

综述

足细胞的免疫功能

张敏 姜华军* 何艳 刘建社

(华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科, 武汉 430022)

摘要 足细胞位于肾小球滤过屏障的最外层。作为肾小球固有细胞之一, 足细胞具有独特的细胞结构, 在肾脏滤过中发挥着重要的生理功能。研究表明, 足细胞与肾小球疾病之间关系密切, 它不仅是肾小球疾病的被动受害者, 而且可能主动地参与疾病的发生和发展。免疫介导的肾小球损伤是大多数肾小球疾病的发病机制, 足细胞在其中的作用至今尚未阐明。既往足细胞作为滤过屏障的组成部分受到关注, 而近年的研究结果表明足细胞与肾脏局部免疫密切相关, 其可能通过免疫调节主动地参与肾小球疾病的发生。

关键词 足细胞; 免疫; 肾小球肾炎

足细胞位于肾小球滤过屏障的最外层, 是一种终末分化细胞, 在体外不能增殖。近 20 年来, 随着研究技术的进展, 尤其是永生足细胞系的建立, 使得足细胞生物学研究取得了突破性进展, 也使得足细胞在肾小球疾病中越来越受到重视。目前, 大量研究表明足细胞是多种肾小球疾病发生发展中的关键细胞, 然而其具体机制至今尚未阐明。本综述将结合足细胞生物学和肾小球疾病发病机制的研究进展, 重点介绍足细胞与肾小球疾病免疫机制之间的联系, 探讨足细胞参与疾病的免疫机制, 为进一步研究针对足细胞免疫机制的治疗方法提供依据。

1 足细胞的生物学特点

足细胞是一种终末分化细胞, 附着于肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)外侧, 与 GBM、毛细血管内皮细胞一起构成肾小球血液滤过屏障。90 年代中期 Mundel 等^[1]用转基因方法建立了永生代小鼠足细胞系, 大大降低了足细胞研究的难度, 为足细胞生理病理学研究奠定了基础。

足细胞分为细胞体、主突和足突三部分。相邻足细胞的足突间相互交错留有直径约 40nm 的裂孔, 其表面由厚约 4~6nm 的拉链状结构裂孔膜(slit diaphragm, SD)覆盖, 构成肾小球滤过屏障的最外层。自 SD 上第一个蛋白分子 nephrin 被确认以来, 足细胞上各种重要的标志蛋白陆续被发现。Kerjaschki^[2]将足细胞膜划分为顶膜区、基膜区以及细胞间连接区即裂孔膜附着区三部分。各区表达有

不同的标志蛋白, 细胞间连接区表达构成 SD 复合体的 nephrin、podocin、CD2 相关蛋白(CD2 associated protein, CD2AP)等; 顶膜区有组成电荷屏障的主要分子 podocalyxin; 基膜区的 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素和 dystroglycan 将足细胞与 GBM 相连。足细胞还表达细胞骨架相关蛋白 α -actinin-4、synaptopodin 等。

足细胞复杂精细的结构、独特的位置及其特异性蛋白的表达提示它具有特殊的功能。目前已证实足细胞具有以下几项重要的生理功能^[3,4]: (1)组成肾小球滤过屏障, 包括分子屏障和电荷屏障; (2)调节肾小球的滤过功能; (3)支持肾小球毛细血管袢的空间结构; (4)合成肾小球基底膜成分, 维持滤过屏障成分的更新; (5)合成分泌血管内皮生长因子, 维持肾小球内皮细胞功能的完整性。

2 足细胞与肾小球疾病

足细胞与多种肾小球疾病关系密切。越来越多的研究结果提示足细胞是多种肾小球疾病发生发展中的关键细胞, 它既是肾脏损伤中的被动受害者, 又能主动参与各种遗传性和非遗传性肾小球疾病的发生与发展。

对足细胞标志蛋白的研究不仅促进了对其生理功能的认识, 而且揭示了某些肾小球疾病的病因。

收稿日期: 2010-01-19 接受日期: 2010-10-01

国家自然科学基金(No.30900682)资助项目

* 通讯作者。Tel: 027-85726380, E-mail: jiang_huajun@yahoo.com.cn

一些蛋白的编码基因突变正是导致某些遗传性肾小球疾病的根本原因。Tryggvason 等^[5]首先发现先天性芬兰型肾病综合征由编码nephrin的基因NPHS1突变所致。编码podocin的基因NPHS2突变常导致儿童早发的常染色体隐性遗传激素抵抗型肾病^[6]。完全缺乏CD2AP的小鼠出生后即出现大量蛋白尿,并在短期内死亡^[7]。TRPC6是导致家族局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)的重要基因^[8]。Michaud 等^[9]发现 α -actinin-4突变引起的足细胞骨架异常与SD异常之间存在着因果关系。

在非遗传性肾小球疾病中同样可观察到足细胞异常。微小病变型肾病(minimal change disease, MCD)的特征性病理改变是足细胞的足突融合;膜性肾病(membranous nephropathy, MN)早期在电镜下即可见基底膜上皮侧排列有电子致密物伴有广泛足突融合。大量体外研究和动物实验证明,多种因素如抗足细胞膜抗体、代谢因素、血流动力学改变、基因突变、蛋白负荷、毒素和药物、感染等均可直接引起足细胞损伤。Meyer 等^[10]在建立的免疫介导足细胞损伤的动物模型中发现足细胞是抗血清的主要靶细胞。各种损伤因素可使足细胞发生形态学和非形态学改变,包括足突融合,标志蛋白和细胞骨架成分改变,足细胞剥离、脱落,分裂增殖异常以及细胞凋亡等^[11]。Koop 等^[12]在肾小球疾病患者肾活检中发现,多种原发和继发性肾小球疾病中nephrin、podocin、CD2AP和podocalyxin的表达均有显著改变,提示足细胞标志蛋白与非遗传性肾小球疾病密切相关。此外,足细胞受损还可成为加速肾小球硬化、促进发展为终末期肾病的重要因素^[13]。

3 足细胞与免疫

尽管足细胞与肾小球疾病之间关系密切,但对于足细胞与肾小球疾病发病机制间的联系至今尚不清楚。目前认为,原发或继发性肾小球疾病多为免疫介导性炎症疾病,肾小球上皮下免疫复合物沉积主要为原位免疫复合物,而原位免疫复合物的形成与足细胞密切相关。近年来,在足细胞中先后发现的一些免疫相关分子,进一步将足细胞与免疫应答联系起来,提示足细胞极可能通过一些尚未被揭示的免疫机制参与肾小球疾病的发生发展。在肾小球疾病中,足细胞一方面受到免疫应答物质如免疫复合物、抗原、抗体、补体、细胞因子和各种免疫细胞的攻击^[14,15],另一方面可能通过主动参与免疫反应在疾病

中扮演重要角色。因机体免疫可分为非特异性和特异性免疫两种,故足细胞可能通过这两条免疫途径发挥作用。

3.1 足细胞与非特异性免疫

非特异性免疫,又称天然免疫或固有免疫。非特异性免疫应答在识别对象、识别受体和识别方式上与特异性免疫有明显的区别。非特异性免疫细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关的分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)。

3.1.1 Toll样受体(toll like receptor, TLR) TLR是一类重要的PRR。在哺乳动物现已发现十余种TLR和一系列可被TLR识别的配体。Miriam 等^[16]在系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangiocapillary glomerulonephritis, MPGN)动物模型中发现肾组织中有多种TLR表达,其中TLR3和TLR4的表达水平最高,且TLR4的表达定位于足细胞。同时还发现体外培养的足细胞也能表达TLR4,并在其配体的刺激下能合成、分泌趋化因子。由此, Miriam 等提出足细胞可能属于固有免疫细胞,并能通过模式识别方式发挥固有免疫功能。

TLR4表达于足细胞且其配体能诱导足细胞分泌细胞因子,提示足细胞具有固有免疫功能,亦为阐明某些肾小球疾病的可能免疫机制提供了重要线索。由于TLR4的配体主要有革兰氏阴性细菌的脂多糖、热休克蛋白、纤维蛋白原等,故有理由推测:在某些病理状态下,例如革兰氏阴性菌感染后,足细胞通过固有免疫反应介导了肾小球的炎症损伤,从而导致感染后的急性肾小球肾炎。

3.1.2 补体调节蛋白(complement control protein, CCP) 补体系统是非特异性免疫和特异性免疫发挥效应的重要组成部分,其激活可循三条途径进行:旁路途径、凝集素途径和经典途径。前两种因不依赖于特异性抗体的产生属于非特异性免疫防线。MN者肾组织免疫组化的结果显示上皮下沉积的免疫复合物中包含IgG和补体成分,且IgG主要为激活旁路途径的IgG4^[17],据此可推测免疫复合物介导的损伤以非特异性的补体旁路途径激活为主。

已有研究发现,正常情况下,肾小球足细胞能产生多种CCP,包括衰变加速因子(decay-accelerating factor, DAF, CD55)、膜辅蛋白(membrane co-factor protein, MCP, CD46)、CD59、补体受体1(comple-

ment receptor 1, CR1, CD35)、补体受体 2(complement receptor 2, CR2, CD21)、C4 结合蛋白(C4 binding protein, C4bp)和 H 因子等,以限制免疫和炎症过程中激活的补体对宿主细胞的损害而发挥保护作用^[18,19],但当足细胞表达 CCP 异常时可不恰当的激活补体旁路途径,使足细胞对补体损伤的易感性增加,从而参与免疫性肾病的发生和发展^[20]。Schiller 等^[21]研究证实抑制补体的调节系统是 MN 动物模型 HN (Heymann nephritis)中发病的关键。Moll 等^[22]发现包括 MN 在内的多种人类肾小球疾病中存在 CR1 缺失。这些研究均提示 CCP 的缺乏、功能异常或受抑是补体旁路途径激活的原因,由此推测:足细胞表达 CCP 异常可介导疾病中以补体旁路途径激活为主的非特异性免疫损伤。

3.2 足细胞与特异性免疫

特异性免疫,又称获得性免疫和适应性免疫。参与免疫应答的细胞主要包括抗原提呈细胞(antigen presentation cell, APC)、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等。特异性免疫应答的启动有赖于抗原的刺激,应答过程需多种免疫分子参与。

3.2.1 足细胞抗原 抗原是一类能刺激机体免疫系统产生特异性应答的物质。因此,足细胞抗原的确定能为足细胞参与肾小球疾病中的免疫机制提供直接有力的证据。

Ronco 等^[15]根据多种酶如 DPPIV(dipeptidyl peptidase IV)和 NEP(neutral endopeptidase)是鼠、兔等动物体内血清循环抗体的靶抗原,且它们在人类足细胞中也有表达,曾推测这两种酶抗原可能与人类 MN 的发生有关。近年 Ronco 研究组对数例新生儿 MN 的研究发现胎儿时期来源于母体的 NEP 抗体是导致新生儿 MN 的原因,提示足细胞中的 NEP 是人类 MN 中的靶抗原,足细胞 NEP 和抗 NEP 抗体之间的免疫反应是导致 MN 的原因。然而,在 MN 免疫复合物沉积中至今尚未确定 NEP 的存在^[15,23]。此外, Ronco 等^[15]还推测大部分致肾病性抗原可能位于足细胞胞浆和足细胞骨架,其中某些还可能参与重要的代谢过程。在 HN 动物模型的研究中也发现:HN 中致肾病抗体的靶抗原是 megalin,这是大鼠足细胞表面的一种多配体受体,能与相应抗体结合形成原位免疫复合物,从而激活补体系统,形成膜攻击复合物(membrane attack complex, C5b-9),造成足细胞损伤^[24]。然而目前为止,在人类肾小球中未证实存在 megalin。Beck 等^[25]最新发现在大多数原发性 MN 患者的血清

中存在抗 PLA2R(M-type phospholipase A2 receptor)抗体,且 PLA2R 同时存在于正常足细胞和原发性 MN 患者的肾小球免疫复合物沉积中,从免疫沉淀中提取的 IgG,主要为 IgG4 亚型,能与 PLA2R 发生特异性结合反应,病人血清中存在的抗 PLA2R 自身抗体也主要为 IgG4 亚型。此研究结果提示 PLA2R 是人类原发性 MN 中的抗原物质,足细胞通过表达特异性抗原参与上皮下原位免疫复合物的形成,导致肾小球疾病的发生发展。

3.2.2 MHC 和粘附分子 ICAM-1 APC 是能够摄取、加工、处理抗原,并将抗原信息提呈给 T 细胞的一类免疫细胞。与抗原提呈过程相关的分子包括 MHC I 和 MHC II 类分子及一些细胞表面粘附分子等。其中组成性表达 MHC II 类分子的细胞称为专职 APC,在炎症过程中或 IFN- γ 等作用下表达 MHC II 类分子者称非专职 APC。

Mendrick 等^[26]在体外研究中发现肾小球足细胞在 IFN- γ 的刺激下能表达 MHC I 类和 MHC II 类分子,并能加工和提呈抗原。Halloran^[27]和 Maguire 等^[28]发现巨噬细胞来源的 IFN- α 能诱导小鼠肾小球 MHC I 类分子强烈表达。Coers 等^[29]利用 NCGN(necrotizing crescentic glomerulonephritis)动物模型研究了足细胞在体内的免疫病理改变,发现足细胞在特殊细胞因子的刺激下通过表达相关粘附分子和 MHC 分子对维持肾小球的局部炎症反应起着重要作用。他们还发现 NCGN 动物模型中,足细胞顶膜区有 MHC I 类、MHC II 类和粘附分子 ICAM-1 表达,这些分子的表达可能与足细胞向肾小囊腔中的炎症细胞提呈抗原有关。目前已证实许多肾脏疾病如系统性红斑狼疮性肾炎、MCD 和 FSGS 都与 MHC 分子有关,还有研究显示体内多种细胞因子 IFN- α/β , IFN- γ , IL-1 β 和 TNF- α 均能诱导肾实质细胞粘附分子的表达,其中诱导 ICAM-1 的细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 存在于 NCGN 晚期,这一现象与人类新月体型肾小球肾炎中所观察到的一致^[30]。以上研究结果表明足细胞在体内能表达与抗原提呈过程相关的重要分子 MHC I, MHC II 类分子和 ICAM-1,且在体外这些分子均可被 IFN- γ 诱导表达,提示足细胞能作为一种 APC 参与局部和/或全身炎症中的特异性免疫应答,其具体作用可能有:在局部或全身性炎症中,足细胞被细胞因子尤其是 IFN- γ 诱导激活,表达与炎症细胞长期浸润有关的粘附分子,并向肾小囊腔中的炎症细胞提呈抗原起着维持炎症反应的作用。

3.2.3 共刺激分子 B7 共刺激分子 B7 包括 B7-1 和 B7-2, 在 T、B 淋巴细胞的活化和生物学效应中发挥作用, 其主要表达于 APC 表面。在 T 淋巴细胞的活化中, 它与 T 细胞表面相应受体如 CD28 结合向其提供第二活化信号。在 Th 细胞识别和辅助 B 淋巴细胞的过程中, B 细胞表达 B7 上调使 Th 细胞活化, 从而诱导活化的 Th 细胞表达 CD40 配体为 B 细胞活化提供第二信号。

Reiser 等^[31]研究发现, 在一定病理条件下, 足细胞上的 B7-1 表达上调, 使细胞骨架蛋白重排、SD 蛋白分子重新分布, 导致足突融合、滤过功能异常, 参与蛋白尿的发病机制。其研究发现, 在多种肾病模型中, 如遗传性肾病模型、嘌呤霉素肾病模型、NZB/W (New Zealand black/white) F1 小鼠模型、细菌毒素诱导的肾病模型等, B7-1 在足细胞的表达均上调, 且与蛋白尿的发生密切相关, 提示足细胞表达的共刺激分子 B7-1 与肾脏病理改变尤其是 SD 的破坏有关。体外研究发现, 培养的足细胞 B7-1 表达上调能使重要的裂孔膜蛋白分子发生重排。B7-1 导致 SD 损坏的机制并不十分清楚, 然而作为一种共刺激分子, 推测其可能的途径是: 足细胞 B7-1 分子上调, 通过为淋巴细胞提供第二活化信号等参与特异性免疫应答, 从而介导损伤。然而对于该假说, 尚有待进一步研究以证实。

3.2.4 趋化因子 CXCL16 趋化因子是一类对不同的靶细胞有趋化作用的细胞因子, 能介导免疫细胞迁移, 参与细胞增殖, 血管生成, 细胞凋亡等过程, 并在病原微生物感染、肿瘤发生等病理过程中发挥作用。CXCL16 以跨膜和可溶性形式存在。可溶性 CXCL16 主要发挥趋化作用, 尤其是对表达 CXCL16 受体的免疫细胞如 B 淋巴细胞、骨髓浆细胞、T 淋巴细胞等发挥趋化作用, 参与免疫细胞向炎症部位的募集。而跨膜型 CXCL16 除了介导细胞间粘附作用外, 还作为氧化型低密度脂蛋白(oxidized lipoprotein, oxLDL)的清道夫受体起着清除 oxLDL 的作用。

Paul 等^[32]最近发现人类肾小球足细胞在体内外均能组成性表达 CXCL16, 体外研究还显示促炎症细胞因子 IFN- γ 能增加足细胞跨膜型和可溶性 CXCL16 的表达, 增强足细胞对 oxLDL 的摄入; 而抗 CXCL16 抗体则使足细胞对 oxLDL 的内吞作用减弱, 提示足细胞通过 CXCL16 发挥清除 oxLDL 的作用。Wu 等^[33]发现狼疮性肾炎患者尿液中 CXCL16 含量增加, 有活动性肾病的狼疮性肾炎患者血清 CXCL16 水平也是

升高的。另外, Paul 等^[32]在 MN 患者中也发现患者血清 CXCL16 水平是升高的, 且在 MN 患者肾活检中发现肾小球 oxLDL 水平升高者其肾小球 CXCL16 的表达明显上调, 并进一步通过 MN 动物模型证明足细胞 CXCL16 作为清道夫受体有清除 oxLDL 的作用。由此可见: 在生理或病理情况下, 足细胞在促炎症因子或其它物质的刺激下表达 CXCL16 增加, 其结果是一方面通过可溶性 CXCL16 介导对免疫细胞、炎症细胞的趋化作用, 参与免疫炎症反应; 另一方面通过跨膜型 CXCL16 清除对肾脏有害的物质 oxLDL, 发挥肾脏保护作用。因此, 若足细胞表达 CXCL16 异常, 如其表达过多或过少, 则可能由于免疫炎症反应过强或有害物质 oxLDL 蓄积而引起肾脏损伤。

3.2.5 CD2 相关蛋白(CD2AP) CD2AP 最先作为 T 淋巴细胞与抗原提呈细胞结合时形成“免疫突触”的重要分子而被发现, 随后发现 CD2AP 也组成性表达于正常足细胞, 是维持肾小球滤过功能的重要分子之一。

Kim 等^[34]研究发现 CD2AP 除了构成 SD 复合体、维持正常滤过功能外, 还与足细胞清除局部沉积物有关。Kim 等构建了缺失一个 CD2AP 等位基因的基因敲除小鼠(CD2AP^{+/-})模型, 发现 CD2AP 蛋白参与足细胞的内吞作用, CD2AP^{+/-} 小鼠足细胞不能有效地清除局部蛋白分子, 其对损伤因素的易感性增加, 较低剂量的肾毒性抗体即可引发蛋白尿。该研究还发现 CD2AP^{+/-} 小鼠的病理改变与人类 FSGS 类似, 电镜下肾小球上皮、内皮及系膜细胞处均有不同程度的免疫球蛋白沉积。由此可见, CD2AP 表达异常介导了足细胞清除功能下降在肾小球免疫损伤中的始动作用。此外, 鉴于 CD2AP 在“免疫突触”中的重要作用可推测: 足细胞可能通过免疫辅助机制诱发免疫反应而致病, 然而对于该假说至今尚缺乏有力证据, 有待于进一步研究。

3.2.6 FcRn(neonatal Fc receptor) FcRn 是 IgG 和白蛋白的一种转运受体, 表达于人类肾小球足细胞内和近端肾小管上皮细胞刷状缘。近年来通过对小鼠足细胞 FcRn 的研究, 使得对人类足细胞中 FcRn 的作用有了更多的认识。

Akilesh 等^[35]最近对小鼠足细胞的研究发现原代和培养的小鼠足细胞在转录水平表达 IgG 和白蛋白转运受体 FcRn, 以及低亲和力 Fc γ 受体(Fc γ RIIB and Fc γ RIII)和白蛋白受体 megalin。培养的小鼠足细胞中 FcRn 在转录和翻译水平都有表达。进一步定性

和定量研究发现 FcRn 缺陷小鼠对肾小球中 IgG 的清除能力下降, 且随时间延长其肾小球处 IgG 蓄积较正常小鼠明显增多; FcRn 缺陷小鼠对肾小球损伤因素(如蛋白负荷)易感性也增加。据此, Akilesh 等提出: 足细胞的生理功能还包括对肾小球 GBM 和 SD 处血浆白蛋白、IgG 和免疫复合物的主动清除, 而足细胞该功能的异常参与了肾脏损害的发生。然而, Akilesh 等提出的这一机制中尚存在一些问题有待进一步研究, 例如其研究结果显示 FcRn 仅表达于小鼠足细胞而不表达于肾小球系膜细胞, 而在 FcRn 缺陷小鼠中发现肾小球中沉积的 IgG 主要位于系膜细胞而不是足细胞内。尽管如此, 结合以上关于 CD2AP 和 CXCL16 的研究结果, 有较充足的理由推测, 足细胞的主动清除功能具有重要的生理和病理意义, 尤其是对局部免疫蛋白分子的处理; 而足细胞清除功能异常很可能是肾小球内免疫复合物聚集, 促进各种肾小球疾病发生发展的主要原因之一。

4 小结

综上所述, 足细胞具有多种重要的生理功能, 包括固有免疫和获得性免疫功能, 局部清除功能等; 同时, 在肾小球疾病中, 足细胞除了是被动受累的靶细胞外, 还主动参与多种疾病的病理机制。尤其是近年来对足细胞中一些免疫相关分子的发现和研究, 如固有免疫分子 TLR, 各种获得性免疫相关分子, 以及免疫清除功能相关分子等, 为阐明足细胞在肾小球疾病中的免疫作用提供了重要线索。尽管其具体机制尚不完全清楚, 有待于进一步研究和发现, 但相信, 随着对足细胞免疫功能研究的深入, 将极大的推进对于肾小球疾病发病机制的认识, 并为探索肾小球疾病新的靶向治疗方案提供理论依据。

参考文献(References)

- Mundel P, Reiser J, Borja AZM, Pavenstädt H, Davidson GR, Kriz W, *et al.* Rearrangements of the cytoskeleton and cell contacts induce process formation during differentiation of conditionally immortalized mouse podocyte cell lines. *Exp Cell Res* 1997; 236(1): 248-58.
- Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108(11): 1583-7.
- Mundel P, Kriz W. Structure and function of podocytes: an update. *Anat Embryol* 1995; 192(5): 385-97.
- Ballermann BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1668-71.
- Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, *et al.* Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1(4): 575-82.
- Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, *et al.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24(4): 349-54.
- Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, *et al.* Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999; 286(5438): 312-5.
- Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, *et al.* A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308(5729): 1801-4.
- Michaud JL, Lemieux LI, Dubé M, Vanderhyden BC, Robertson SJ, Kennedy CR. Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(5): 1200-11.
- Meyer TN, Schwesinger C, Wahlefeld J, Dehde S, Kerjaschki D, Becker JU, *et al.* A new model of immune-mediated podocyte injury. *Kidney Int* 2007; 72(7): 841-52.
- Saleem MA, Ni L, Witherden I, Tryggvason K, Ruotsalainen V, Mundel P, *et al.* Co-localization of nephrin, podocin, and the actin cytoskeleton. *Am J Pathol* 2002; 161(4): 1459-66.
- Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, Kawachi H, De Heer E, Paul LC, *et al.* Expression of podocyte - associated molecules in acquired human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8): 2063-71.
- Kim YH, Goyal M, Kurnit D, Wharram B, Wiggins J, Holzman L, *et al.* Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001; 60(3): 957-68.
- Quigg RJ. Role of complement and complement regulatory proteins in glomerulonephritis. *Springer Sem Immunopathol* 2002; 24(4): 412-28.
- Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol* 2007; 29(4): 445-58.
- Banas MC, Banas B, Hudkins KL, Wietecha TA, Iyoda M, Bock E, *et al.* TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(4): 704-13.
- Haas M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis* 1994(3); 23: 358-64.
- Ren G, Doshi M, Hack BK, Alexander JJ, Quigg RJ. Rat glomerular epithelial cells produce and bear factor H on their surface that is up-regulated under complement attack. *Kidney Int* 2003; 64(3): 914-22.
- Lin F, Salant DJ, Meyerson H, Emancipator S, Morgan BP, Medof ME. Respective roles of decay-accelerating factor and CD59 in circumventing glomerular injury in acute nephrotoxic serum nephritis. *J Immunol* 2004; 172(4): 2636-42.
- Cunningham PN, Quigg RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5): 1214-22.
- Schiller B, He C, Salant DJ, Lim A, Alexander JJ, Quigg RJ.

- Inhibition of complement regulation is key to the pathogenesis of active Heymann nephritis. *J Exp Med* 1998; 188(7): 1353-8.
- 22 Moll S, Miot S, Sadallah S, Gudat F, Mihatsch MJ, Schifferli JA. No complement receptor 1 stumps on podocytes in human glomerulopathies. *Kidney Int* 2001; 59(1): 160-8.
 - 23 Ronco P, Debiec H. Podocyte antigens and glomerular disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 107(2): e41-6.
 - 24 Kerjaszki D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (12): 2518-26.
 - 25 Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, *et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 11-21.
 - 26 Mendrick DL, Kelly DM, Rennke HG. Antigen processing and presentation by glomerular visceral epithelium *in vitro*. *Kidney Int* 1991; 39(1): 71-8.
 - 27 Halloran PF, Urmson J, Van der Meide PH, Autenried P. Regulation of MHC expression *in vivo*. II IFN- α/β inducers and recombinant IFN- α modulate MHC antigen expression in mouse tissues. *J Immunol* 1989; 142(12): 4241-7.
 - 28 Maguire JE, Gresser I, Williams AH, Kielpinski GL, Colvin RB. Modulation of expression of MHC antigens in the kidneys of mice by murine interferon - α/β . *Transplantation* 1990; 49(1):130-4.
 - 29 Coers W, Brouwer E, Vos JT, Chand A, Huitema S, Heeringa P, *et al.* Podocyte expression of MHC class I and II and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in experimental pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1994; 98 (2): 279-86.
 - 30 Noronha IL, Krüger C, Andrassy K, Ritz E, Waldherr R. In situ production of TNF- α , IL-1 β and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 43(3): 682-92.
 - 31 Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, *et al.* Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113(10): 1390-7.
 - 32 Gutwein P, Abdel-Bakky MS, Schramme A, Doberstein K, Kämpfer-Kolb N, Amann K, *et al.* CXCL16 is expressed in podocytes and acts as a scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Am J Pathol* 2009; 174(6): 2061-72.
 - 33 Wu T, Xie C, Wang HW, Zhou XJ, Schwartz N, Calixto S, *et al.* Elevated urinary VCAM-1, P-selectin, soluble TNF receptor-1, and CXC chemokine ligand 16 in multiple murine lupus strains and human lupus nephritis. *J Immunol* 2007; 179(10): 7166-75.
 - 34 Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, Miner JH, *et al.* CD2 - associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular diseases susceptibility. *Science* 2003; 300(5623): 1298-300.
 - 35 Akilesh S, Huber TB, Wu H, Wang G, Hartleben B, Kopp JB, *et al.* Podocytes use FcRn to clear IgG from the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(3): 967-72.

Immune Functions of Podocytes

Min Zhang, Hua-Jun Jiang*, Yan He, Jian-She Liu

(Department of Nephrology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract Podocytes are located at the most outer layer of the glomerular filtration barrier. As an intrinsic cell type of the glomeruli, podocytes have a special structure, and play an important role in the physiological process of kidney filtration. Some studies have shown that there is a close relationship between podocytes and glomerular diseases. Podocytes are not just passively involved in glomerular diseases. They may also actively participate in the occurrence and development of these diseases. At present it is accepted that immune mediated glomerular injuries are the causes of most glomerular diseases. However, the role of podocytes in this mechanism has not been fully illuminated. In the past, podocytes were emphasized a lot as a constitutive part of the filtration barrier, but recent results indicate that podocytes are closely related with local immunity in the kidneys, and may actively participate in the pathogenesis of glomerular diseases by immune regulation.

Key words podocyte; immunity; glomerulonephritis

Received: January 19, 2010 Accepted: October 1, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30900682)

*Corresponding author. Tel: 86-27-85726380, E-mail: jiang_huajun@yahoo.com.cn