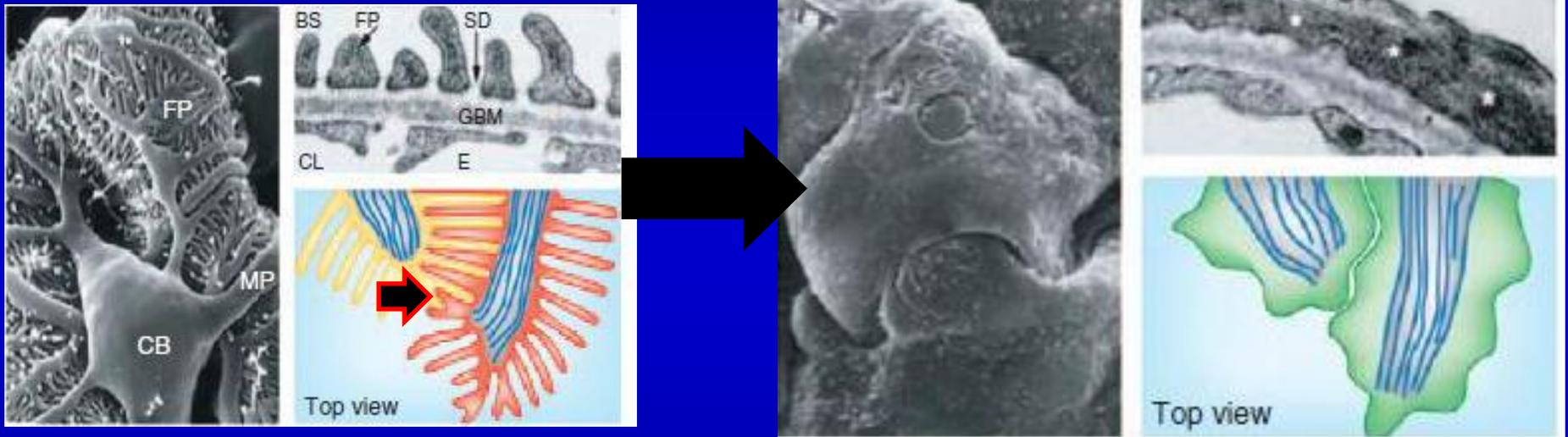
Gene	Protein	Associated disease	Reference
Slit diaphragm			
NPHS1	Nephrin	Finnish type NS	Kestila et al. (1998)
NPHS2	Podocin	Steroid-resistant NS	Boute et al. (2000)
CD2AP	CD2-associated protein	NS in KO Mice	Shih et al. (1999)
TRPC6	TRPC6	FSGS	Winn et al. (2005), Reiser et al. (2005)
PLCE1	Phospholipase C ϵ 1	Early-onset NS with ESRD	Hinkes et al. (2006)
Cytoskeleton			
ACTN4	α -Actin-4	FSGS	Kaplan et al. (2000)
MYH9	NMMHC-A	FSGS	Kao et al. (2008)
Nuclear protein			
WT1	Wilms' tumor1	Denys-Drash syndrome	Jeanpierre et al. (1998)
LMX1B	LIM-homeodomain protein	Nail-patella syndrome	Rohr et al. (2002)

NS, nephritic syndrome; FSGS, focal segmental glomerular sclerosis; ESRD, end stage renal disease; KO, knock-out.

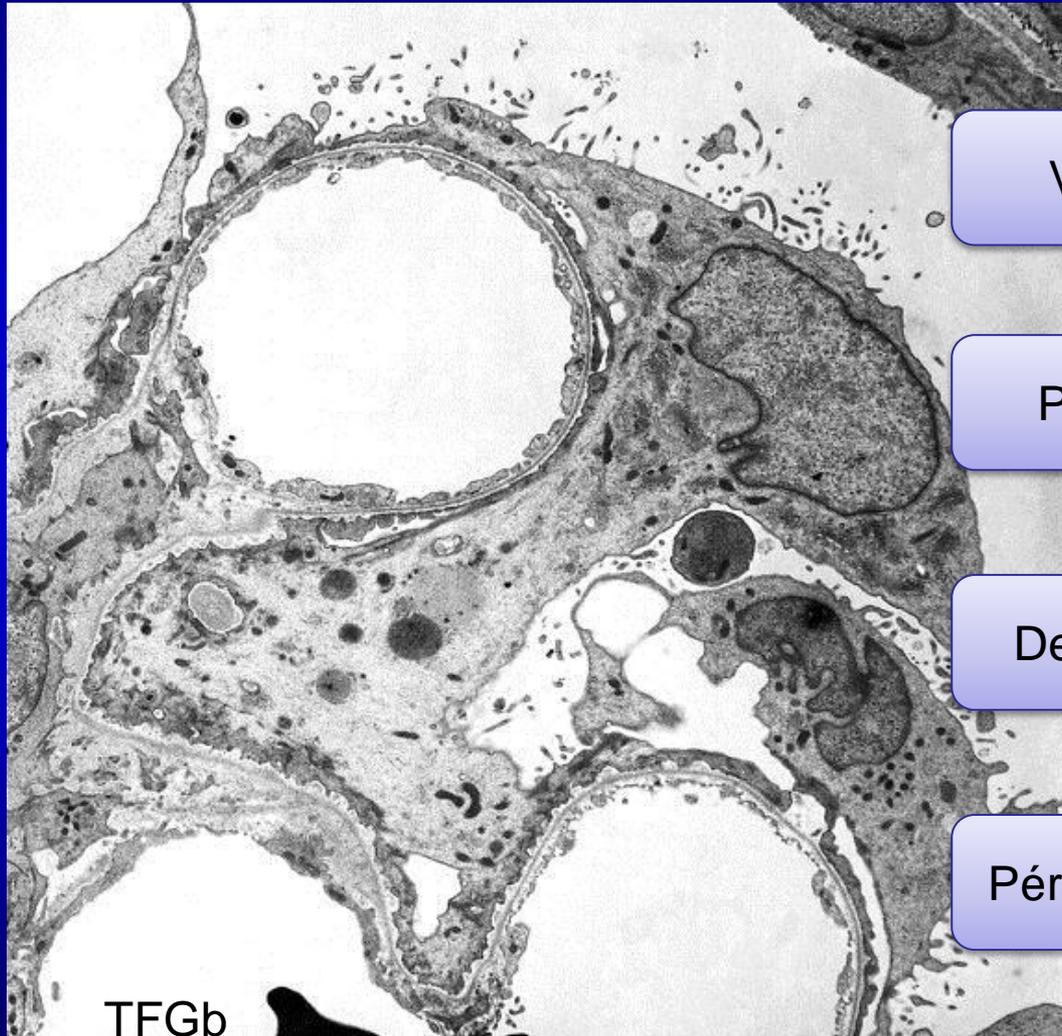
Tipo de injuria

- Esfacelamiento de procesos podálicos.
- Apoptosis.
- Desarrollo podocitario detenido.
- Desdiferenciación celular.

Esfacelamiento de procesos podálicos



Apoptosis



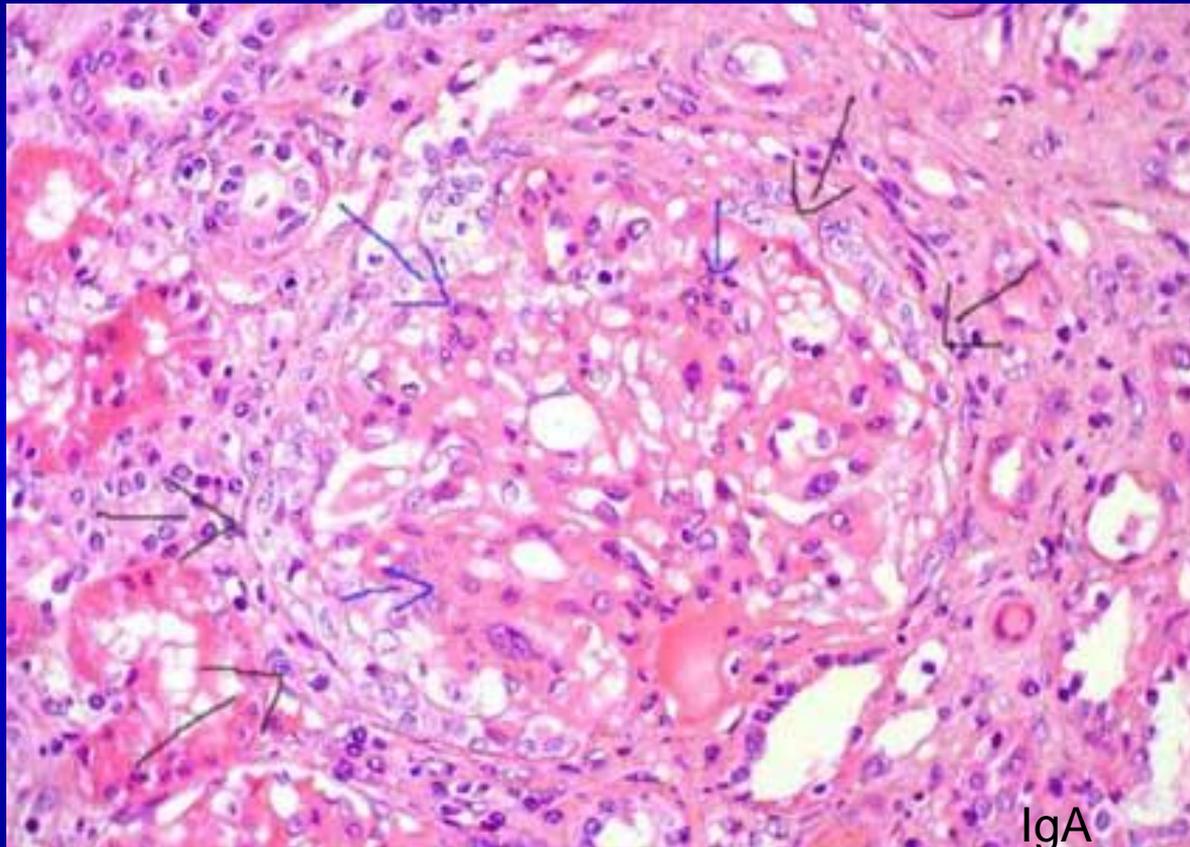
Vacuolización

Pseudoquistes

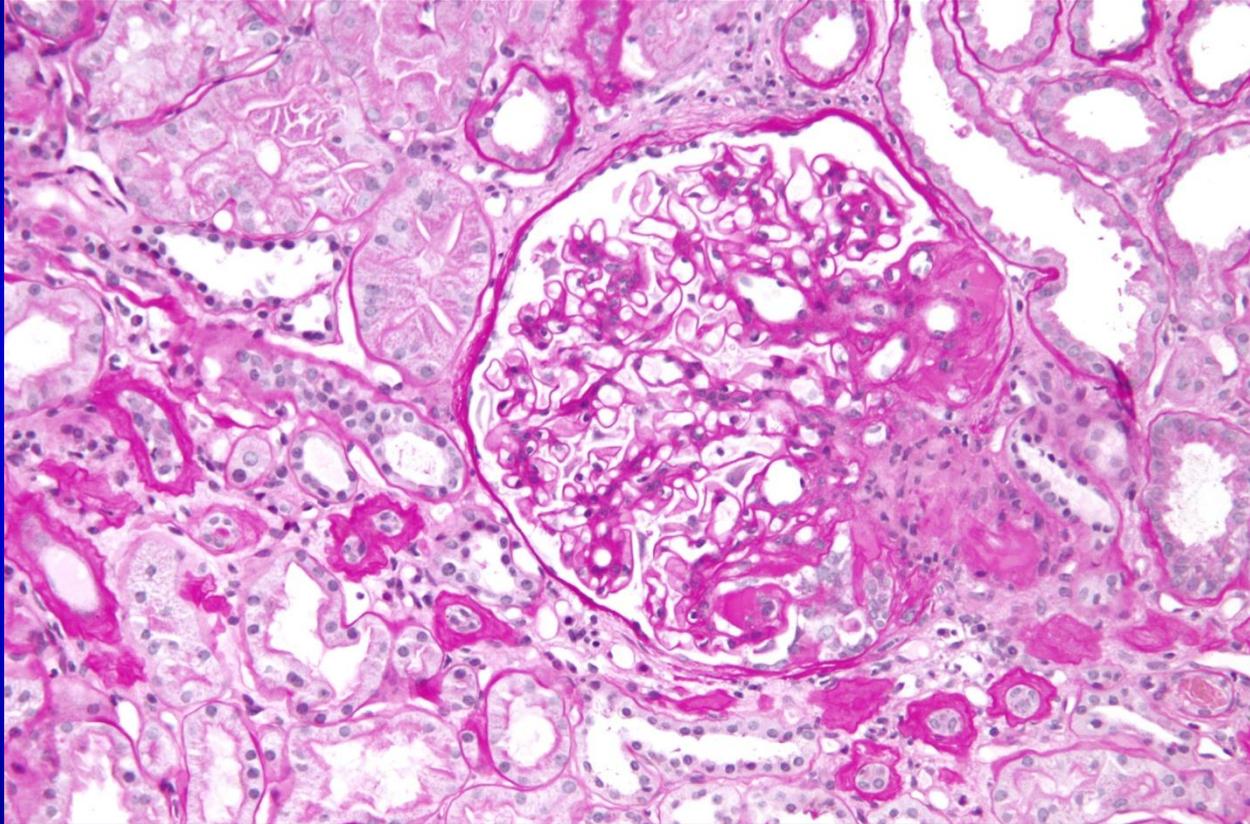
Desprendimiento

Pérdida irreversible

Desarrollo podocitario detenido



Desdiferenciación celular



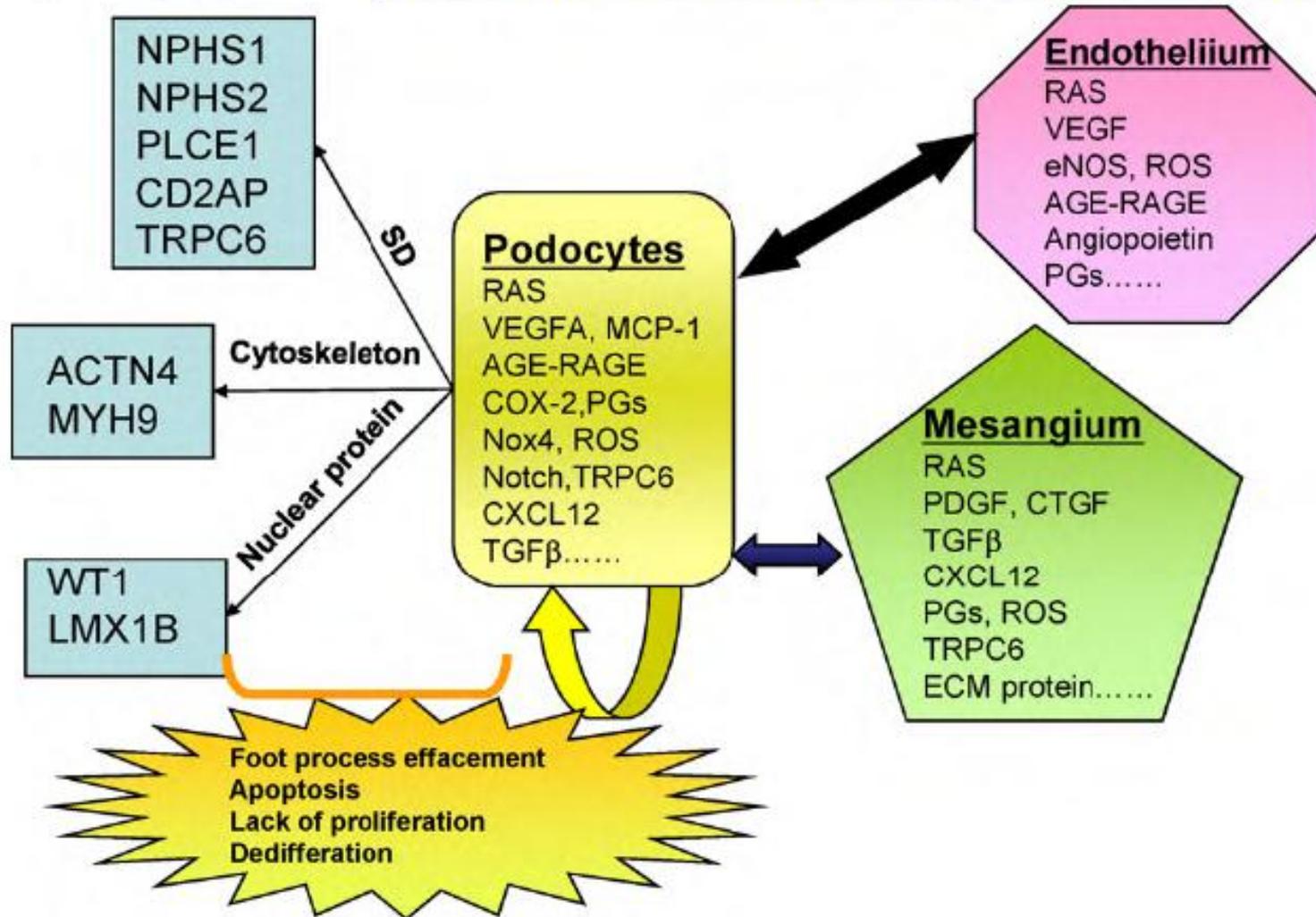
HIV-1 (Nef, Vpr)

Congenital or Hereditary NS

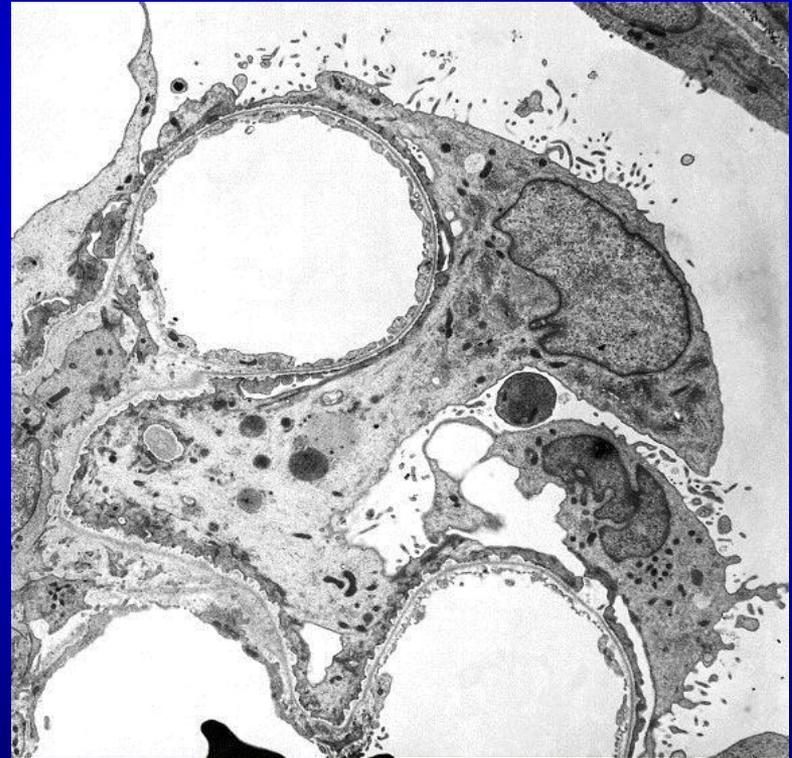
(mutant gene)

Acquired: Diabetic Nephropathy, FSGS, etc.

Genetic susceptibility, Metabolic, Hemodynamics, Inflammation.....



Respuesta podocitaria a la injuria



- FSGS
- Membranous nephropathy
- Minimal change disease
- Diabetic glomerulopathy
- Other

Injury

Podocyte

Changes to slit diaphragm proteins
Effacement
Loss of negative charge
Reduced podocyte number
Effects on GBM
Effects on endothelial cell integrity

Proteinuria

Matrix accumulation from podocytes
Reduction in podocyte number:

- Detachment
- Apoptosis
- Autophagy
- Limited proliferation
- Hypertrophy

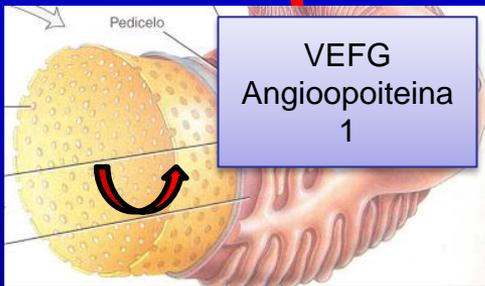
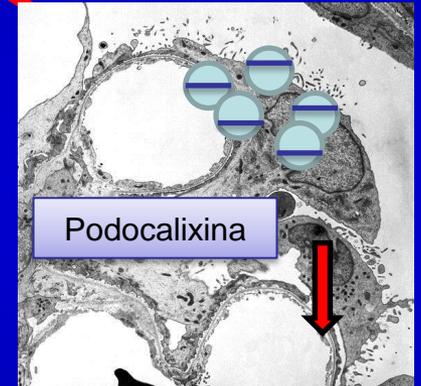
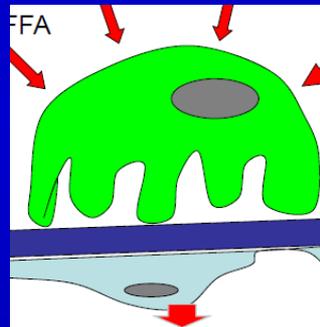
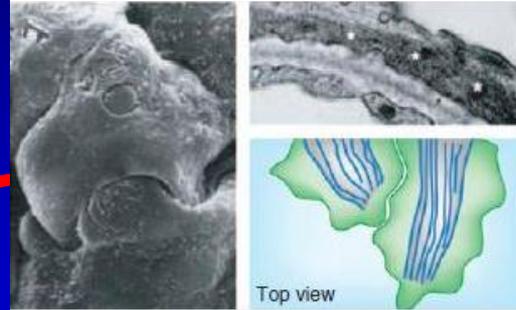
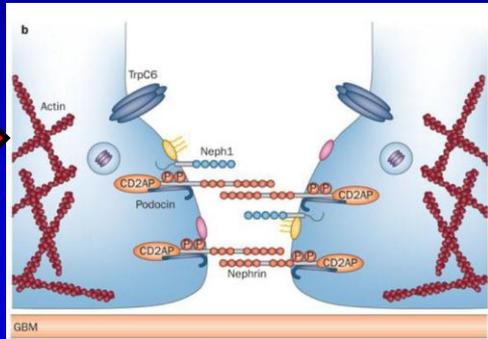
Activated parietal epithelial cells

Glomerulosclerosis

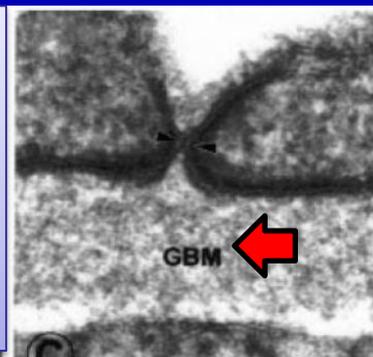
Injuria podocitaria y proteinuria

- Cambios en proteínas de la HD.
- Esfacelamiento de los procesos podálicos.
- Pérdida de cargas negativas podocitarias.
- Reducción del número de podocitos.
- Efectos sobre la MBG.
- Regulación de la integridad endotelial.

Injuria podocitaria y proteinuria



↓matriz,
ROS,
MMP-9,
↓HS (-)



- FSGS
- Membranous nephropathy
- Minimal change disease
- Diabetic glomerulopathy
- Other

Injury

Podocyte

Changes to slit diaphragm proteins
Effacement
Loss of negative charge
Reduced podocyte number
Effects on GBM
Effects on endothelial cell integrity

Proteinuria

Matrix accumulation from podocytes
Reduction in podocyte number:

- Detachment
- Apoptosis
- Autophagy
- Limited proliferation
- Hypertrophy

Activated parietal epithelial cells

Glomerulosclerosis

Conclusiones

- El conocimiento de la anatomía y fisiología glomerular es esencial para el entendimiento de la patología glomerular.
- Porcentaje creciente de pacientes con ERC debido a glomerulopatias.
- Actualmente existe un incremento del conocimiento de la biología podocitaria.
- Nueva era: regeneración podocitaria.

