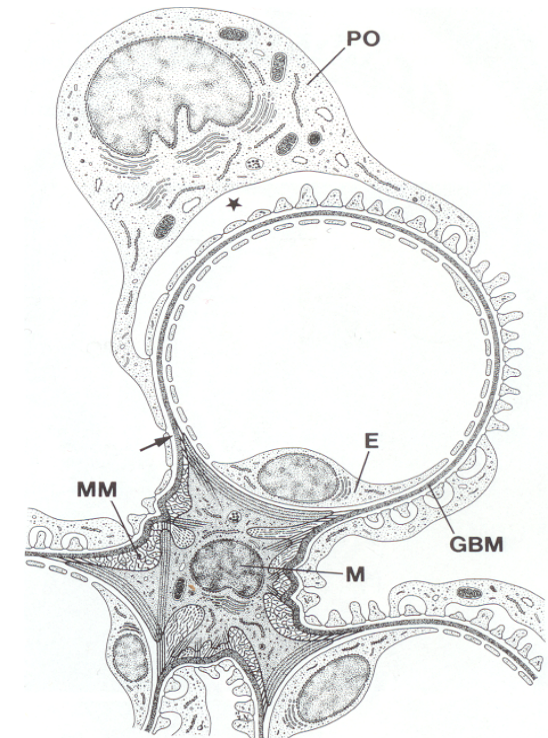
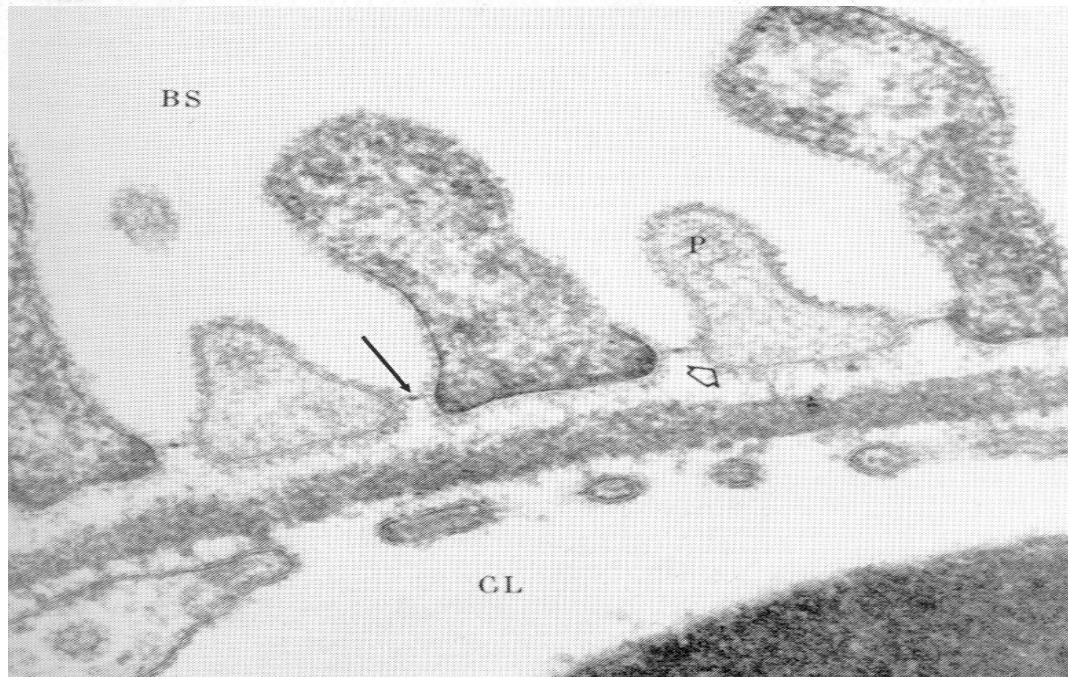


MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA PROTEINURIA

La pared capilar del glomérulo, compuesta por:
la célula endotelial glomerular,
la membrana basal glomerular,
y los podocitos,
es la responsable de la ultrafiltración del plasma por el riñón.

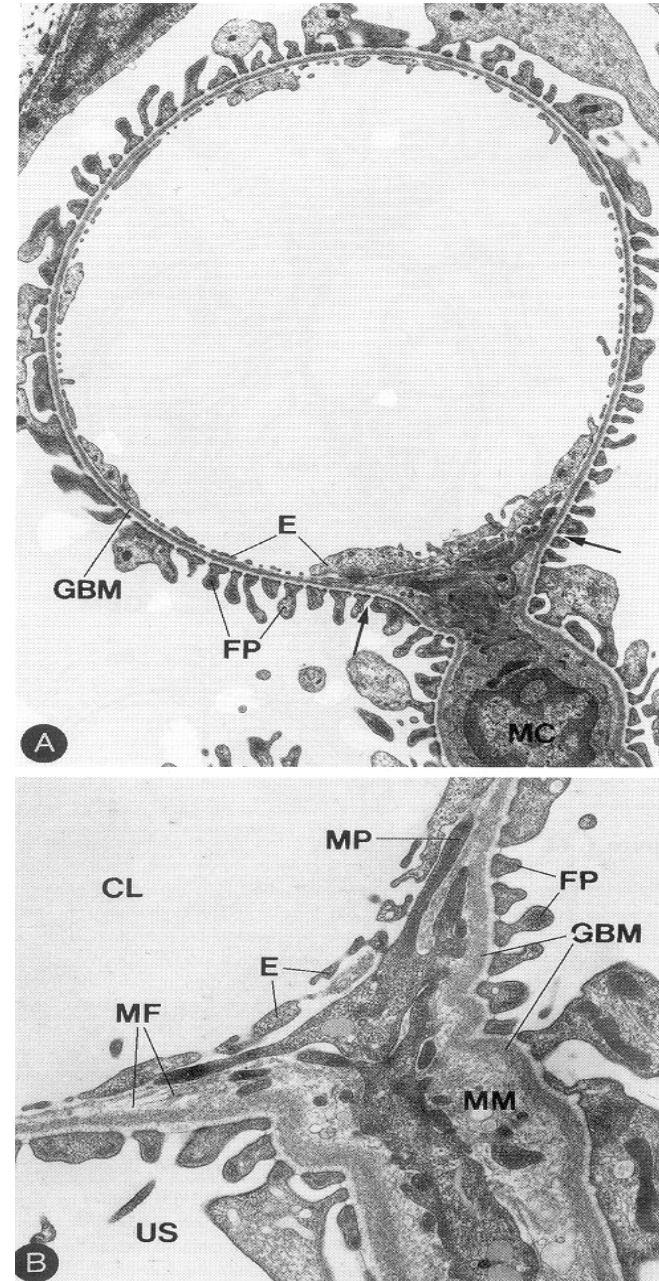


Muchos estudios han establecido que las moléculas transportadas en el plasma son sensadas y retenidas por la barrera de filtración en base a su tamaño, forma y carga.

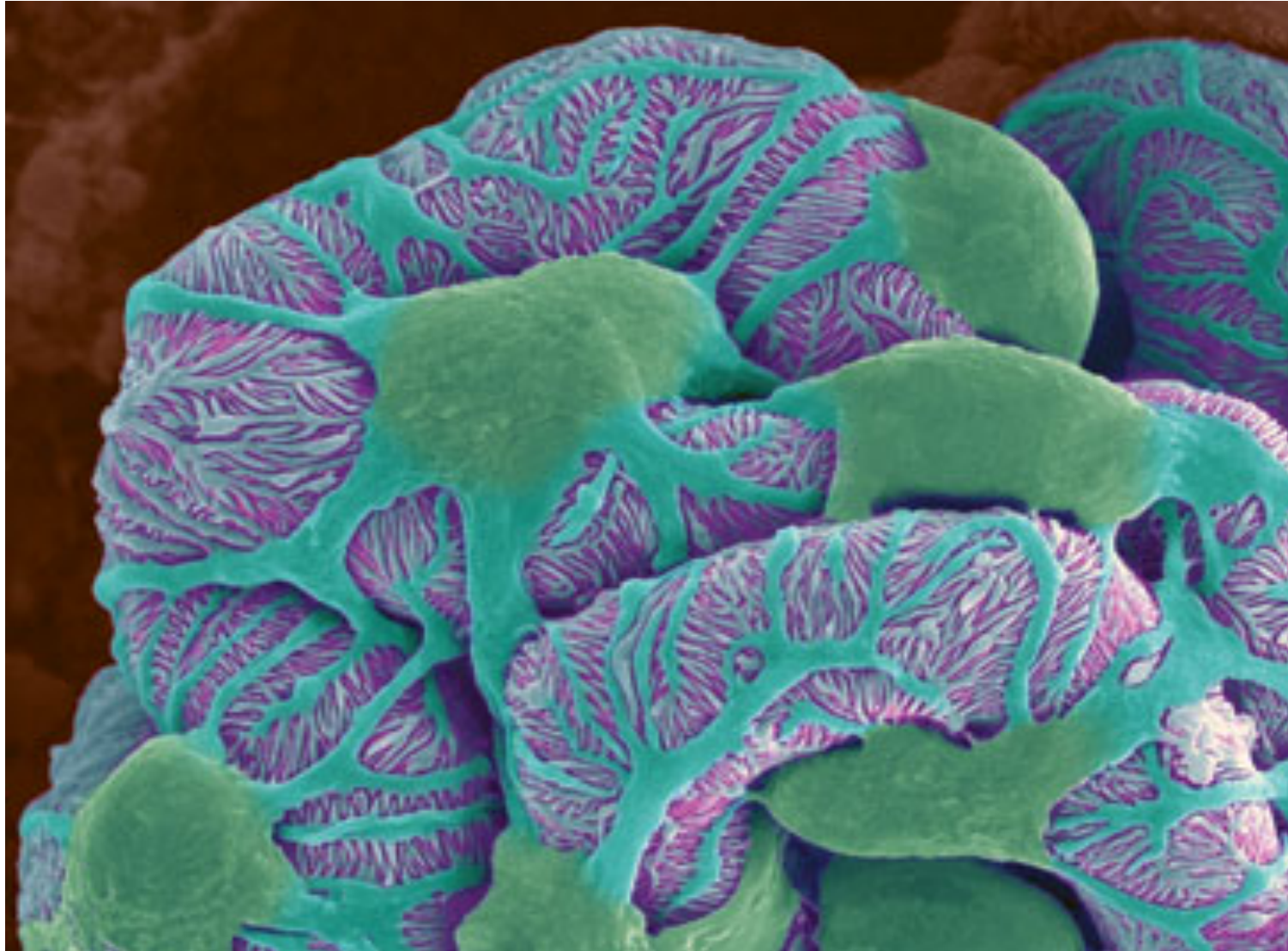
Sin embargo, la localización y la naturaleza de las capas filtrantes y los mecanismos exactos de filtración han sido materia de debate.

Por más de 2 décadas, a las cargas negativas de la MB se les adjudicó un rol protagónico como barrera a las macromoléculas;

Estudios en ratones genéticamente modificados han desafiado esta teoría.



Actualmente, la pieza clave en estos mecanismos de filtración se cree que la juega el podocito.



La importancia de la barrera de filtración glomerular está basada por el mero hecho de que muchas enfermedades tanto renales como sistémicas resultan en proteinuria progresiva y enfermedad renal terminal.

La progresión de algunos tipos de proteinuria y síndromes nefróticos pueden ser enlentecidos o revertidos por esteroides, ciclosporina, ciclofosfamida, IECAS y ARA-II, pero estas drogas no están dirigidas a vías fisiopatológicas específicas.

Dado que la patogenia de las glomerulopatías es aún poco comprendida, la industria farmacológica no ha sido exitosa en desarrollar drogas que se dirijan específicamente a los procesos patológicos en juego.

Sin embargo, este campo de investigación se encuentra en un etapa muy activa y hay descubrimientos seminales que se han realizado.

Los procesos que llevan a la proteinuria son complejos, e involucran factores:

Hemodinámicos,

Tubulares

Gradientes de absorción

Gradientes de difusión

TIPOS DE PROTEINURIA

En condiciones normales, la excreción urinaria de proteínas no excede los 150 mg/día y consiste principalmente de proteínas filtradas (60%) y de la proteína tubular de Tamm-Horsfall (40%).

La proteína urinaria más importante es la albúmina, constituyendo el 20% de la proteinuria diaria, a razón de hasta 20 mg/día (13.8 mg/min).

La proteinuria usualmente refleja un aumento en la permeabilidad glomerular a la albúmina y otras macromoléculas plasmáticas

Hay varios tipos básicos de proteinuria:

Glomerular

Tubular

Sobreflujo

Dinámica (inducida por ejercicio)

Algunos conceptos

La variante glomerular la forma más frecuente de proteinuria (alrededor del 90%).

Proteínas de bajo peso, como la β 2-microglobulina, aminoácidos, y cadenas livianas, tienen un peso molecular de hasta 25 kDa (albúmina: 69 kDa).

Estas proteínas cruzan libremente la membrana basal glomerular y luego son completamente reabsorbidas por las células proximales tubulares.

Recordar que la enfermedades glomerulares, al progresar, se acompañan de injuria tubular y proteinuria tubular.

El ejercicio puede resultar en proteinuria durante y luego del ejercicio.

Se la denomina: Proteinuria post-ejercicio, pseudonefritis del atleta, proteinuria por ejercicio, o proteinuria inducida por ejercicio.

Las tasas máximas de proteinuria ocurren aproximadamente a los 30 minutos del ejercicio, y resuelven en 24–48 h.

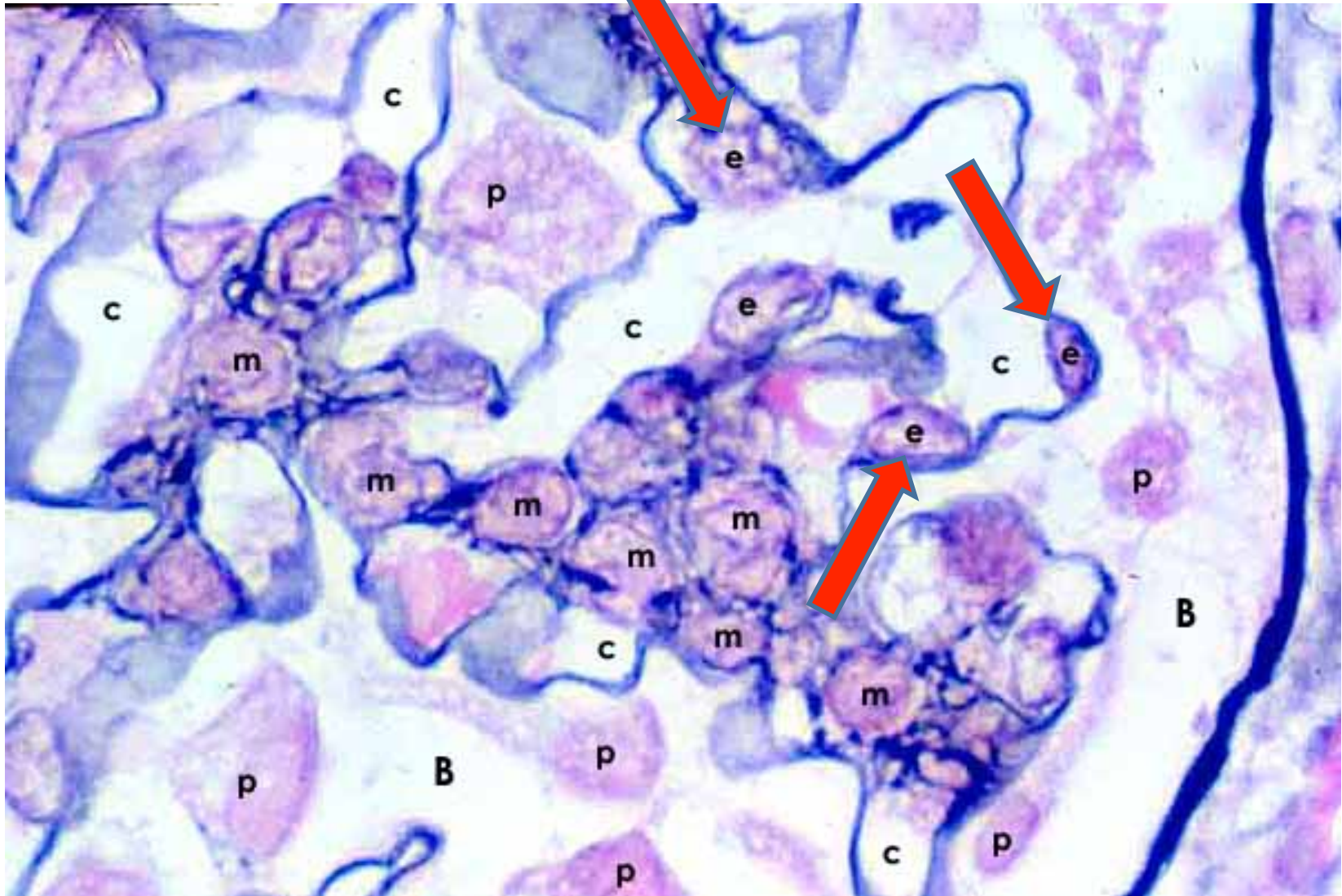
La magnitud puede variar desde cerca de lo normal a severa (47 g/d), por ejemplo en casos de maratón.

Es espontánea y no se asocia con patología alguna, sugiriendo la posibilidad de que al menos algunas formas de proteinuria (post-ejercicio, postprandial, asociada a infecciones) puedan reflejar una respuesta normal y fisiológica del cuerpo humano.

Table 1 | Types of proteinuria

Types	Characteristics
Glomerular	Most common form, up to 90% Feature of chronic kidney disease Loss of albumin and higher molecular weight proteins
Tubular	Low molecular weight proteins, such as β 2-microglobulin
Overflow	Increased production, that is, light chains in multiple myeloma
Post-exercise	Transient benign Can be up to 10 g/day
Post-prandial	Transient physiological proteinuria Possibly through insulin action in podocytes
Infection-associated	Physiological response Mediated by toll-receptors Possibly involved in clearing pathogens from the circulation

Célula endotelial glomerular (e)

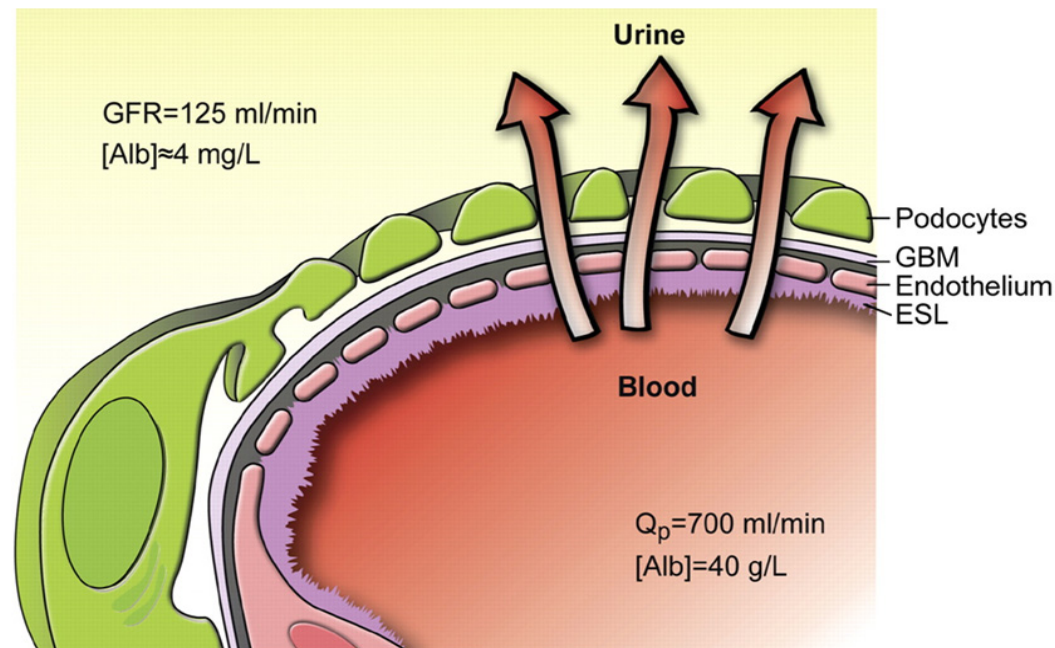


El endotelio del capilar glomerular contiene numerosas fenestras, que constituyen el 20–50% del área de la superficie capilar total.

Estas fenestras son enormes en tamaño en comparación con la albúmina.

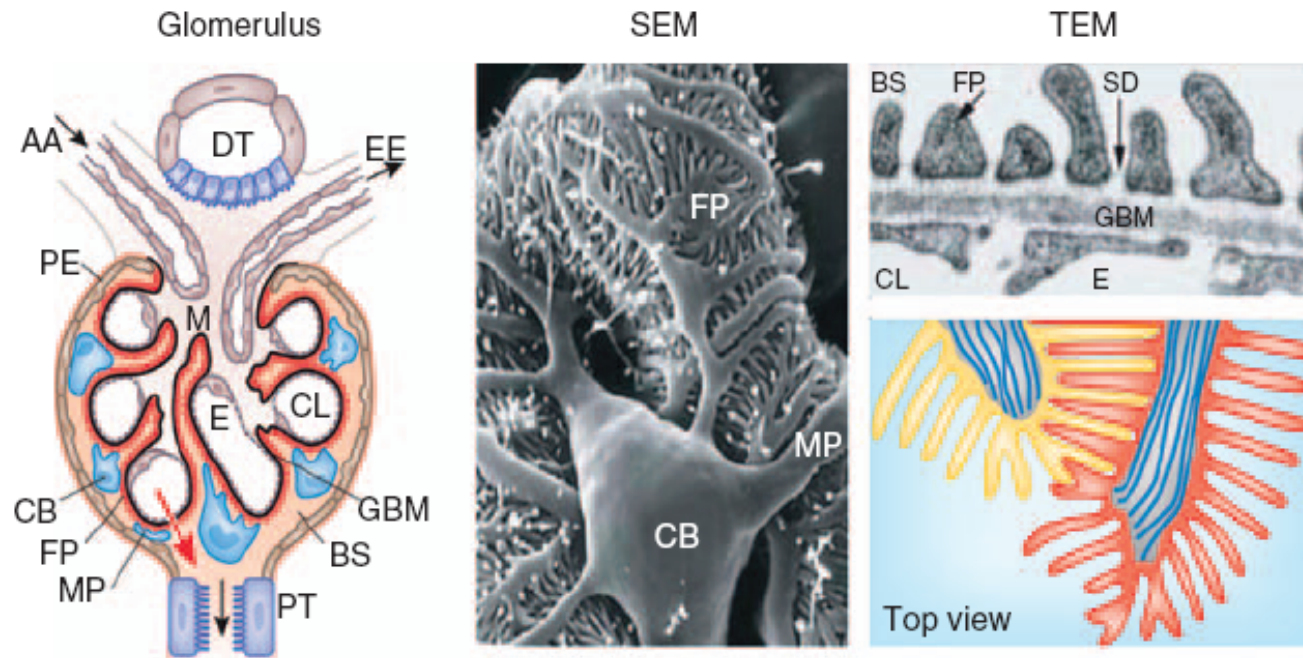
Sin embargo, el endotelio presenta a nivel superficial de membrana el glicocáliz, que impediría el pasaje de albúmina y otras proteínas plasmáticas.

En este sentido, algunos estudios han sugerido que el glicocáliz endotelial podría ser la barrera a la filtración de albúmina, ya que se encontró en modelos animales de proteinuria un adelgazamiento del glicocáliz endotelial.



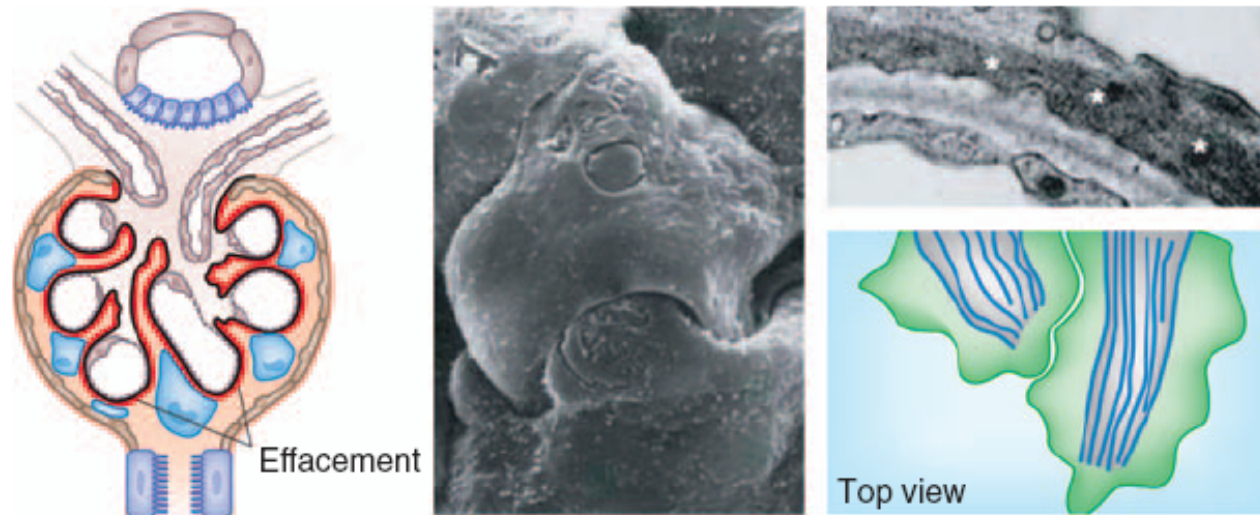
a

Normal



b

Nephrotic syndrome



Fisiopatología de la proteinuria.

La proteinuria es la consecuencia de dos mecanismos:

El pasaje anormal de las mismas a nivel transglomerular debido a un aumento en la permeabilidad de la pared capilar

y a su subsecuente alteración en la reabsorción tubular.

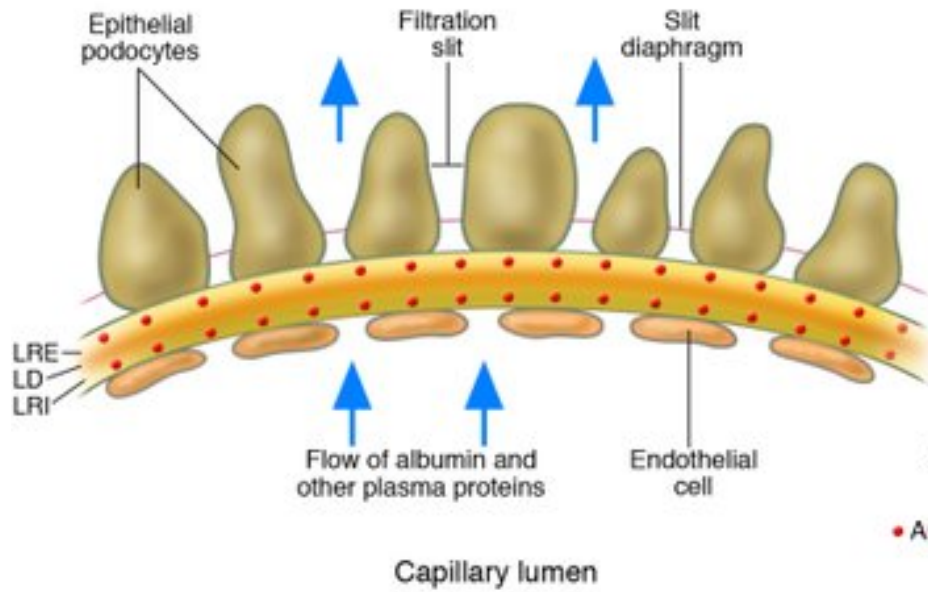
Membrana basal glomerular (MBG)

A WT mice

Postnatal week

1

2

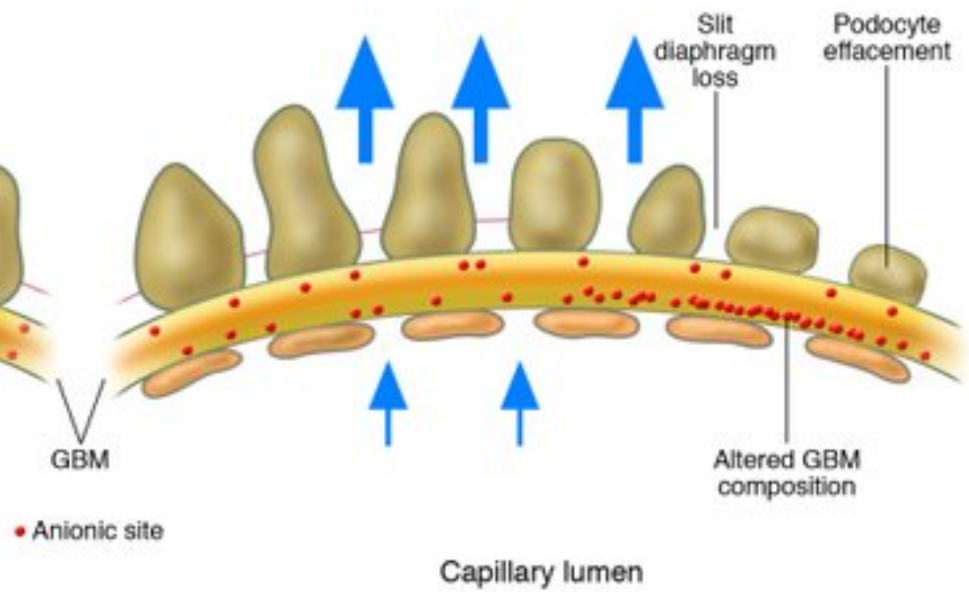


B *Lamb2*^{-/-} mice

Postnatal week

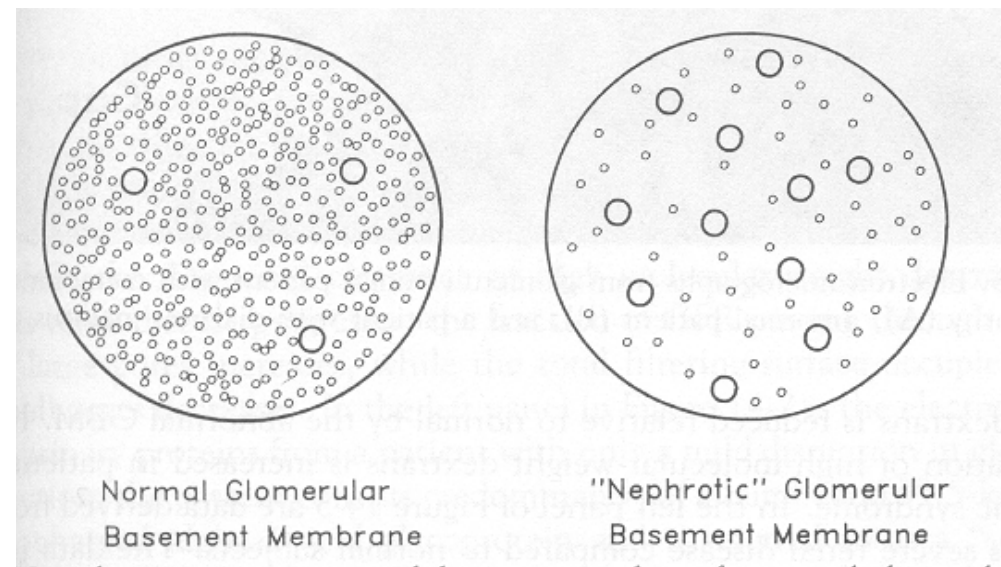
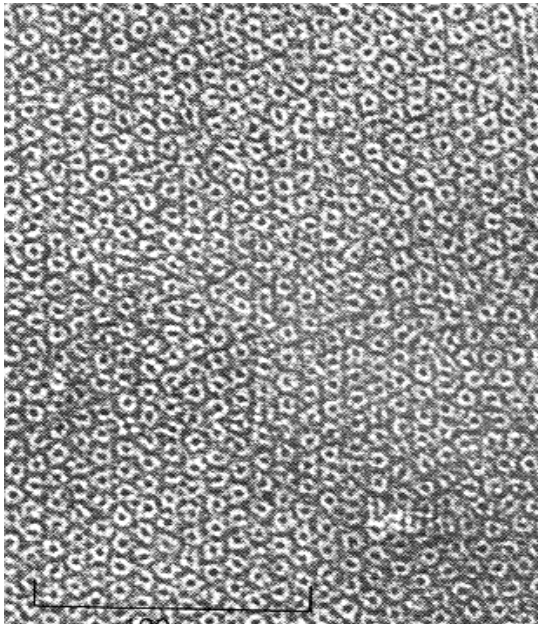
1

2



En las distintas enfermedades gomerulares, la severidad de la disrupción de la integridad estructural de la pared capilar glomerular se correlaciona con el área de la barrera glomerular que se ve permeabilizada por poros grandes, permitiendo el pasaje a la luz tubular de proteínas de alto peso molecular, a las cuales en condiciones normales la barrera les es completamente impermeable.

La carga filtrada a nivel tubular conlleva a la saturación del mecanismo de reabsorción tubular, y en las condiciones más severas, debido a su toxicidad, se daña de tal forma el epitelio tubular que se favorece a la excreción urinaria de todas las proteínas, incluyendo las de bajo peso molecular, las cuales se reabsorben completamente en condiciones normales.



MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y REBASORCIÓN TUBULAR DE PROTEÍNAS

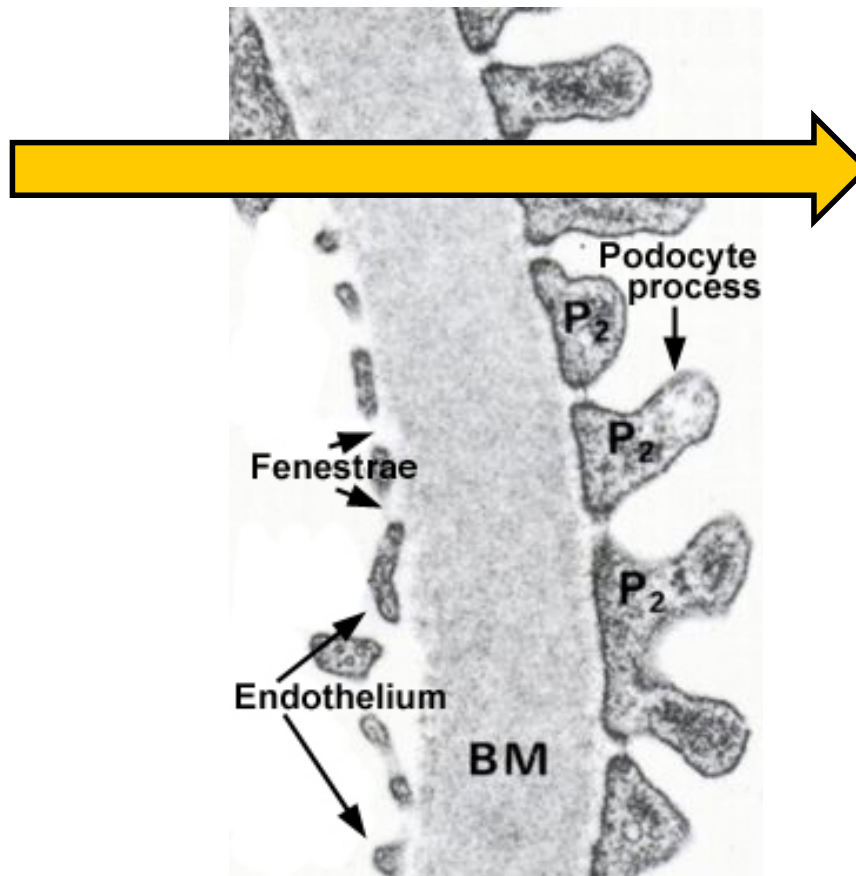
Determinantes del pasaje transglomerular de proteínas plasmáticas

A pesar de la extremadamente baja resistencia al flujo de agua, la pared capilar glomerular restringe bastante eficazmente el pasaje de proteínas desde la sangre al espacio de Bowman basándose en el tamaño molecular, la carga eléctrica y la configuración estérica de las proteínas.

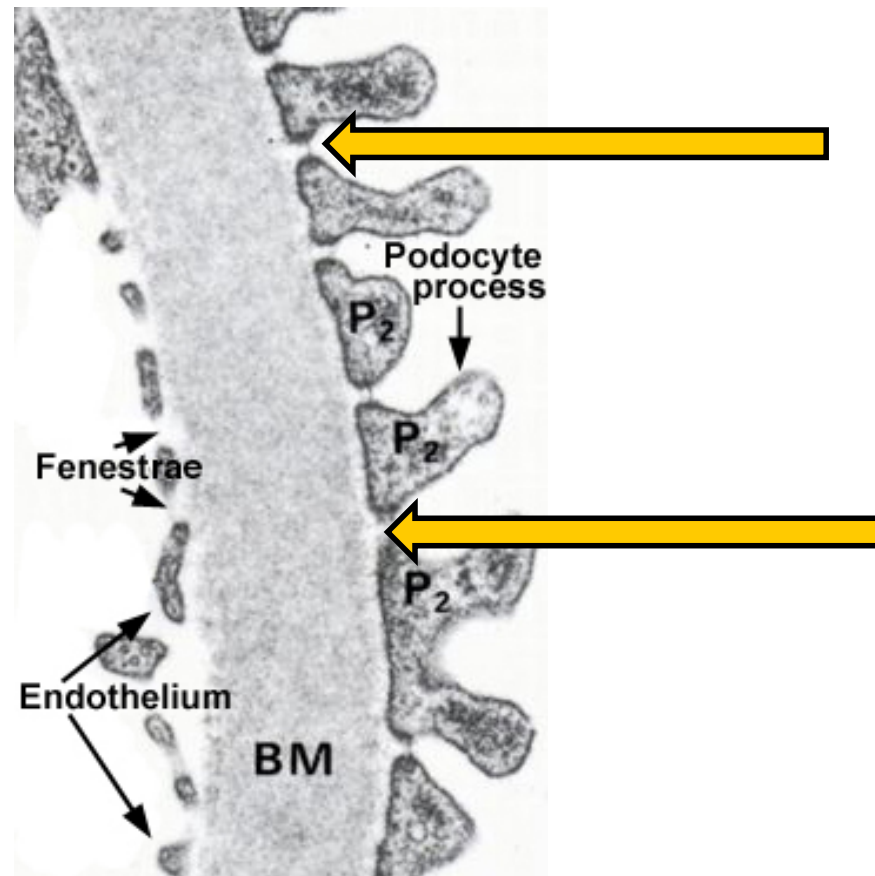
Moléculas grandes y negativas son más difíciles de ser filtradas que las pequeñas y electroneutras o con carga positiva.

Los mecanismos por los cuales la pared capilar glomerular normal restringe el pasaje transmural de proteínas plasmáticas grandes ha sido muy explorado, pero no hay una teoría universalmente aceptada.

A lo largo de la barrera de filtración, el filtrado primero sortea los poros o fenestras del endotelio glomerular, luego a través de la malla altamente hidratada de colágeno de la membrana basal compuesta de colágeno tipo IV altamente entrecruzado, laminina, nidógeno, y proteoglicanos, y finalmente, a través de las hendiduras diafragmáticas que son complejas estructuras establecidas y ancladas entre las caras laterales de los pedicelos.



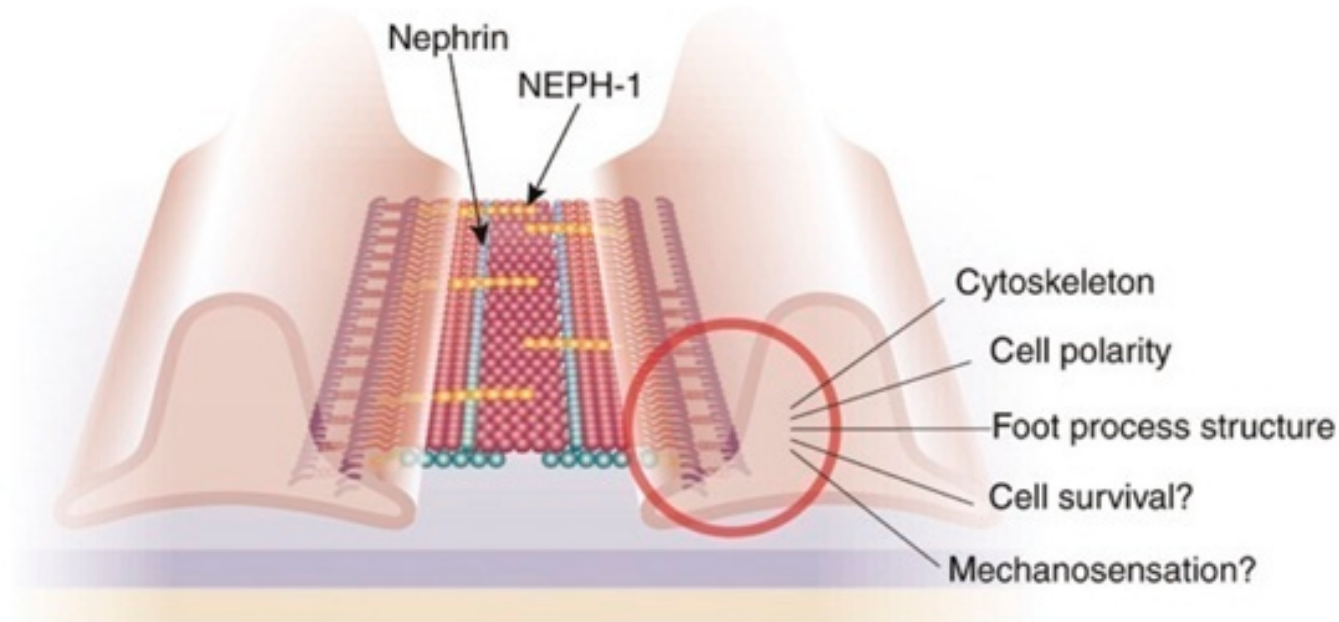
Aunque las fenestras del endotelio pueden representar una barrera electrostática para proteínas con carga negativa, y la membrana basal glomerular puede limitar el pasaje transversal de grandes proteínas plasmáticas con carga negativa, (por la presencia de heparán sulfato), la última y reciente evidencia sugiere que la barrera más selectiva para la mayoría de la proteínas reside en la hendidura diafragmática.



La hendidura diafragmática está compuesta de unidades tipo bastones conectadas en el centro por una barra lineal, formando un patrón tipo “cierre”.

La Nefrina se ensambla dentro de esta estructura de filtro isoporosa tipo “cierre”.

Las moléculas de Nefrina se extienden entre sí desde dos procesos pedicelares vecinos e interactúan en el diafragma por medio de interacciones homofílicas y uniones cruzadas covalentes.



Otras proteínas, como la ZO-1, la P-cadherina, y las cateninas, también han sido halladas en la hendidura.

La CD2AP, la cual por su estructura probablemente actúe como un adaptador conectando el citoesqueleto primario de actina de los podocitos a la nefrina, y la podocina, una proteína que se autoagrega y organiza cuerpos lipídicos son importantes para conformar un complejo de nefrina, podocina y CD2AP como una unidad funcional sobre la cual se ensambla la hendidura diafragmática.

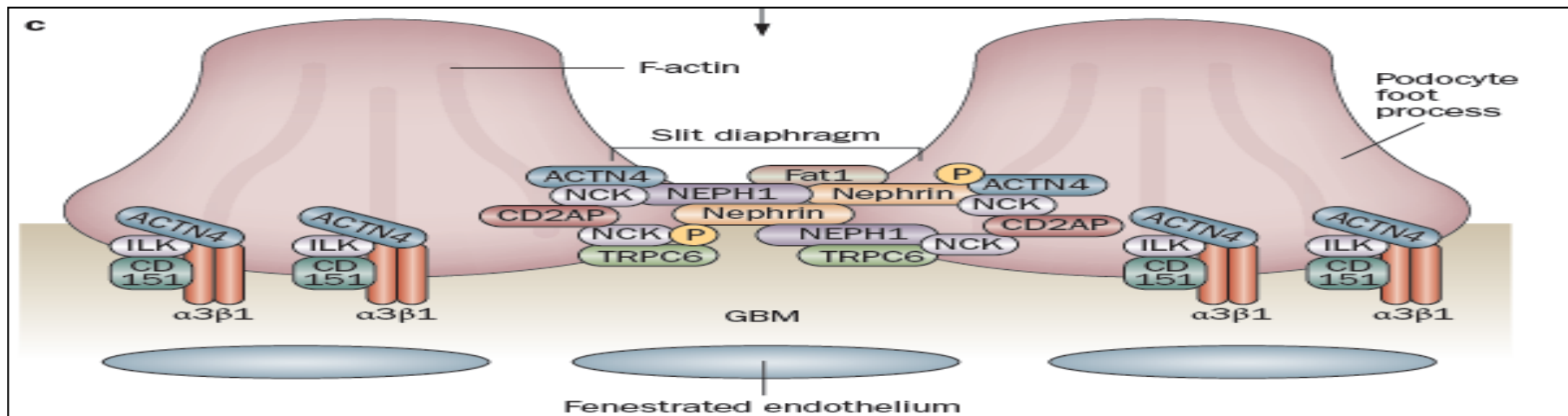


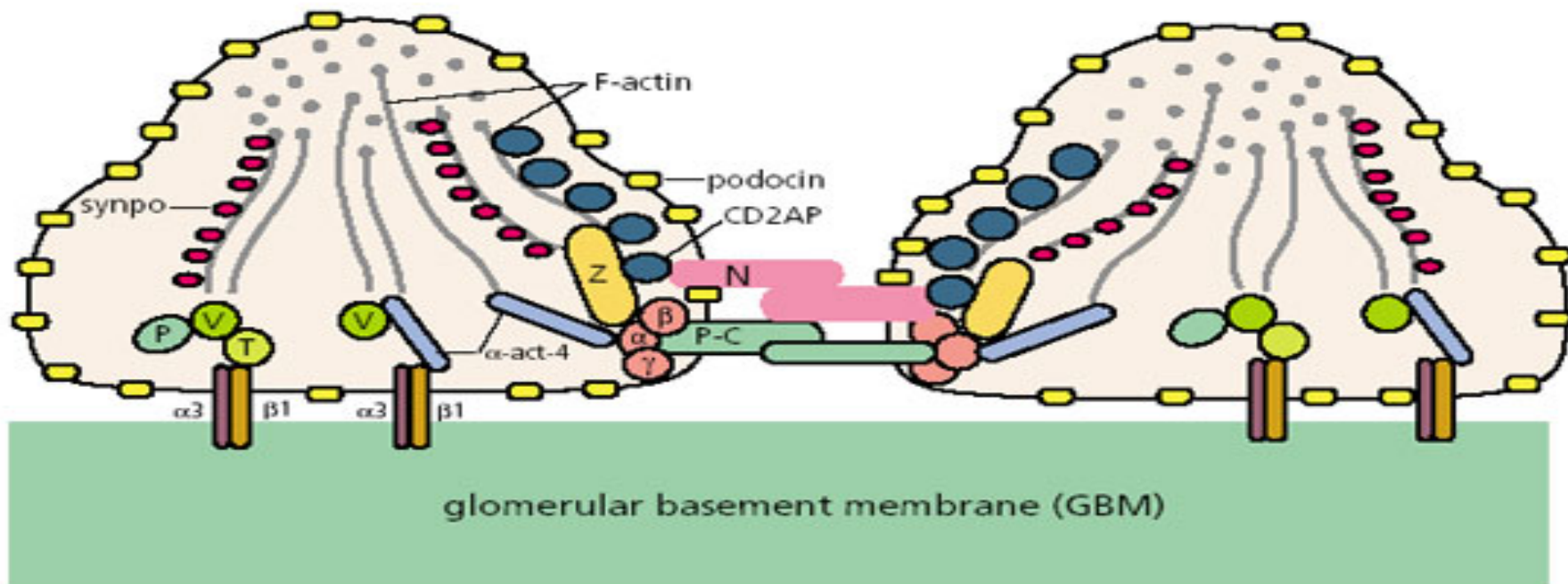
Figure 1 | Structure of the glomerular filtration barrier. **a** | Glomerular filtration occurs through the capillary wall into the urinary space, which empties into the proximal tubules. **b** | The capillary wall contains an innermost fenestrated endothelium, the GBM, and a layer of podocytes with interdigitating foot processes. **c** | Podocyte foot processes, interconnected by slit diaphragms, form the final barrier for filtration. Proteins that anchor the foot processes to the GBM ($\alpha 3 \beta 1$ integrin, ACTN4, ILK and the tetraspanin CD151) as well as those that are associated with the slit diaphragm (nephrin, NEPH1, podocin, Fat1, ACTN4, the adaptor protein NCK, CD2AP, and TRPC6) are crucial for normal function of the filtration barrier. Abbreviations: ACTN4, α -actinin-4; CD2AP, CD2-associated protein; GBM, glomerular basement membrane; ILK, integrin-linked kinase; P, podocin; TRPC6, transient receptor potential cation channel 6.

Estas proteínas están estrechamente asociadas y están embebidas en balsas lipídicas.

La Podocina puede ser crítica para la estabilidad de este complejo; su unión activa significativamente las capacidades de señalización de la Nefrina.

La porción basal de los podocitos está pegada a la membrana basal glomerular a través de ciertas proteínas de adhesión.

La integrina alfa3beta1 y los distroglicanos son los responsables más importantes del anclaje de la matriz extracelular a la membrana basal.



La integrina alfa3beta1 constituye uniones estables y estáticas, y está asociada sobre su lado citoplasmático con otras proteínas como la paxilina, la talina, y la vinculina, las cuales median sus conexiones al citoesqueleto de actina.

El complejo de distroglicanos provee un sistema de orientación y posicionamiento con las unidades de actina por el cual la actividad de los podocitos controla el espaciamiento de las proteínas de matriz, y de esta manera la porosidad y la permeabilidad de la membrana basal glomerular.

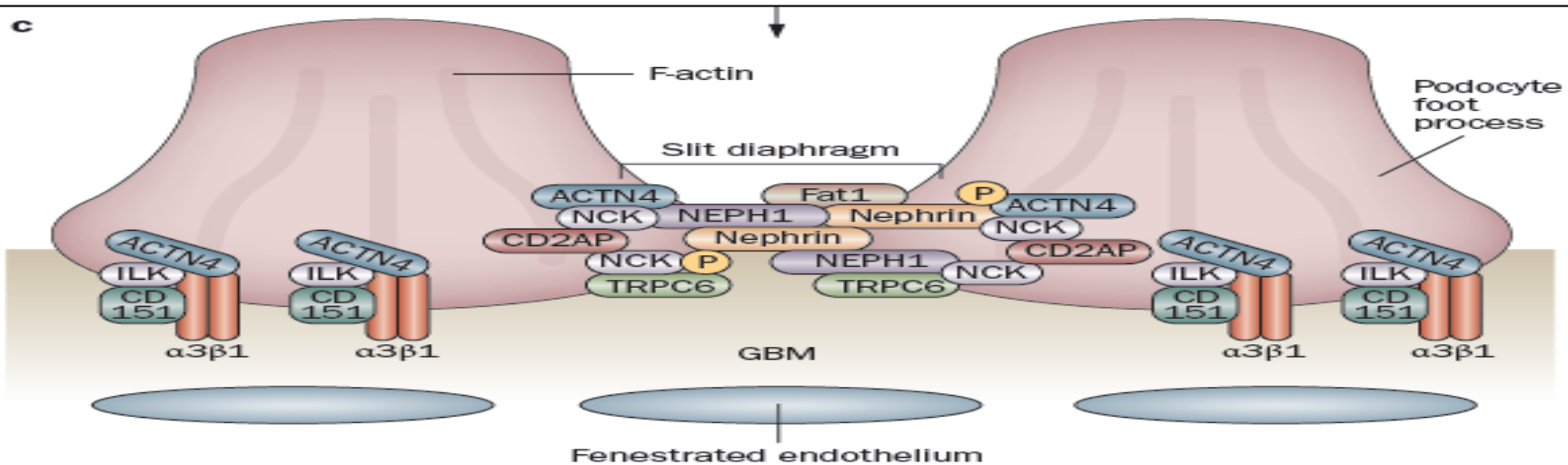
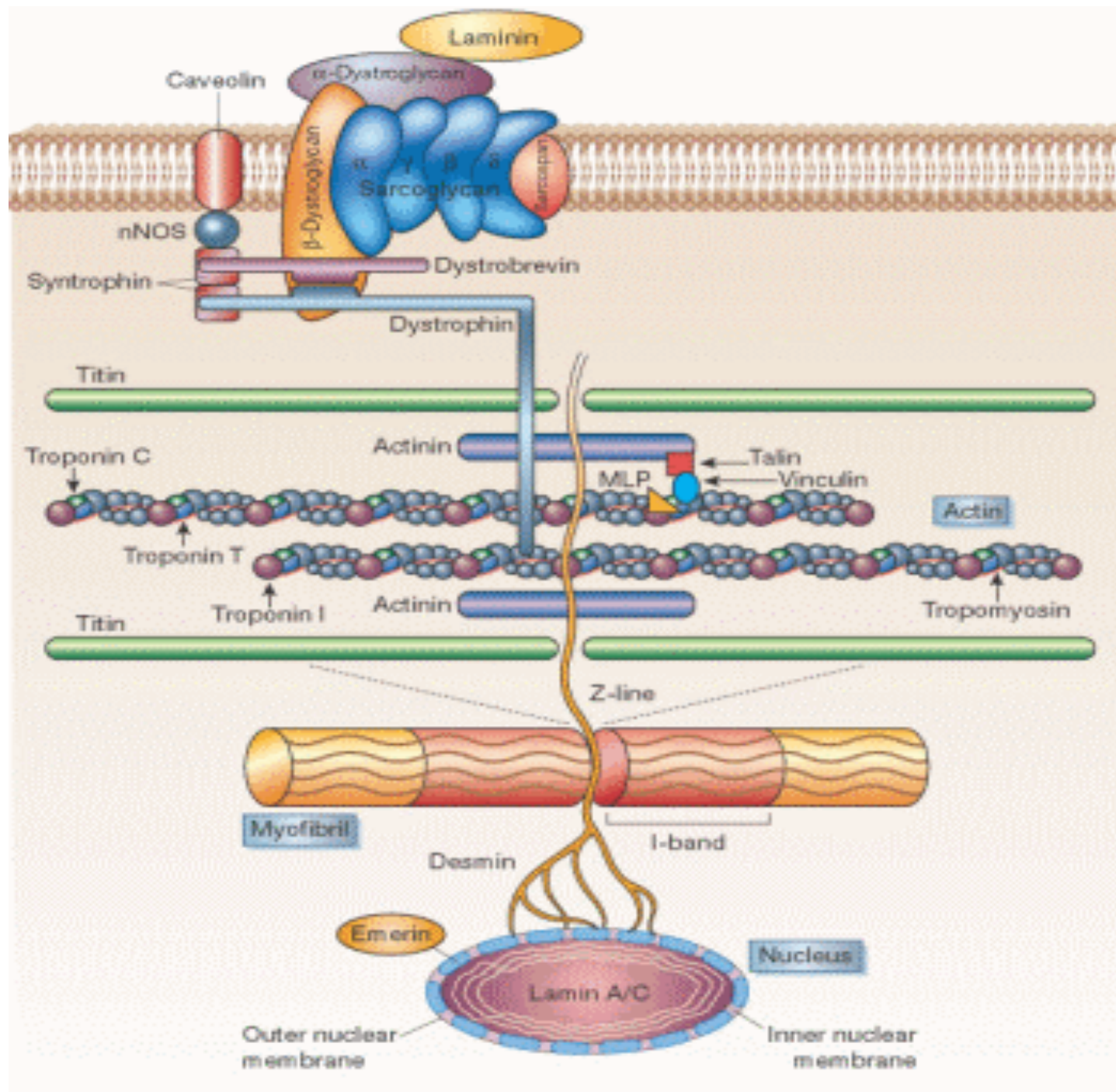


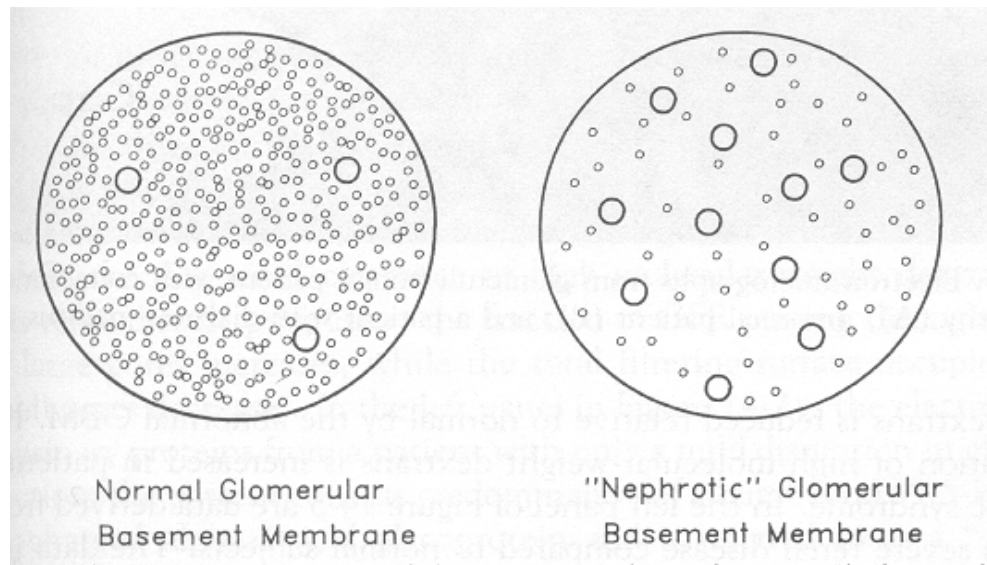
Figure 1 | Structure of the glomerular filtration barrier. **a** | Glomerular filtration occurs through the capillary wall into the urinary space, which empties into the proximal tubules. **b** | The capillary wall contains an innermost fenestrated endothelium, the GBM, and a layer of podocytes with interdigitating foot processes. **c** | Podocyte foot processes, interconnected by slit diaphragms, form the final barrier for filtration. Proteins that anchor the foot processes to the GBM ($\alpha3\beta1$ integrin, ACTN4, ILK and the tetraspanin CD151) as well as those that are associated with the slit diaphragm (nephrin, NEPH1, podocin, Fat1, ACTN4, the adaptor protein NCK, CD2AP, and TRPC6) are crucial for normal function of the filtration barrier. Abbreviations: ACTN4, α -actinin-4; CD2AP, CD2-associated protein; GBM, glomerular basement membrane; ILK, integrin-linked kinase; P, podocin; TRPC6, transient receptor potential cation channel 6.



En los últimos 20 años, muchos estudios se han basado en la medición de la excreción fraccional (sieving coefficient) de algunas moléculas biológicamente inertes de diferentes tamaños, tanto neutras como cargadas, usadas como vehículos de prueba de transporte.

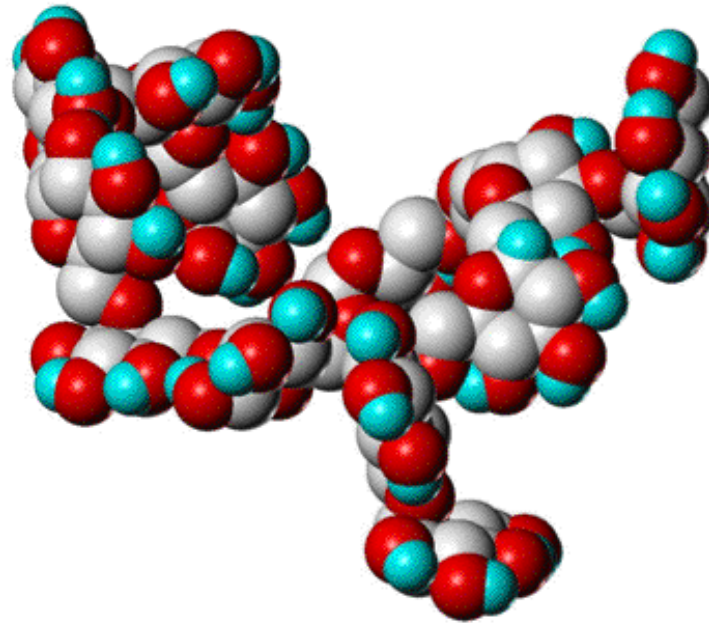
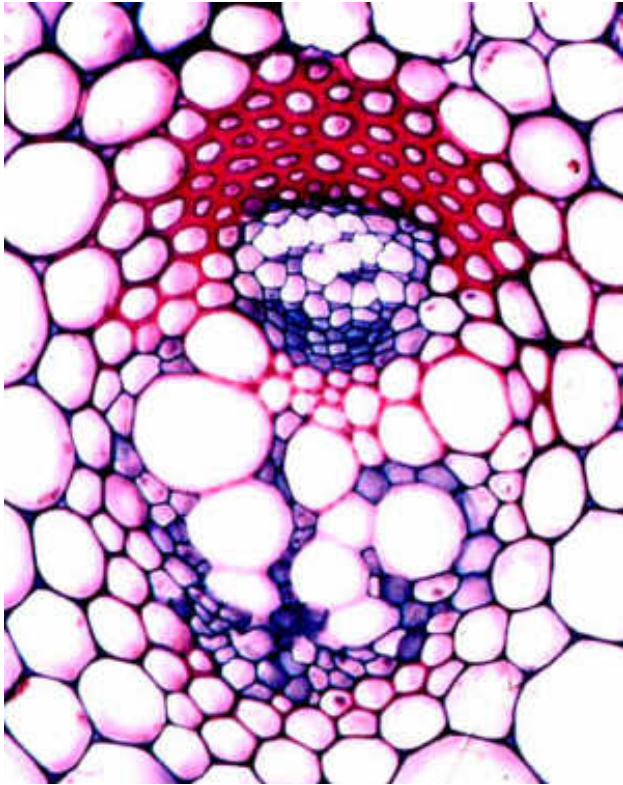
Estos demostraron que la pared capilar glomerular, como un todo, está perforada por poros cilíndricos de diferentes diámetros.

Los más empleados por años fueron los dextrans de diferente tamaño, dando resultados útiles respecto a la definición del concepto de porosidad del filtro glomerular.



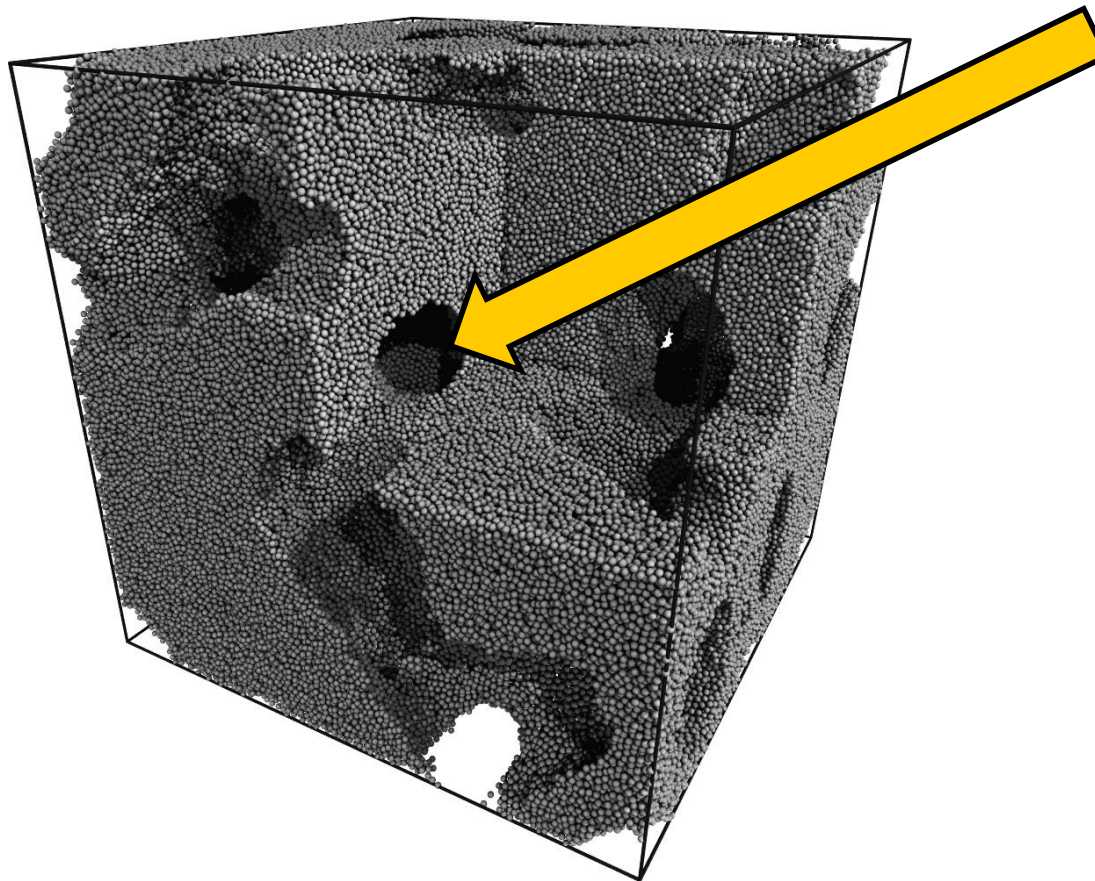
Sin embargo, como muchas de las proteínas que fisiológicamente cruzan este filtro, son deformables y flexibles.

El Ficoll, ha sido luego preferido, pues es una molécula esférica y rígida, y su configuración no se altera durante el pasaje transglomerular.



En modelos heteroporosos usando dextranses, se considera al capilar glomerular como una membrana perforada por poros de diferente diámetro con una distribución logarítmica de los radios.

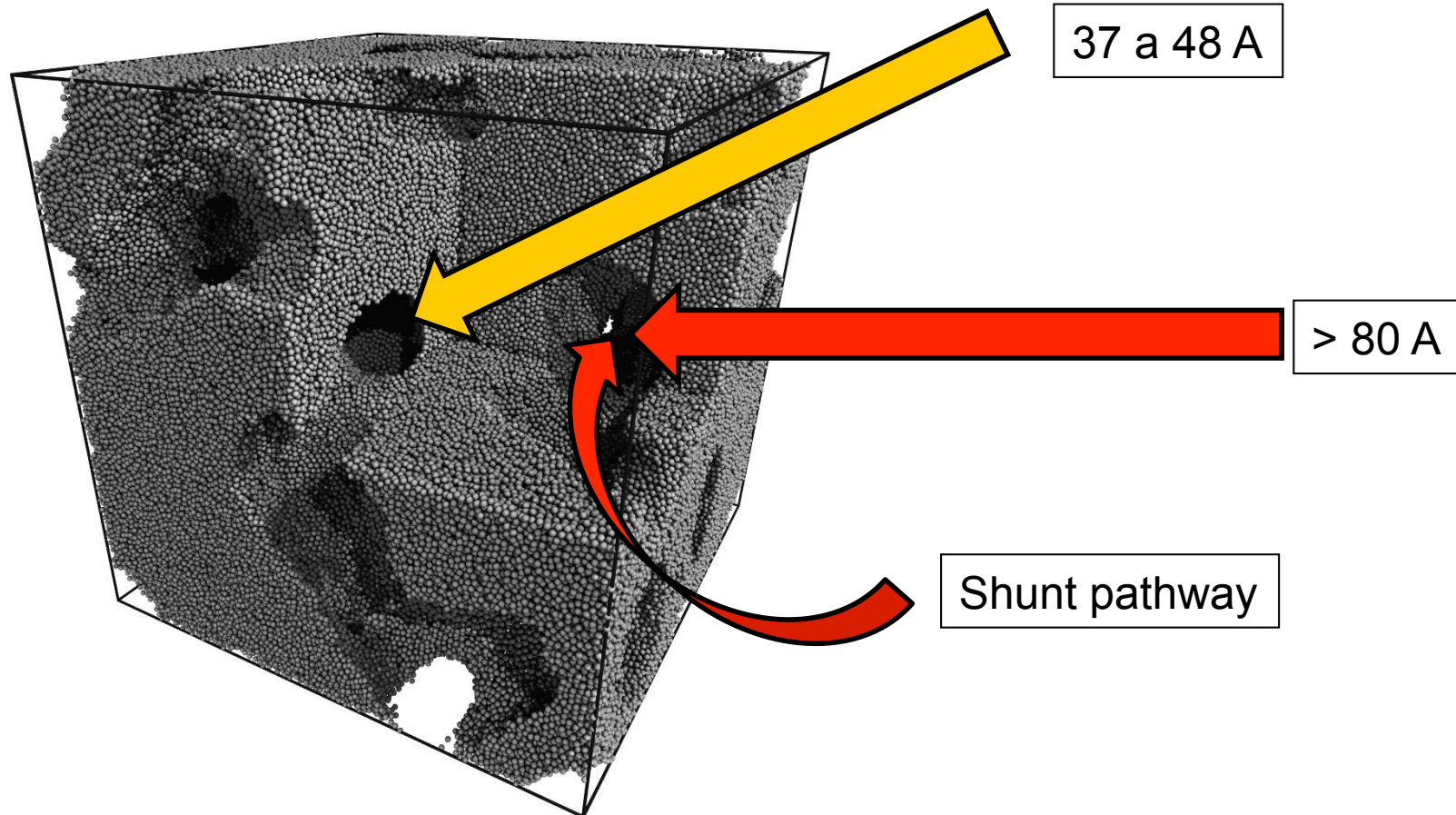
Una población única de poros restrictivos con una distribución logarítmica normal de los radios hasta los 60 A es considerado el mejor modelo. **Modelo del poro.**



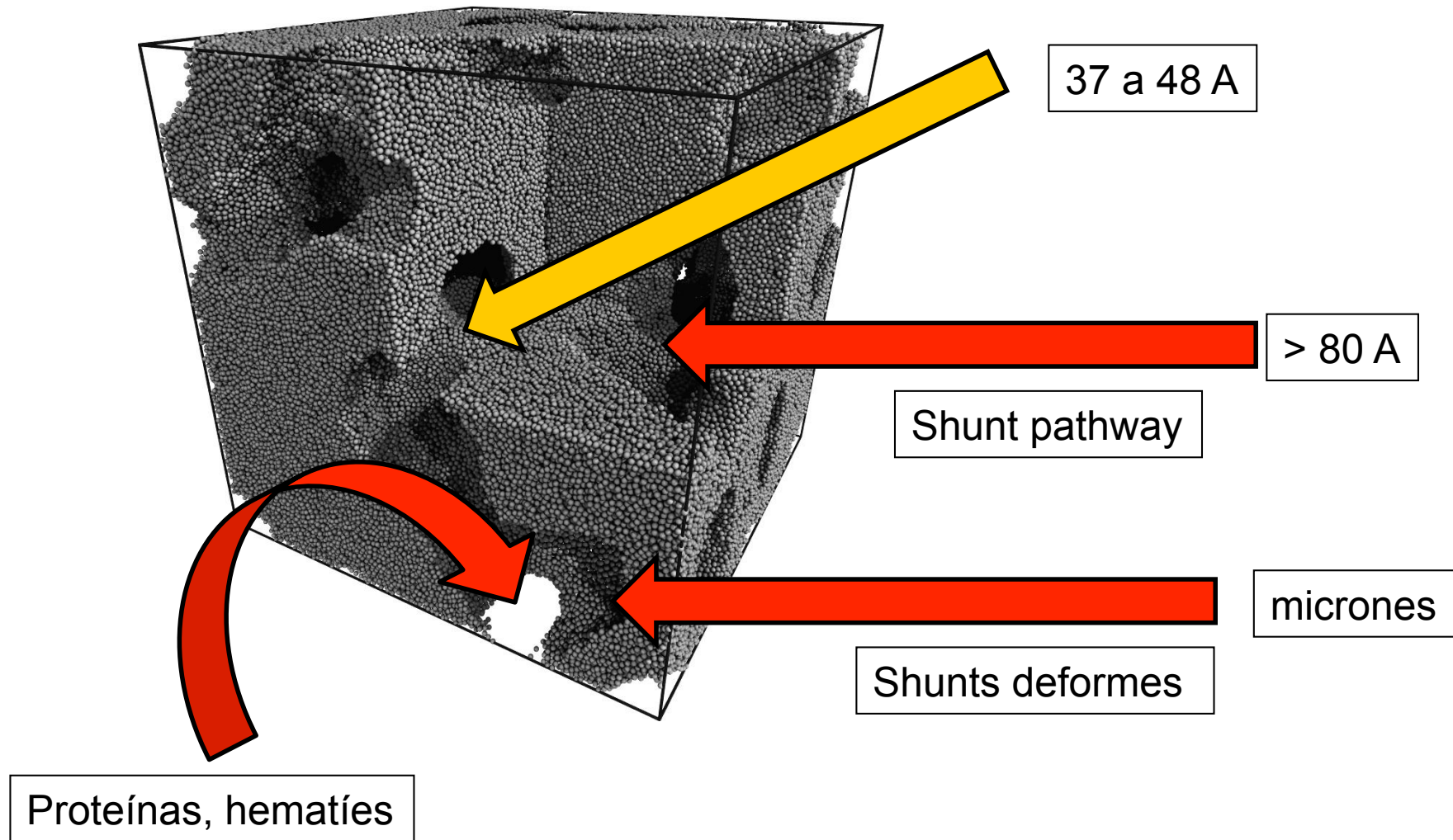
Hasta 60 A

En contraste, otros usando dextranes y ficoles han concluido que un modelo bimodal se ajusta mejor a la realidad.

Proponen una población prevalente de poros pequeños restrictivos con una distribución normal de los radios y un radio promedio de 45 A (rango 37 a 48 A), y un limitado número de poros no restrictivos con un radio > 80 A, llamado el “shunt” pathway (vía de shunt). **Modelo un poro y un shunt.**

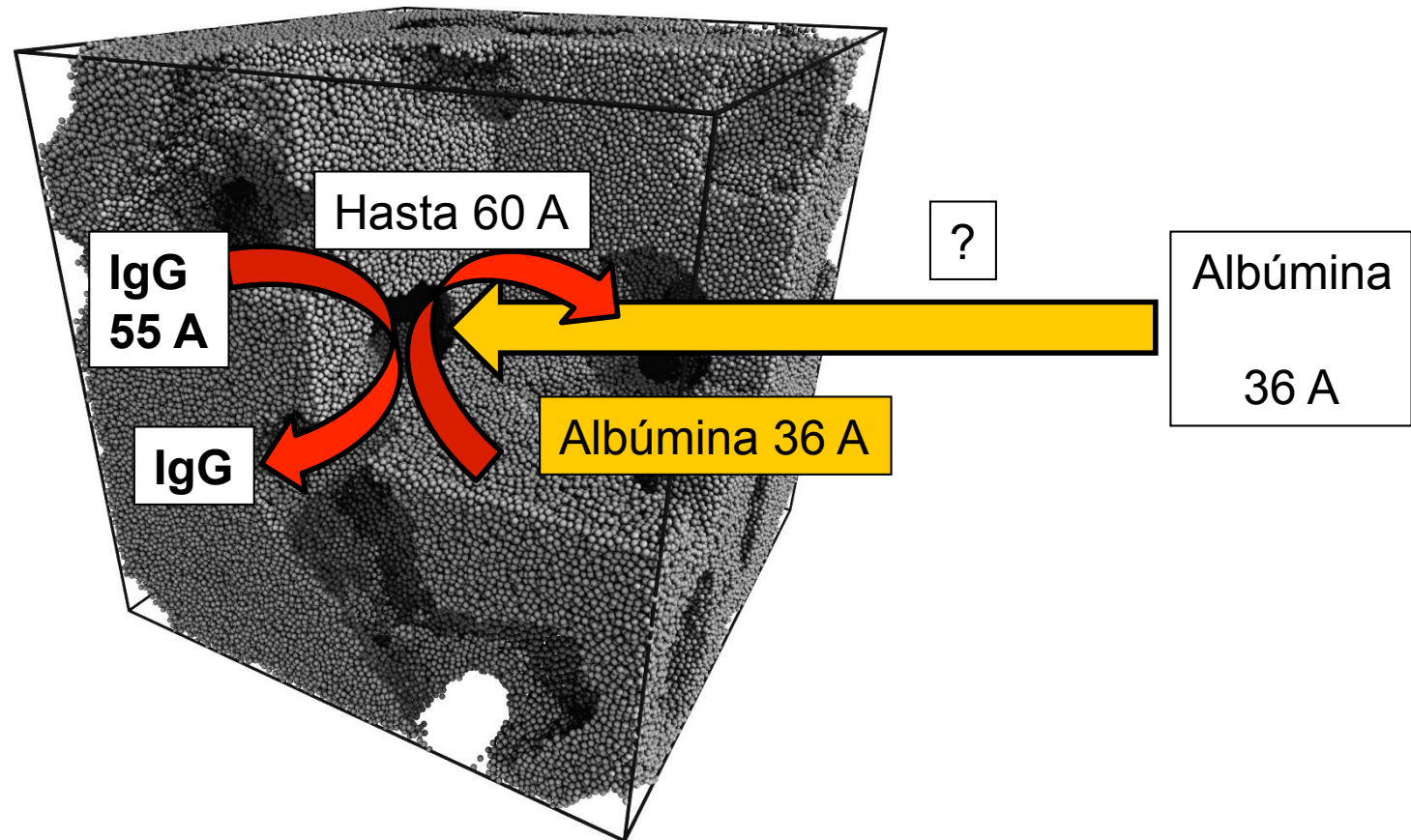


Un tercer grupo postula que además de las dos poblaciones de poros, hay normalmente defectos esporádicos de membrana o shunts lo suficientemente grandes como para permitir el transporte de proteínas pesadas y aún hematíes y que contribuirían con menos del 10-5% del VFG total, pero que pueden aumentar en número en condiciones patológicas . **Dos poros y un shunt.**

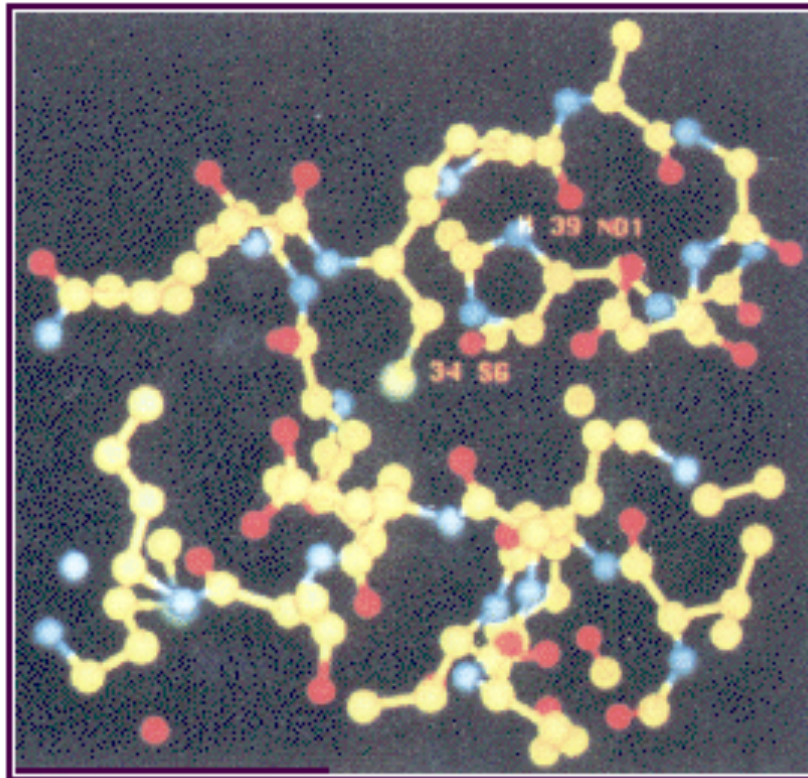


En condiciones fisiológicas, las proteínas del tamaño de la IgG (radio molecular: 55 A), son completamente restringidas de la filtración porque sus radios son mayores que los de los poros más pequeños, y la contribución de los poros más grandes o los de la vía del shunt son cuantitativamente irrelevantes en este caso.

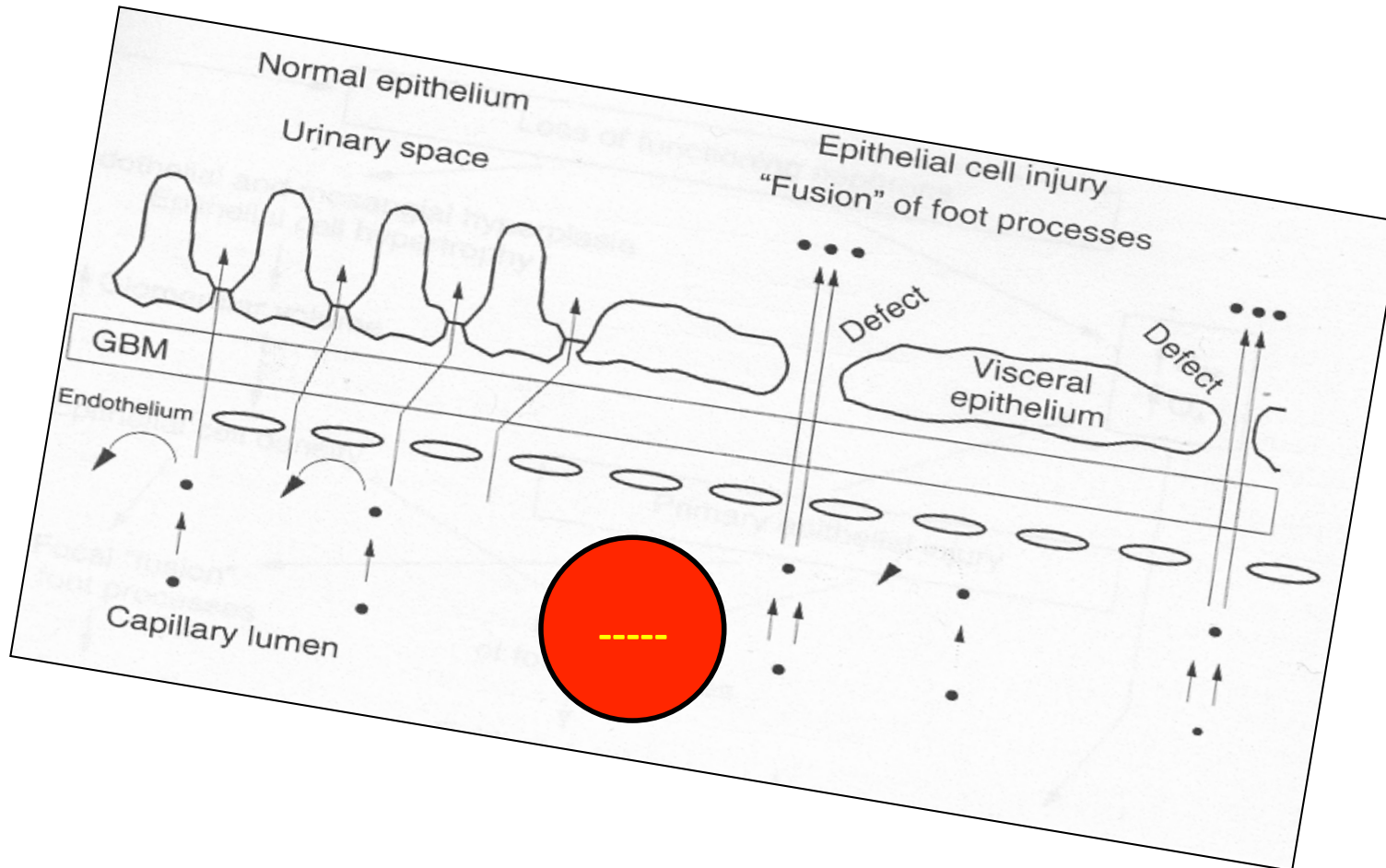
La baja permeabilidad de la pared capilar glomerular a la albúmina (radio molecular: 36 A), no puede ser explicada simplemente y por sí sola en términos de la restricción dada por el tamaño de los poros.



La mayoría de los grupos refieren que el movimiento de restricción presentado por la albúmina al espacio de Bowman se debe a su carga negativa y a su interacción electrostática repulsiva con las cargas negativas de la pared capilar glomerular.



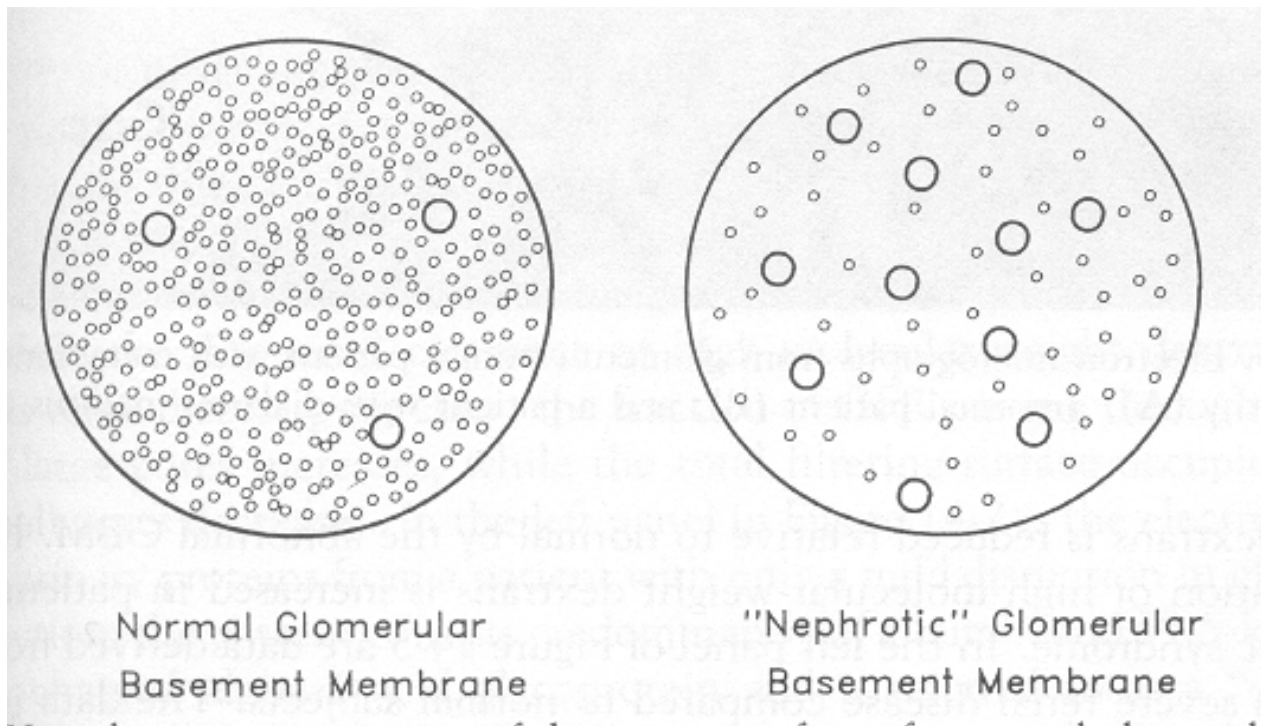
Sin embargo, el rol de la selectividad de la carga de la pared capilar glomerular está siendo cuestionado.

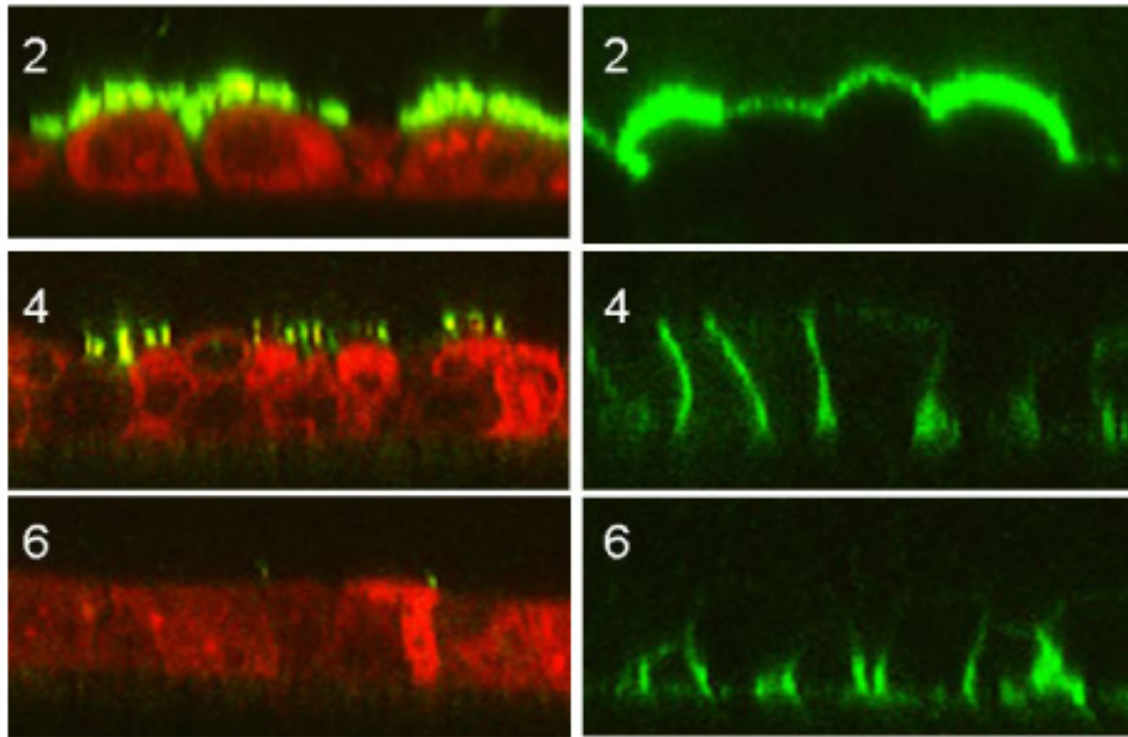


La carga aniónica de la pared capilar es muy débil y baja como para afectar el clearance de algunas proteínas basándose en una mera repulsión de cargas.

Manejo renal tubular de las proteínas filtradas

En condiciones normales sólo una fracción de proteínas de peso molecular intermedio, entre ellas la albúmina, la concentración de la cual en el seno de Bowman es de 1 mg/dL , y prácticamente nada de las proteínas de alto peso molecular, llegan a la luz tubular.



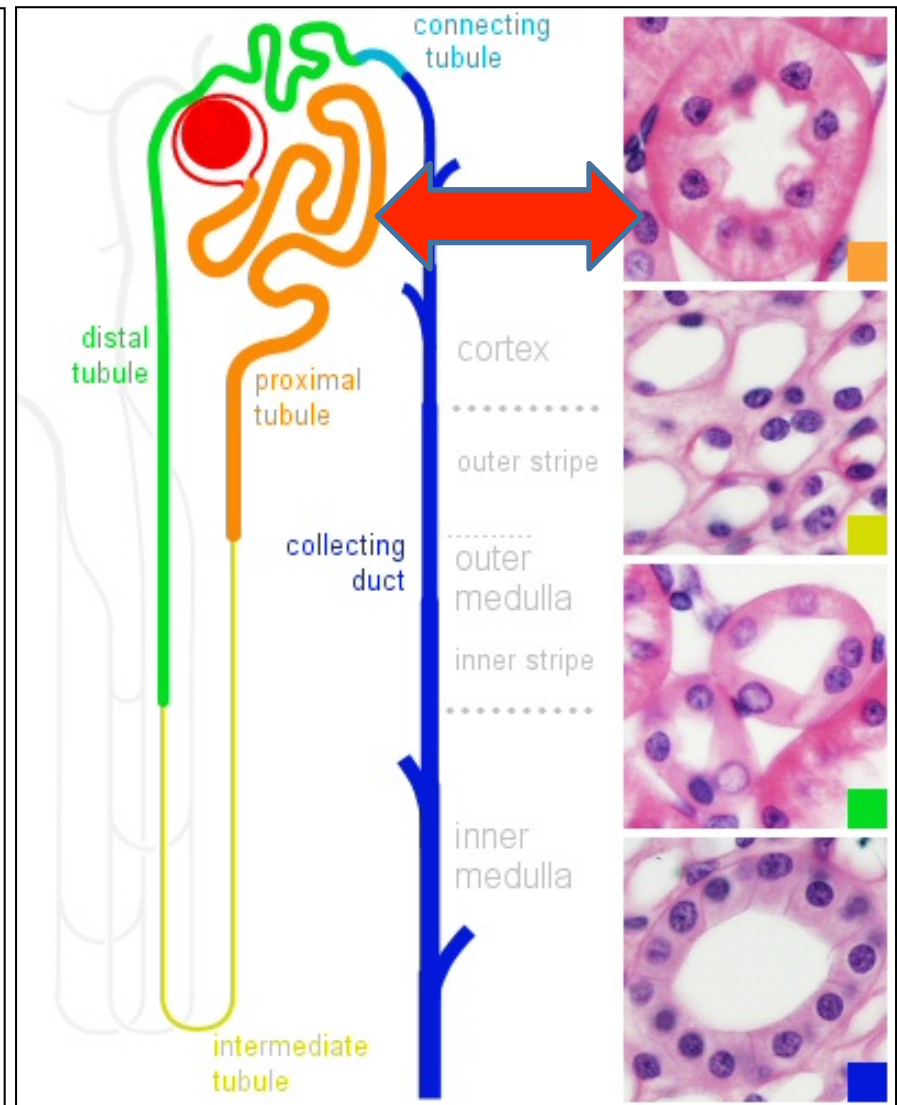


Por el contrario, el pasaje por el glomérulo de todas las proteínas con peso molecular menor a 40,000 Da y radio menor a 30 Å, es prácticamente irrestricto y llegan al túbulo.

Todas estas proteínas que llegan al túbulo son excretadas en cifras despreciables en la orina debido a la existencia de mecanismos muy eficientes de reabsorción llevados a cabo por las células tubulares proximales (por ej: beta2 microglobulina, radio: 12 Å)

Esta reabsorción de proteínas ocurre predominantemente en la pars convoluta (segmentos S1 y S2) y, en menor medida, en la pars recta del túbulo proximal.

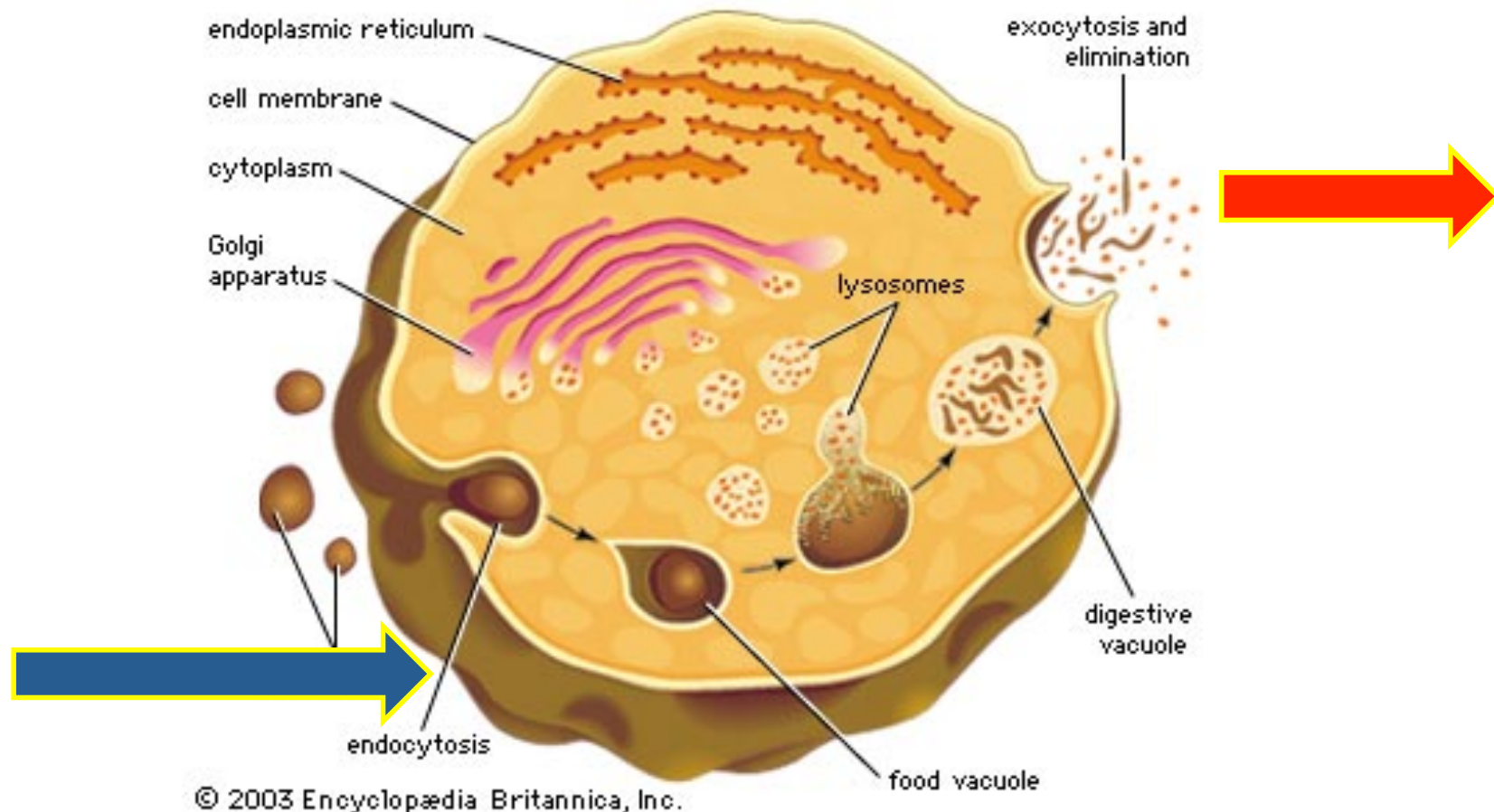
Las células epiteliales de estos segmentos contienen un extenso sistema endocítico apical, que consiste en vesículas cubiertas y pequeños endosomas recubiertos y desnudos, y de prelisosomas, lisosomas, y de los llamados túbulos apicales densos, involucrados en el reciclaje de la membrana plasmática desde los endosomas a la membrana plasmática apical.



Las proteínas absorbidas a nivel luminal son endocitadas y concentradas dentro de las vesículas en el borde apical de las células tubulares.

Estas vesículas se fusionan con organelas ácidas que pertenecen al compartimiento endosomal. Los endosomas que contienen a las proteínas luego migran al interior celular, donde se fusionan con los lisosomas.

Las proteínas absorbidas son completamente hidrolizadas dentro de los lisosomas y los aminoácidos resultantes cruzan la membrana contraluminal para retornar a la circulación.



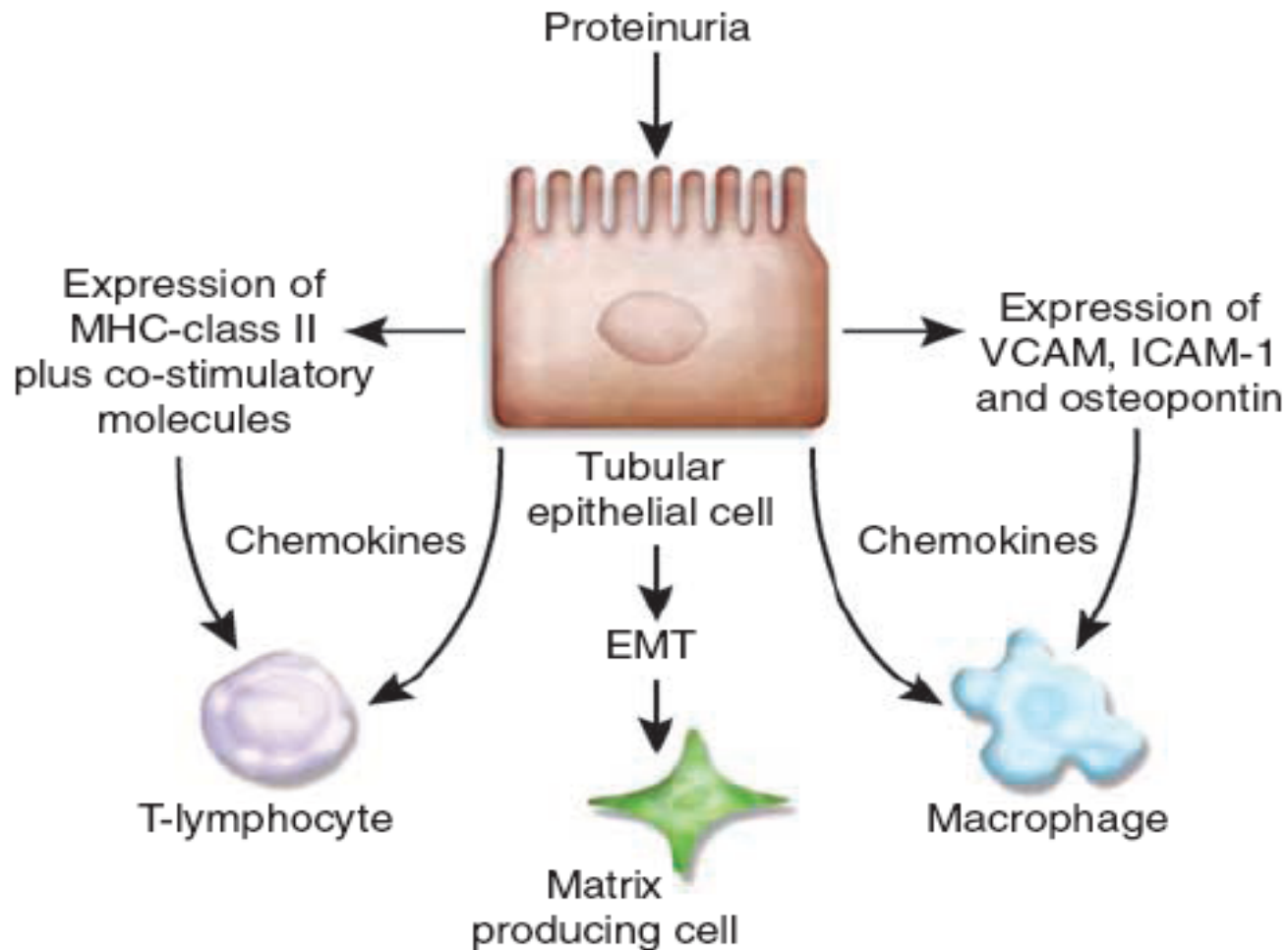


Figure 1 | Effects of proteinuria on tubular epithelial cells.

Increased protein absorption by tubular cells may result in direct tubular toxicity, release of chemokines and cytokines, increased expression of adhesion and MHC class II molecules along with co-stimulatory molecules. The net effect is an increased influx of mononuclear inflammatory cells. The evidence for direct proteinuria induced EMT is weak.

Hay competición para la absorción tubular de las varias proteínas.

La absorción de albúmina a través de la entera longitud del túbulo proximal pero especialmente en la parte convoluta, es mediada por receptores y es específica.

La endocitosis luminal es iniciada por la unión del ligando a su receptor localizado en las vesículas cubiertas de clatrina, y luego se internaliza, se segregan los ligandos de los receptores en endosomas tempranos y tardíos, se degradan los ligandos en los lisosomas, y los receptores se redirigen nuevamente a la membrana plasmática apical por medio de los túbulos apicales densos.

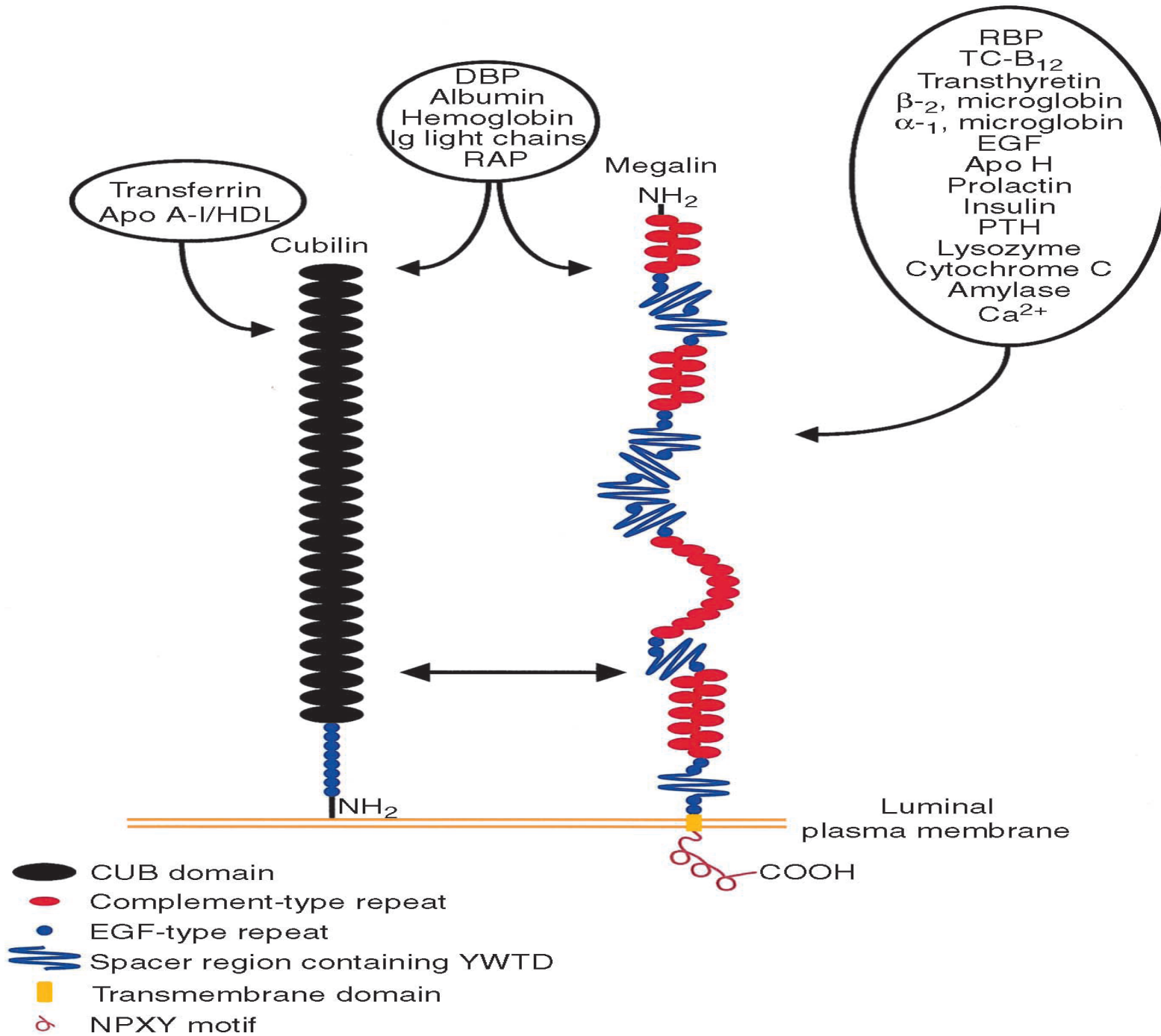
Tanto la megalina como la cubilina juegan un rol crucial en este proceso.

Ambas son receptores multiligando masivamente expresados en los túbulos proximales.

Son detectables sobre el aparato endocítico apical: Las vesículas cubiertas de clatrina, los endosomas pequeños y grandes, y los túbulos apicales densos.

La Megalina y la cubilina llevan a cabo una función cooperativa, demostrada en el caso de la absorción de albúmina.

Esta aparentemente redundante interacción resulta en un uptake muy eficiente.



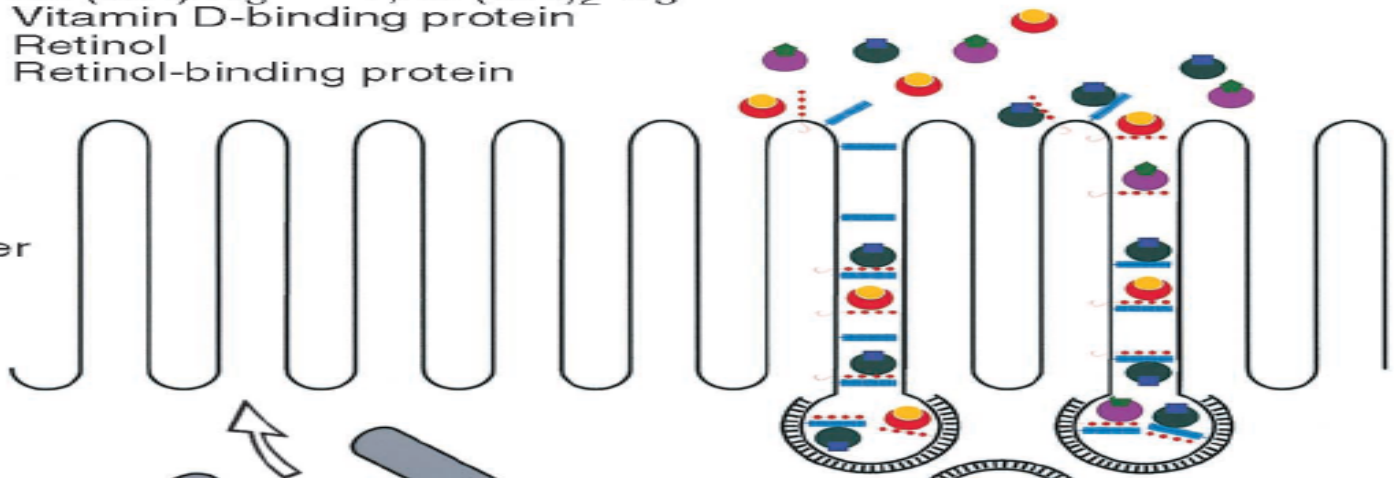


Megalin

Cubilin

- B₁₂
- Transcobalamin
- 25 (OH)-D₃ ▲ 1,25 (OH)₂-D₃
- Vitamin D-binding protein
- Retinol
- Retinol-binding protein

Brush border

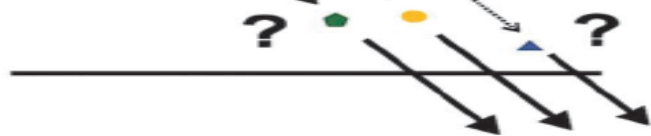


Dense apical tubules

Endosomes

Lysosomes

1-alpha-hydroxylase



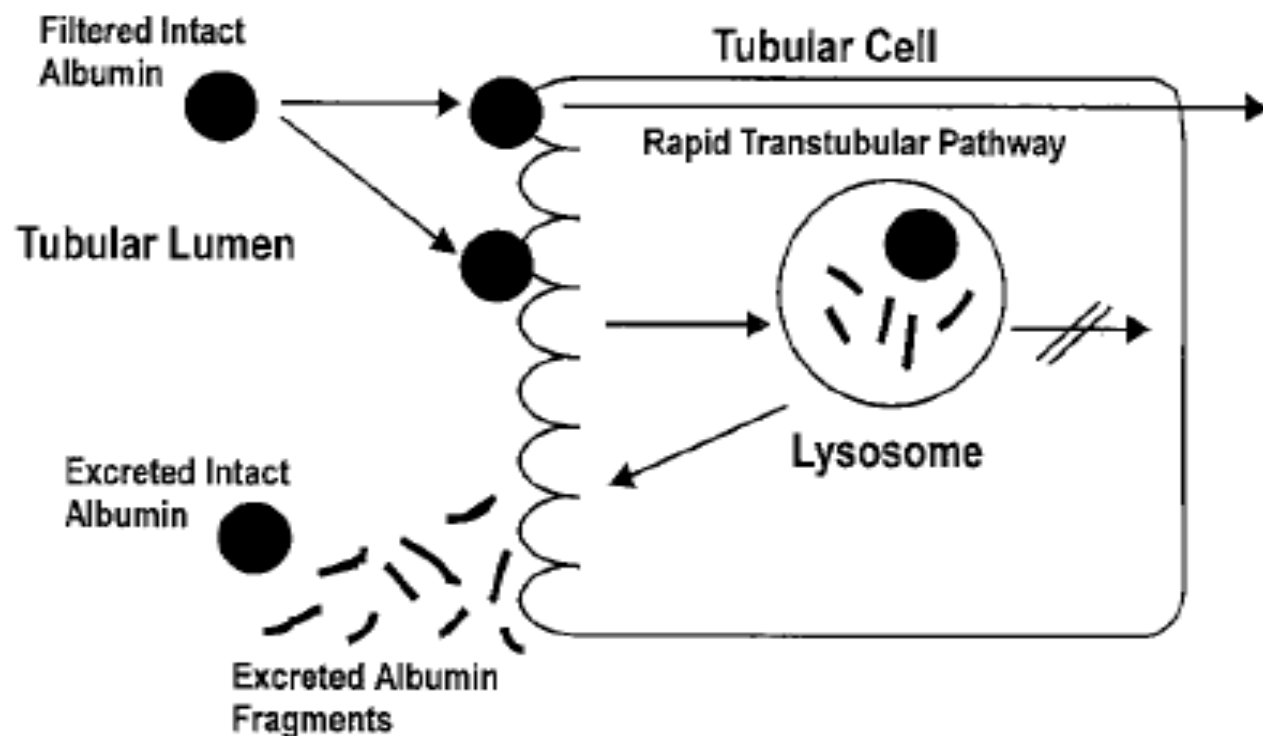


Fig 4. Schematic diagram of the two major routes for filtered albumin. The obligatory first step appears to be an albumin-receptor-mediated high-capacity transtubular pathway. Albumin not taken up by this mechanism may then be taken up by a pathway that directs the albumin to the lysosome. Albumin lysosomal fragments are regurgitated to the tubular lumen and ultimately excreted.

Cuando el impedimento en la selectividad de carga y tamaño aumenta la filtración de proteínas de peso molecular intermedio y alto, éstas compiten entre sí y con las de bajo peso en el proceso de reabsorción tubular proximal. Este mecanismo es saturable, y cuando esto ocurre, aparecen en la orina proporciones mayores de proteínas de bajo peso molecular.

Si esta situación se prolonga en forma crónica, la célula proximal pierde su integridad con alteraciones lisosomales y cambios morfológicos :

Aumento de las vacuolas proteicas absorbidas y de su tamaño

Pérdida del ribete en cepillo.

El aumento de proteínas pequeñas en la orina se correlaciona con la extensión del daño glomerular y tubular y con el daño túbulointersticial.

Este daño intersticial está provocado por el aumento del tráfico local de proteínas y aminoácidos reabsorbidos.

Ni la Megalina ni la cubilina son receptores muy selectivos.

Proteínas catiónicas como la IgG, se unen más ávidamente a la membrana apical del túbulo proximal pues la membrana es de carga negativa.

Como consecuencia, las proteínas catiónicas presentes en la luz tubular son endocitadas más fácilmente que las moléculas aniónicas como la albúmina.

Este mecanismo competitivo agrega otra variable que afecta la concentración de las proteínas filtradas en la orina final, y hace más dificultoso el cálculo del coeficiente relativo de filtración de las proteínas de alto y bajo peso molecular, sobre todo en condiciones patológicas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EXCRECIÓN URINARIA ANORMAL DE PROTEÍNAS EN LAS GLOMERULOPATÍAS

Aumentos en la excreción urinaria de proteínas resulta de aumentos en la carga filtrada, por alteraciones en la permeabilidad selectiva de la pared capilar glomerular, o por defectos en su captación tubular.

La alteración de la selectividad de la pared capilar glomerular se interpreta como la combinación de la pérdida de la restricción a la carga y al tamaño de la molécula.

La mayoría de los estudios experimentales usando materiales inertes, demostraron que la alteración de la selectividad de la pared capilar glomerular era una combinación de pérdidas en la restricción a la carga y al tamaño.

Aún para los poros grandes, existe una restricción en la carga.

La reducción en las propiedades restrictivas de la barrera glomerular conlleva a un aumento mayor en las cargas filtradas de albúmina y de proteínas de alto peso molecular que de bajo peso.

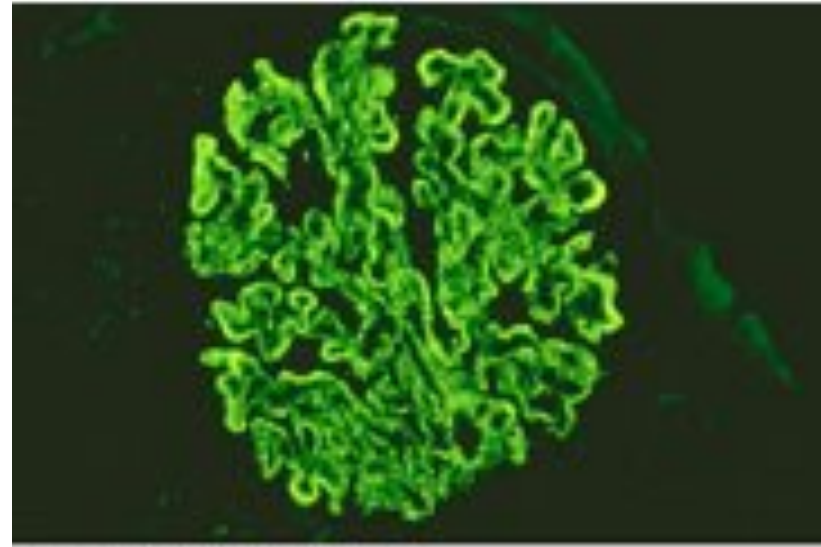
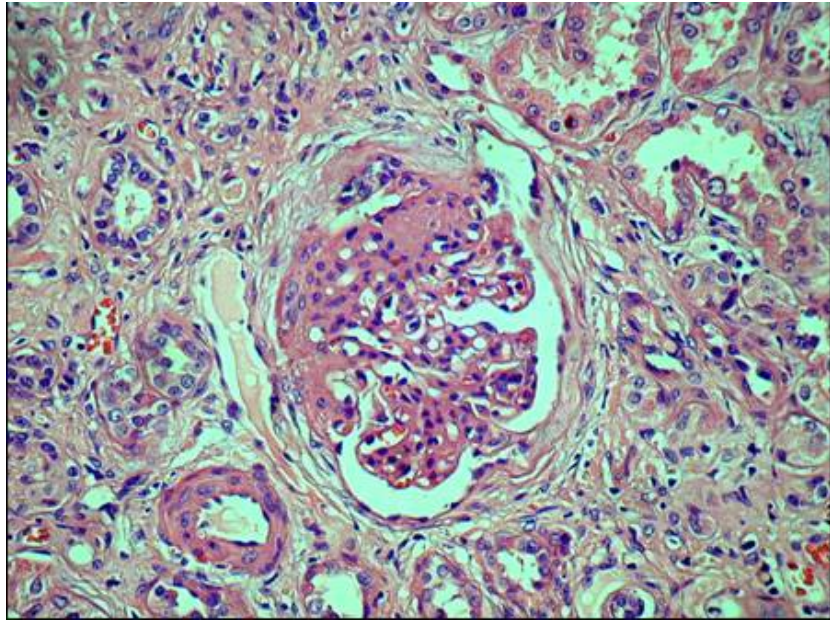
La permeabilidad glomerular para las de bajo peso es de por sí muy alta y no puede aumentar demasiado, mientras que aún un incremento leve en la permeabilidad glomerular a macromoléculas lleva a un aumento significativo en la carga filtrada de proteínas más grandes y pesadas.

Pasaje transglomerular aumentado y excreción urinaria de proteínas de intermedio y alto peso molecular

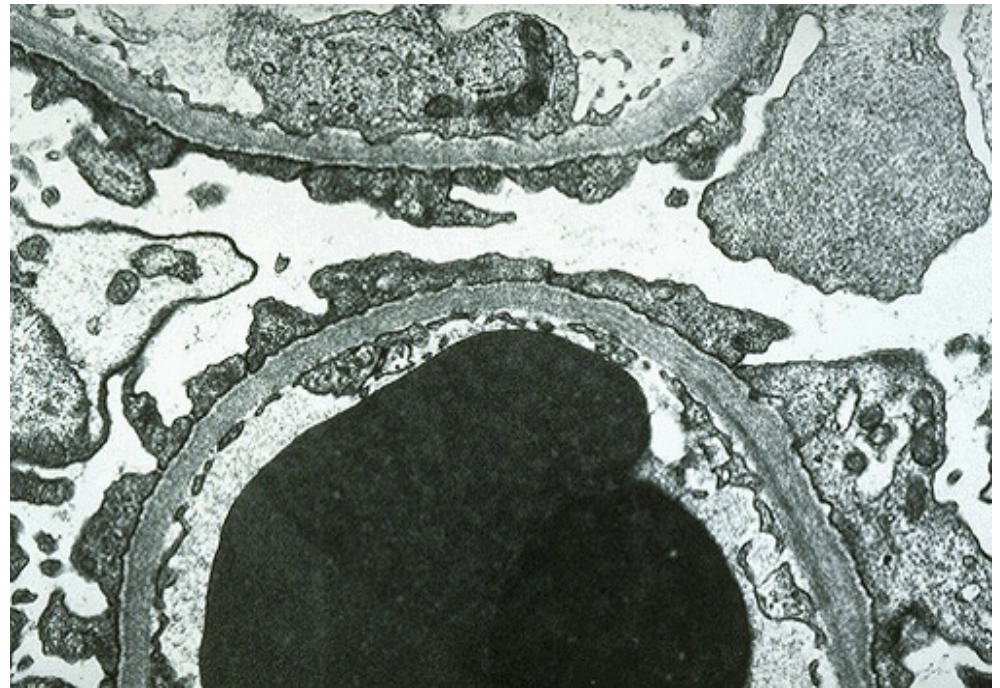
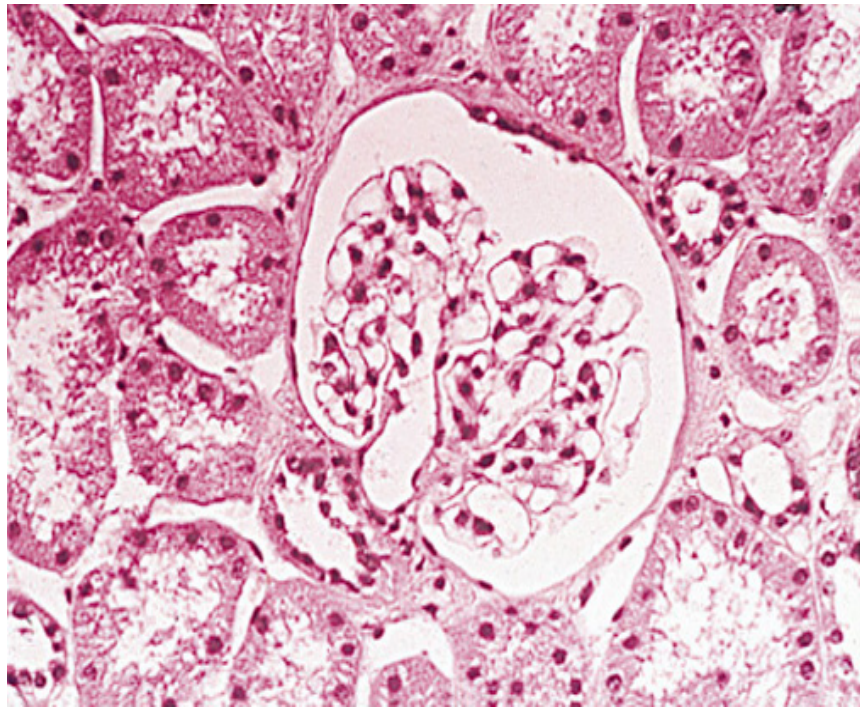
Un aumento moderado en la permeabilidad de la pared capilar glomerular se ve característicamente en la **enfermedad por cambios mínimos** y en algunos estadios iniciales de la **esclerosis focal y segmentaria primaria, nefropatía membranosa y nefropatía diabética**.

El pasaje transglomerular aumentado hacia la luz tubular de proteínas de peso molecular intermedio, principalmente albúmina, no se acompaña de un pasaje similar de moléculas de alto peso.

A pesar de su reabsorción parcial por las células tubulares, una fracción de albúmina y proteínas intermedias escapa el proceso de reabsorción y aparece en la orina. La proteinuria resultante se denomina **“selectiva”**.



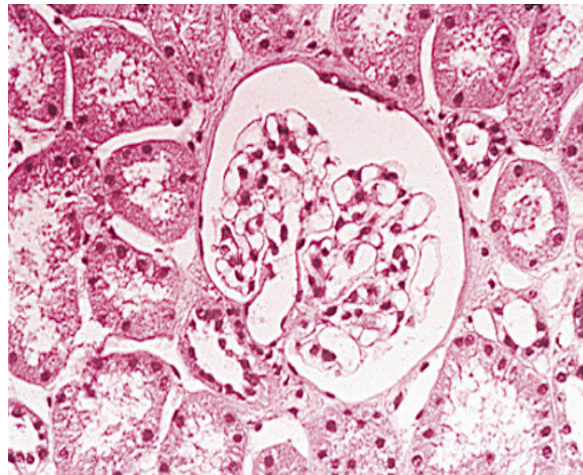
Copyright ©2008 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Existe un índice de selectividad (IS) que se basa en la comparación del clearance de IgG, como marcador de proteínas de alto peso, y el de la transferrina, marcador de proteínas de peso intermedio.

Este índice rige desde 1964, y desde entonces pacientes con un IS de **0.2 o mayor** se los considera con proteinurias de tipo “**no selectivas**”, mientras que pacientes con un índice **menor a 0.2** tienen proteinurias “**selectivas**”.

Los casos caracterizados por proteinurias **selectivas**, se asocian a alteraciones en la selectividad de la **carga** más que del tamaño.

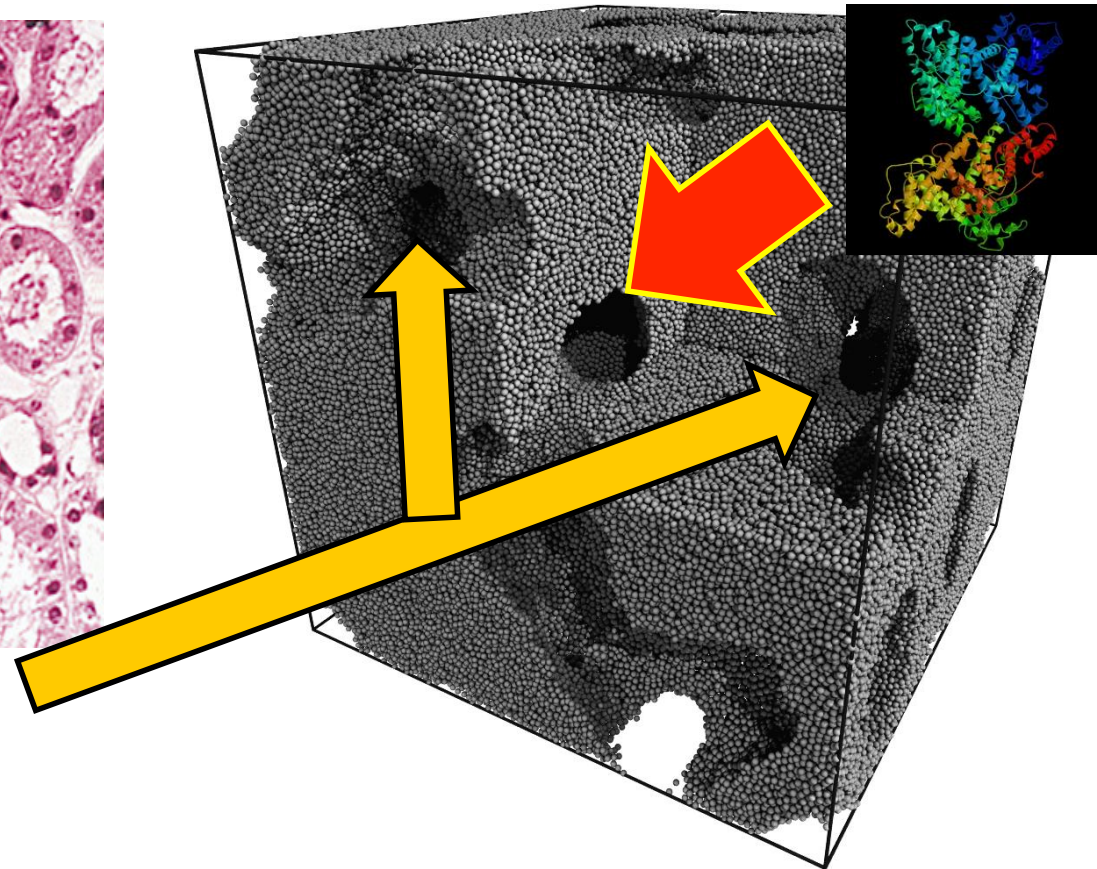
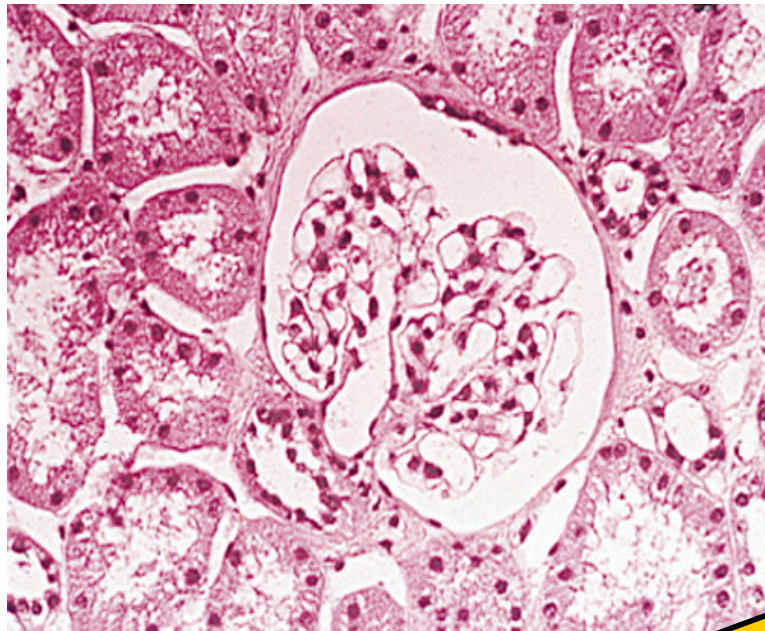


Q (-)

La injuria a las estructuras de la pared capilar glomerular impide su papel como barrera cargada electrostáticamente como negativa, permitiendo el pasaje irrestricto de albúmina.

Una **pérdida en los sitios aniónicos** de la membrana basal glomerular ha sido documentada en la **enfermedad por cambios mínimos** y en el estadio **microalbuminúrico** de la **nefropatía diabética**.

También se vió un leve incremento en el área de filtrado glomerular por un aumento en la densidad de poros más grandes, mientras que el pasaje transglomerular de albúmina a través de los poros pequeños más selectivos se ve muy aumentado.

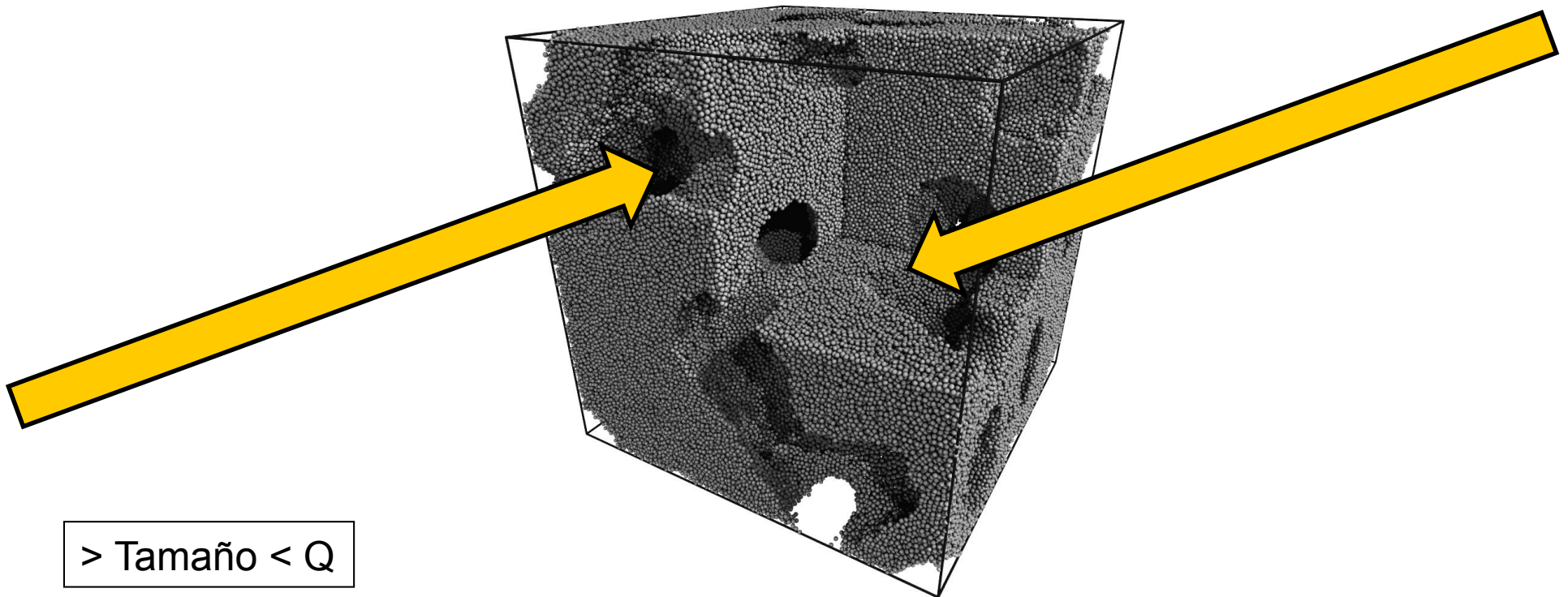


> Q < tamaño

En todas las enfermedades glomerulares con proteinuria **no selectiva**, la distinta cantidad de proteínas de alto peso que llegan a la luz tubular es una expresión de la variable severidad del daño en la selectividad del **tamaño**, además de la que afecta a la carga.

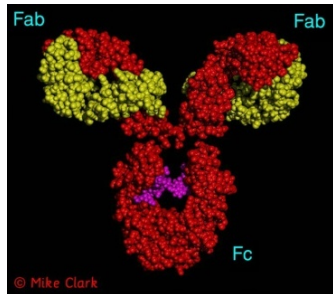
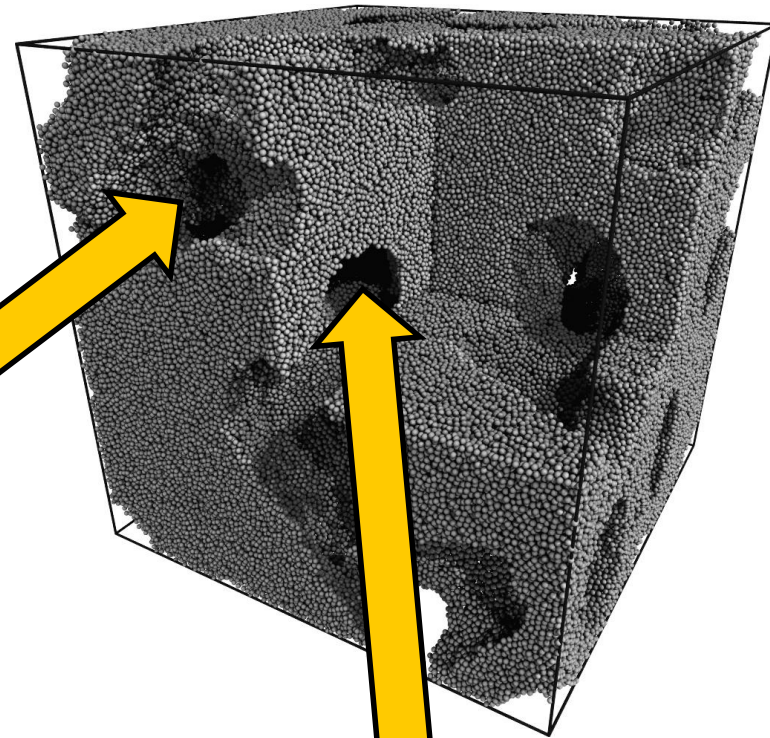
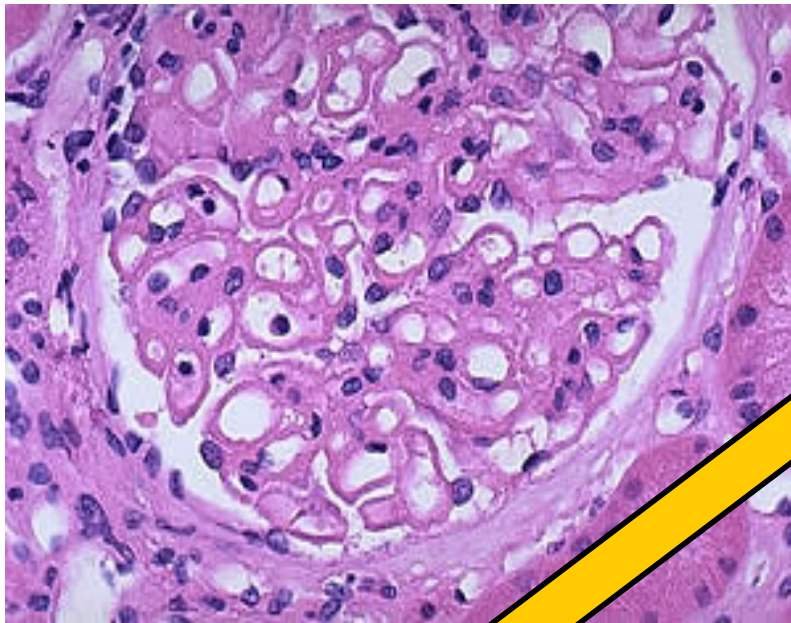
El coeficiente de filtrado de dextranes $> 60 \text{ \AA}$ se ve aumentado en la **esclerosis focal y segmentaria**.

La permeabilidad a dextranes grandes y neutros, presente en todos los pacientes nefróticos, es más evidente en la **nefropatía membranosa**.

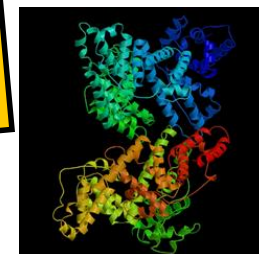


En la **nefropatía membranosa**, la **immunoglobulinuria** es atribuida a un daño en la **selectividad del tamaño**,

mientras que la **albuminuria** se debe a un defecto en la selectividad de la **carga**.



tamaño

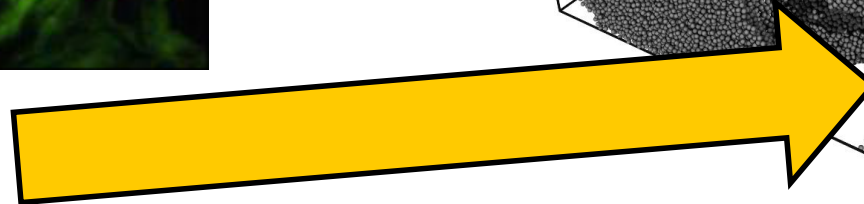
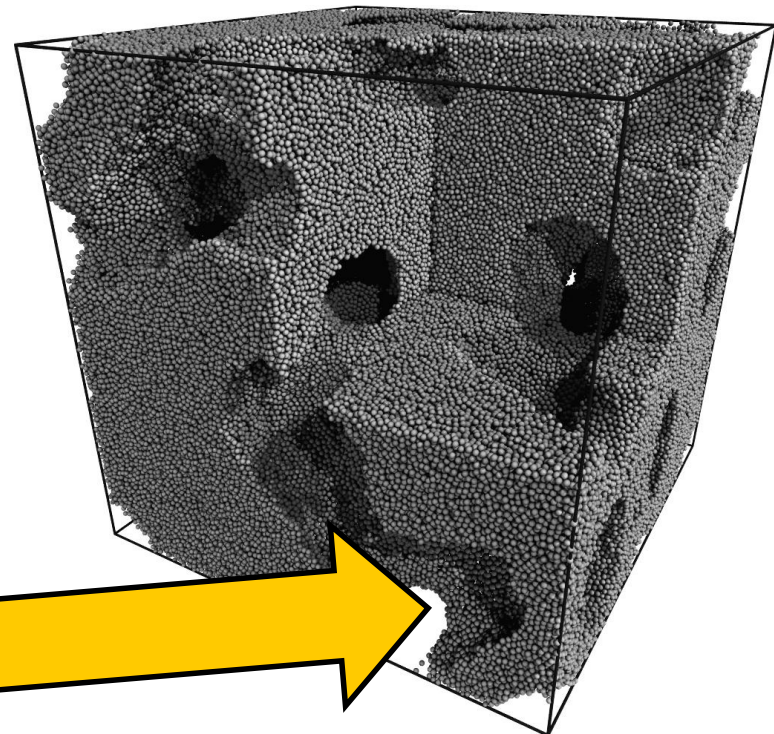
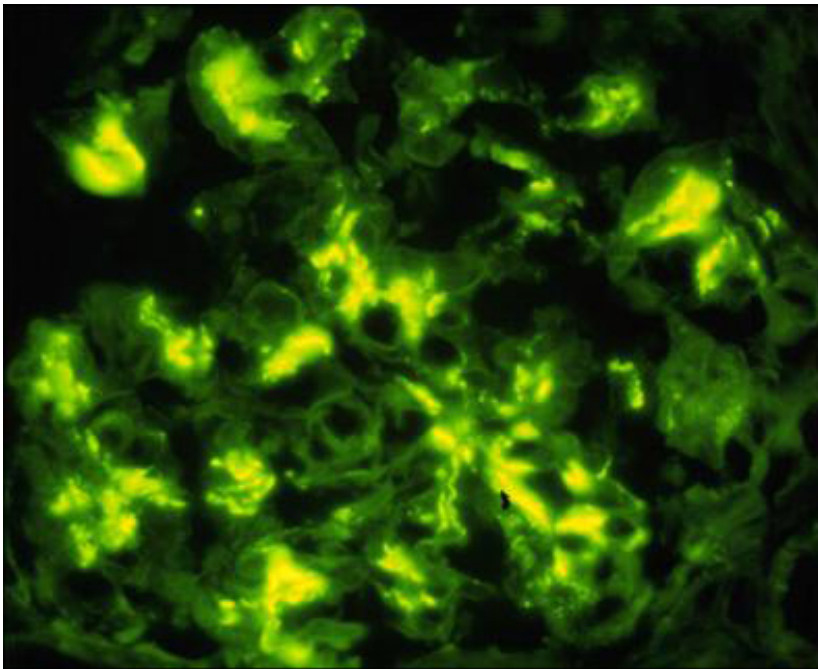


carga

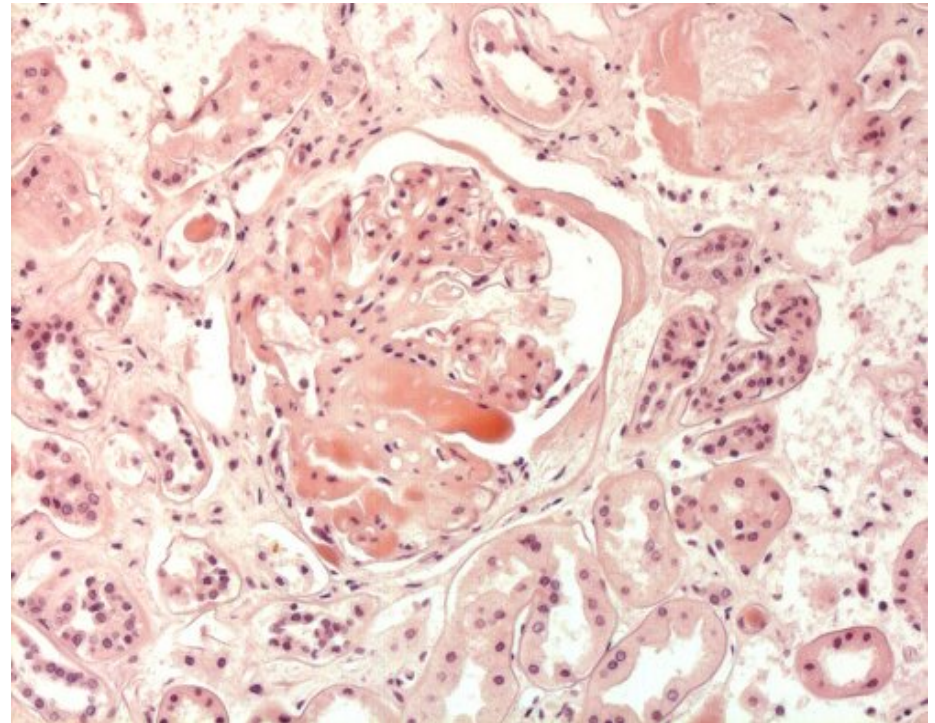
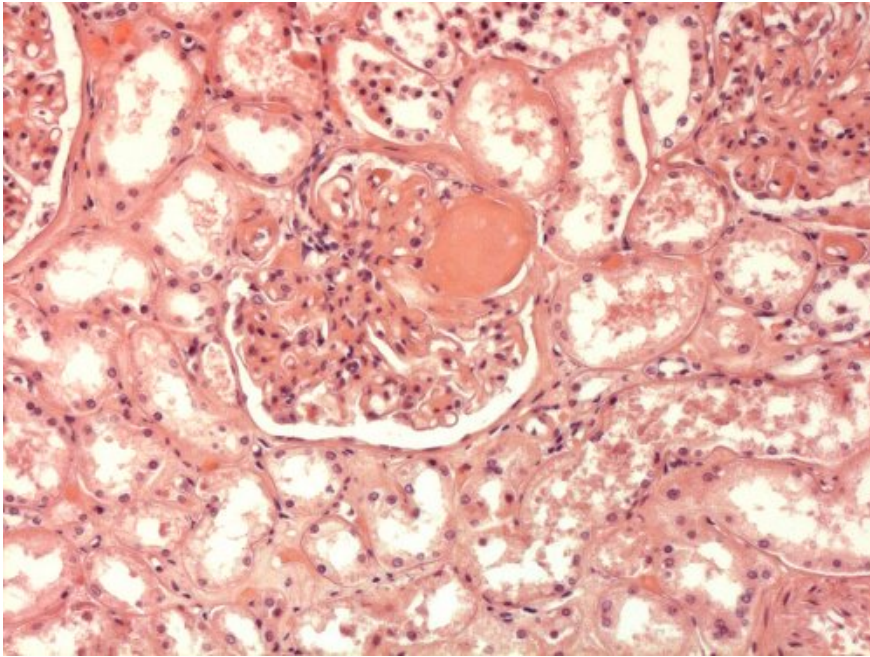
En la **nefropatía por IgA** , la fracción del filtrado a través de los **poros grandes tipo shunt** se ve significativamente aumentada en comparación a los controles sin proteinuria.

No hubo diferencias respecto de los controles en el radio medio de los poros pequeños ni en la distribución de los mismos.

Hay una correlación positiva entre el clearance fraccional de albúmina e IgG y la fracción filtrada a través de los poros grandes tipo shunt.



En la diabetes tipo 1 o tipo 2 , la evolución de la enfermedad renal desde la microalbuminuria a la proteinuria, representa una progresión del daño de la MBG.

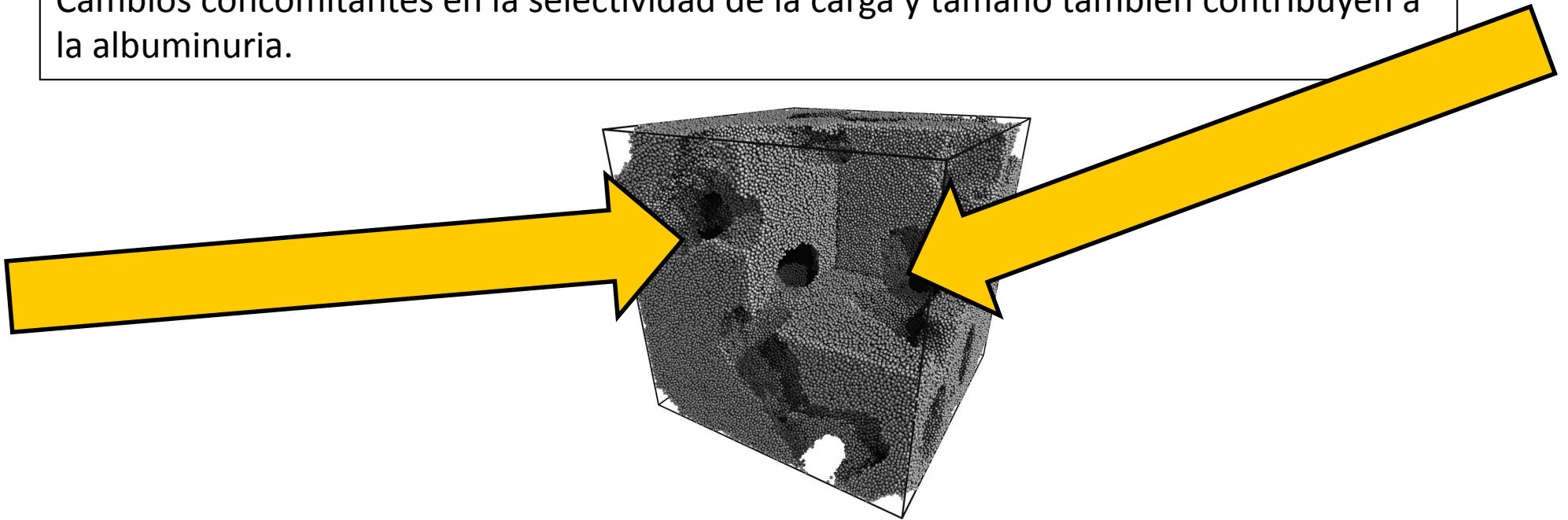


En el estadio de microalbuminuria, todos los parámetros de selectividad del tamaño (radio medio y aumento de la distribución de radios de los poros restrictivos, así como la magnitud de los poros grandes) no se ven muy alterados en un principio.

Con un aumento en la severidad de la nefropatía, el número y el pico de los radios de los poros pequeños se ven también poco alterados.

El aumento en la filtración de IgG y otras moléculas pesadas se explica por un pasaje a través de los poros grandes (densidad), con un promedio de aumento de 5 A.

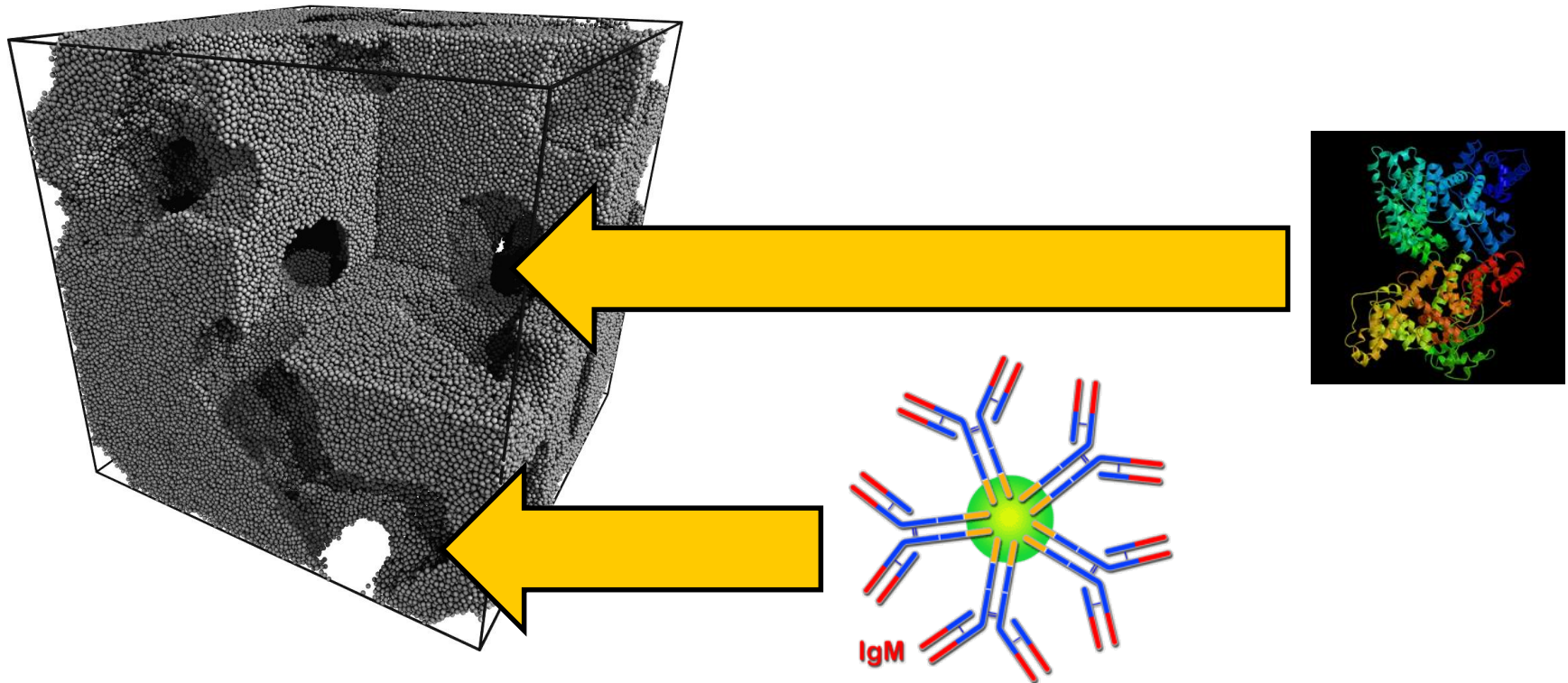
Cambios concomitantes en la selectividad de la carga y tamaño también contribuyen a la albuminuria.



En la **diabetes tipo 2**, la selectividad de la carga se ve menos afectada aún en el estadio de macroalbuminuria.

En esta situación, la **albúmina** se pierde principalmente por la vía de los **poros grandes**.

Aún la excreción urinaria de **IgM**, fue más frecuente en la diabetes tipo 2 que en la tipo 1, reflejando un aumento en los **poros tipo shunt no selectivos**.



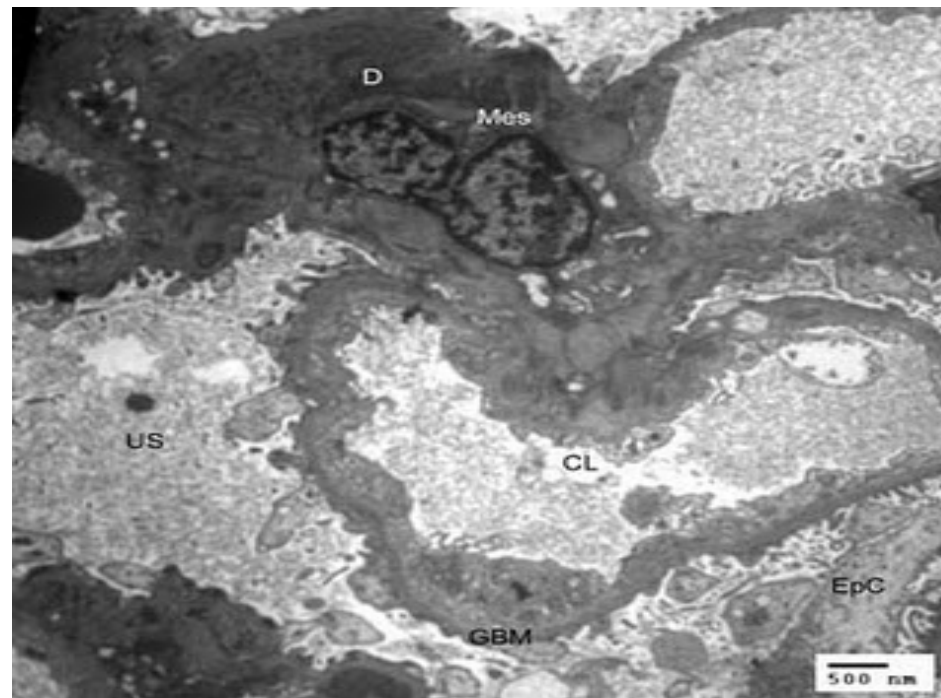
Las correlaciones estructurales y funcionales encontradas en la diabetes son:

Aumento en el grosor de la membrana basal glomerular

Ensanchamiento de los procesos pedicelares

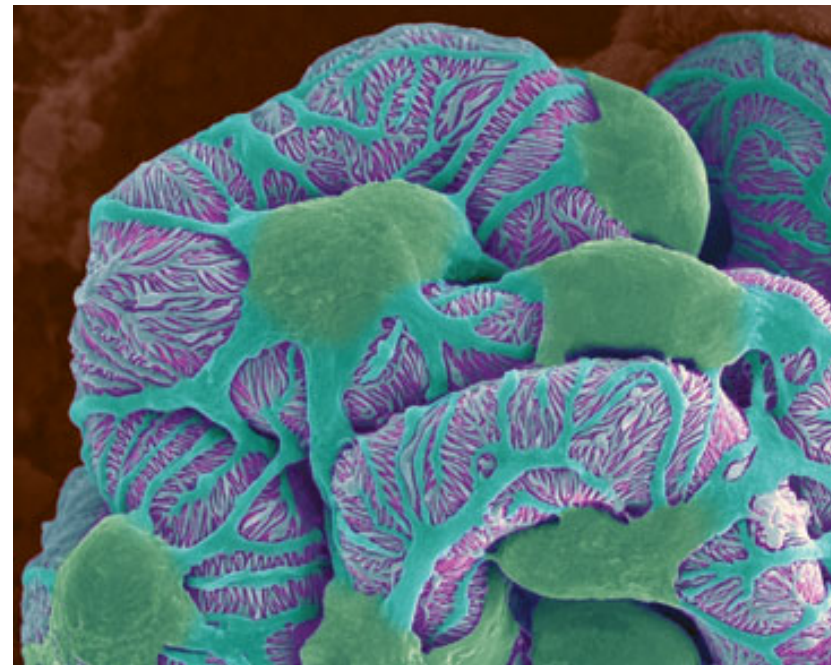
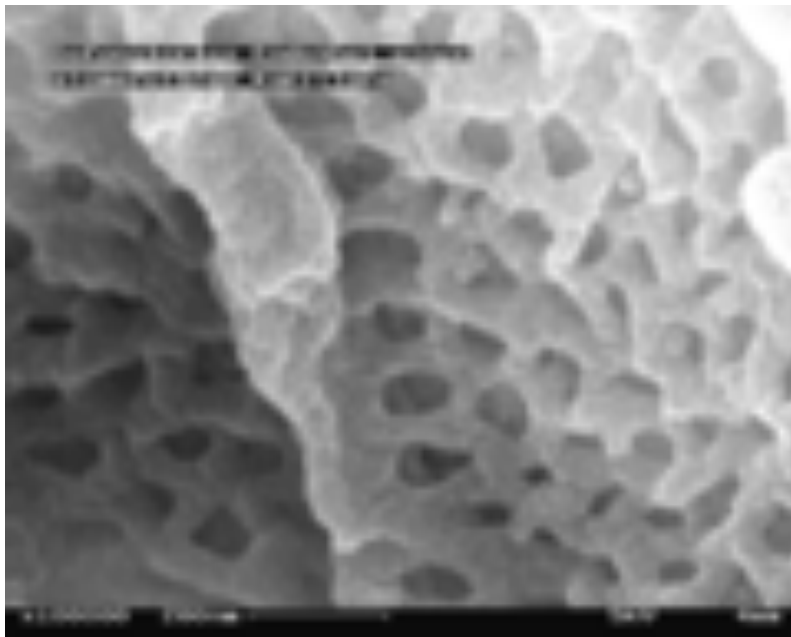
Una disminución de la densidad de los podocitos por glomérulo

Sólo los pedicelos ensanchados se correlacionaron significativamente con un aumento en los poros grandes.

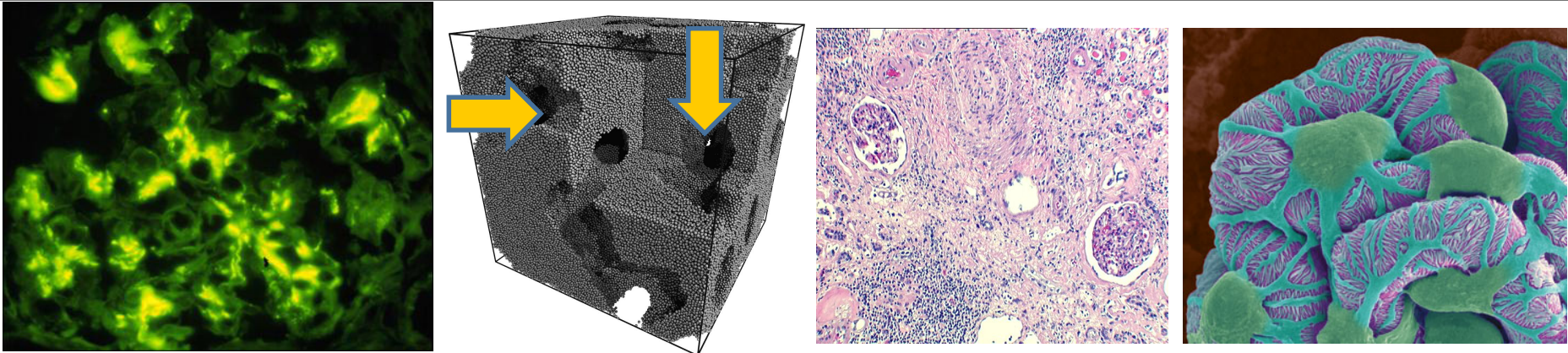


En glomerulopatías caracterizadas por lesiones prevalentes de la pared capilar glomerular, como la nefropatía membranosa o la esclerosis focal, los cambios en carga y tamaño se atribuyen a alteraciones en los pedicelos y en los diafragmas, especialmente cuando ya ha habido desdibujamiento o despegamiento de podocitos, pero también a alteraciones en el modelado de la membrana basal glomerular.

Se han registrado pérdidas de sitios aniónicos de la membranas basales y de los podocitos, y disminución en la densidad de los diafragmas.



Se ha reportado la dediferenciación de podocitos en algunas situaciones, como la esclerosis focal, las glomerulonefritis extracapilares, membranoproliferativas, en la variedad colapsante o aún en la diabetes, sugerido en parte por una disminución en la expresión de antígenos de superficie usualmente presentes en células maduras.



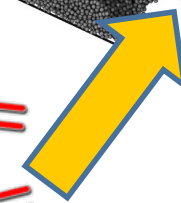
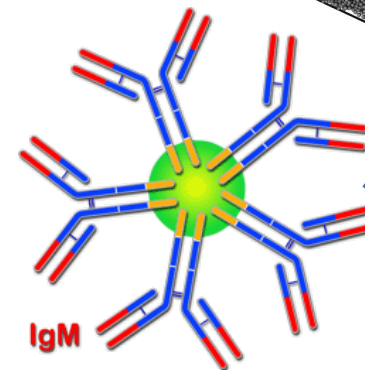
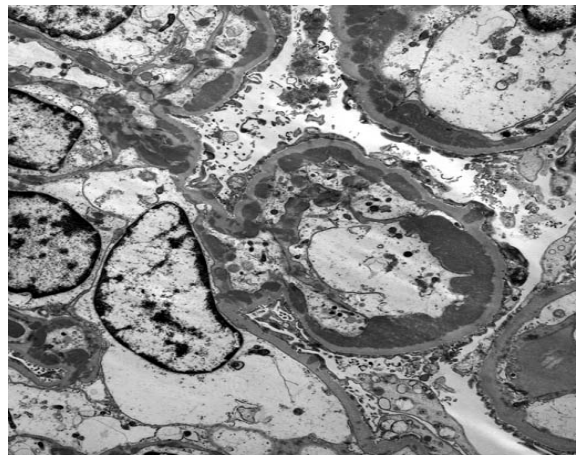
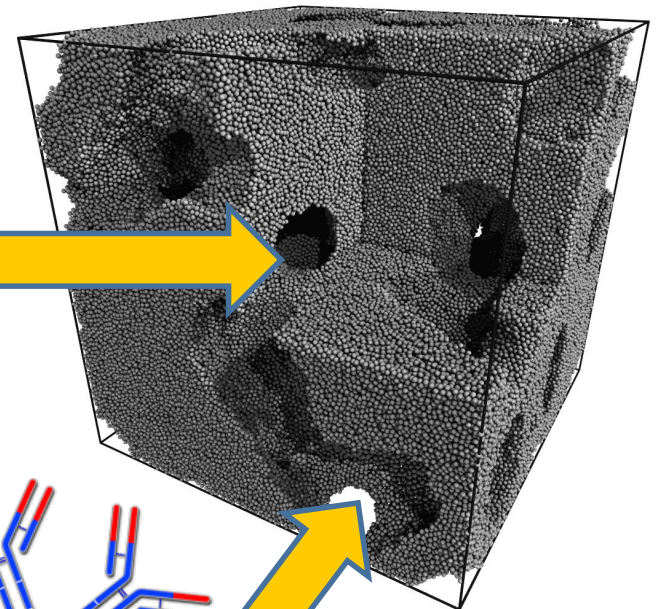
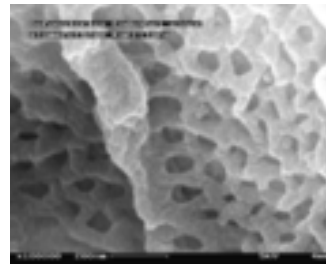
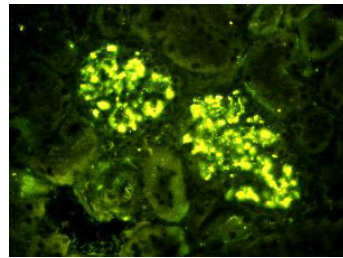
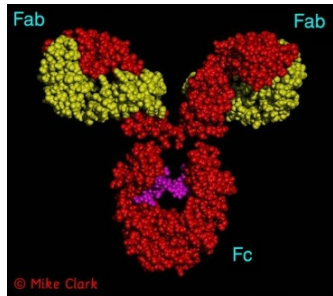
En la nefropatía por IgA, el aumento en el tamaño de los poros se correlacionó con esclerosis mesangial y daño túbulointersticial.

Hay reportes que señalan que la reducción en la relación podocito/glomérulo fue el rasgo morfométrico más importante que se asoció significativamente a otros hallazgos de progresión de enfermedad, como la pérdida de selectividad del tamaño, IgG urinaria, esclerosis glomerular y disminución del VFG.

Si bien la Nefropatía por IgA se inicia por un depósito inicial intramesangial de IgA, es la injuria a, y la pérdida de, podocitos la que determina la severidad de la enfermedad y su grado de progresión.

En la nefropatía lúpica, el clearance de albúmina y de IgG se correlaciona significativamente con el porcentaje de membrana basal ocupada por depósitos densos, por la relación diafragmas/superficie de membrana basal glomerular, y por el grosor de la membrana.

Cuando existe daño a la pared capilar glomerular, aparecen túneles o áreas focales, de ruptura en la pared, responsables de la pérdida de proteínas pesadas y de hematíes, originando la vía del shunt.



Lesiones estructurales y cambios hemodinámicos glomerulares afectan la permeabilidad de la pared capilar a las macromoléculas.

La filtración de proteínas está influenciada no sólo por las propiedades intrínsecas de la membrana basal, sino también por otros determinantes del VFG:

El flujo plasmático capilar glomerular (QA)

La diferencia de presión hidráulica transcapilar glomerular (ΔP)

La concentración de proteínas plasmáticas a nivel de la arteriola aferente

Se ha visto que un aumento selectivo en el QA hasta cierto nivel, disminuye el clearance fraccional de macromoléculas, por una desproporción entre la elevación del flujo sobre el soluto.

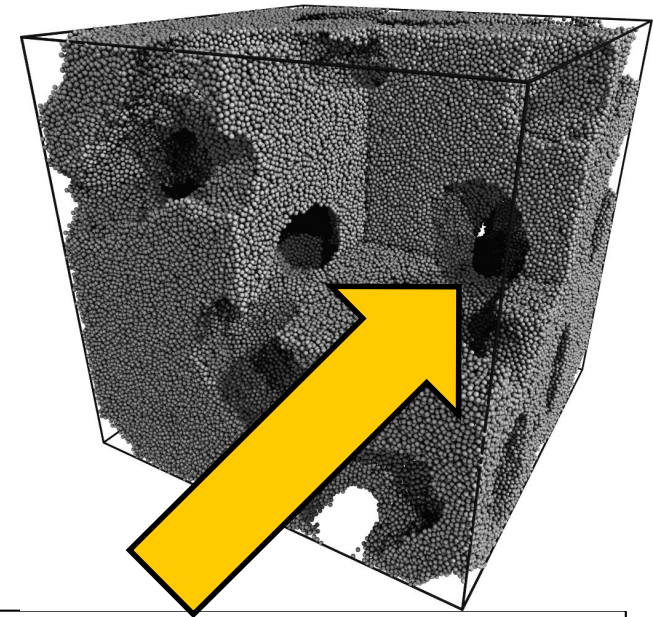
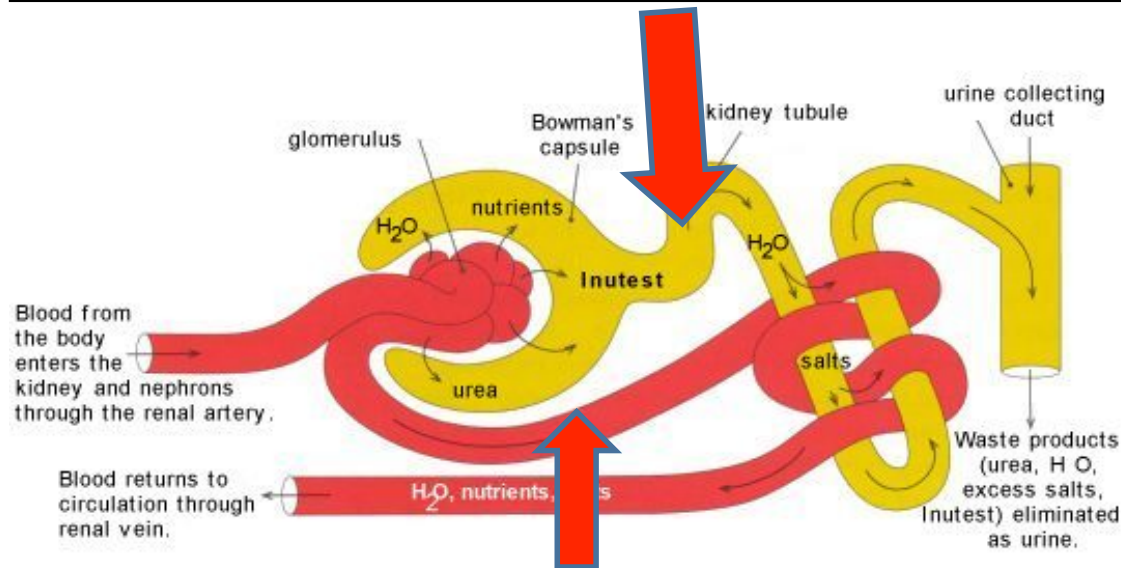
Una disminución en el QA tiene el efecto opuesto.

Aumentos en el ΔP lleva a una disminución en el clearance de proteínas, si bien induce un aumento en el flujo de macromoléculas por arrastre por difusión (*convección-solvent drag*), dado por el gran aumento del flujo.

Sin embargo, cuando el ΔP aumenta demasiado, en respuesta a una disminución en el QA, para mantener el VFG por nefrón, la consecuente elevación de la fracción de filtrado conlleva a un aumento en el clearance fraccional de proteínas.

La infusión iv de angiotensina II produce proteinuria, concomitantemente y parcialmente relacionada a cambios hemodinámicos caracterizados por una disminución importante del QA y por un aumento en el ΔP , con la elevación de la fracción de filtrado.

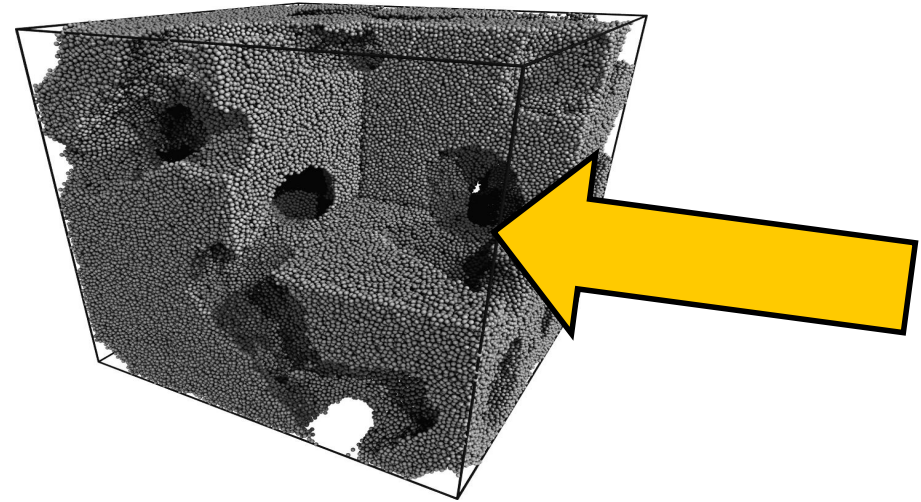
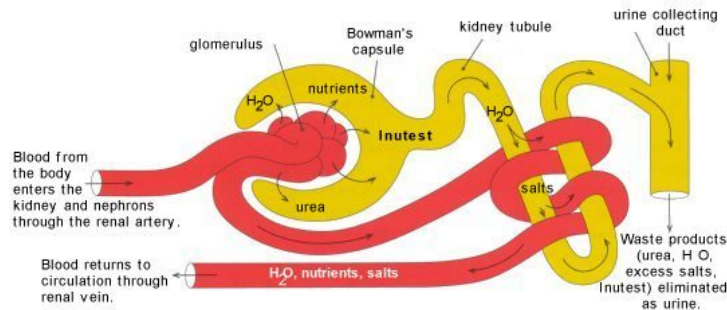
El grado de proteinuria se correlaciona con los cambios en el QA y en la fracción filtrada.



La infusión iv de angiotensina II también aumenta la fracción filtrada a través de los poros grandes no selectivos.

De esta forma, los cambios en el ΔP juegan un papel importante en los elementos filtrados.

Los IECAs y los ARA II no sólo reducen la proteinuria total, sino que también pueden corregir el aumento en la fracción filtrada a través de la vía de shunt por los poros grandes, reduciendo el clearance de proteínas de alto peso, como la IgG.



Por otro lado, estas drogas no explican sus efectos antiproteinúricos sólo por sus acciones hemodinámicas, y se ha visto que pueden disminuir la proteinuria en modelos animales independientemente de cambios intraglomerulares de presión .

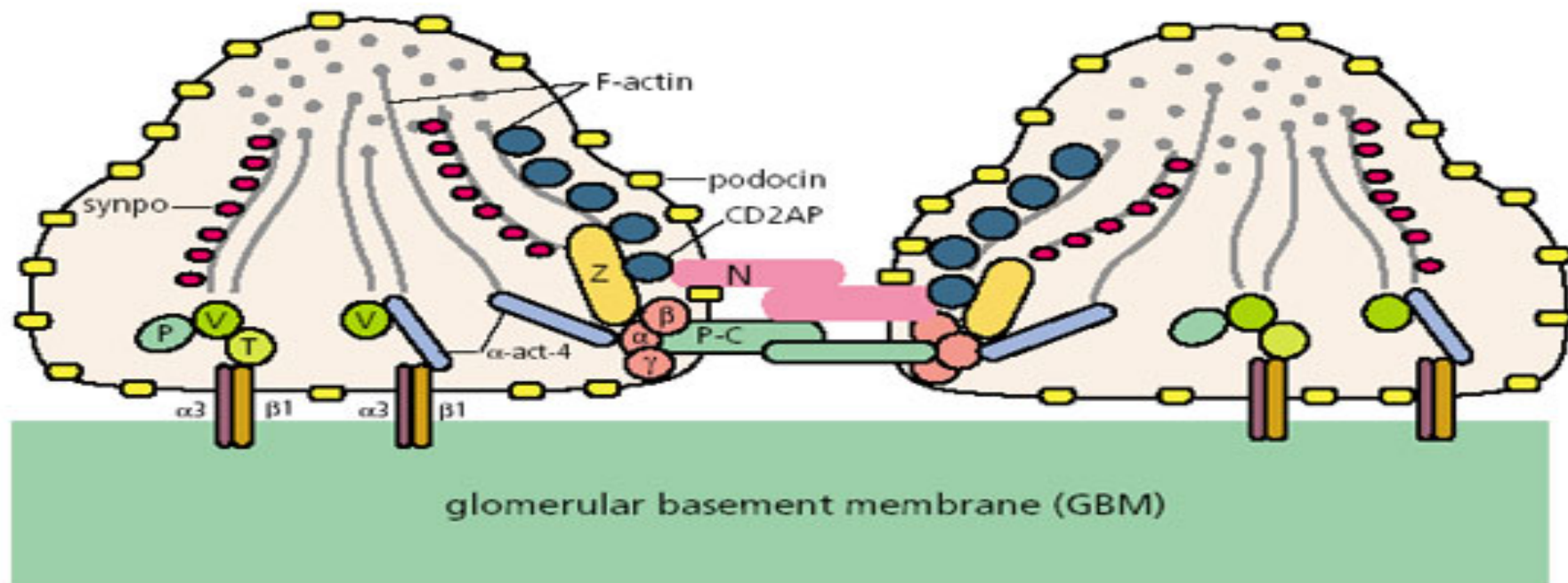
Por último, los efectos duraderos de estas drogas en glomerulonefritis en humanos no pudieron ser revertidos por la administración de angiotensina II, a pesar de una caída dosis dependiente del flujo plasmático renal y un aumento de la presión arterial media, de la resistencia vascular renal y la fracción de filtrado.

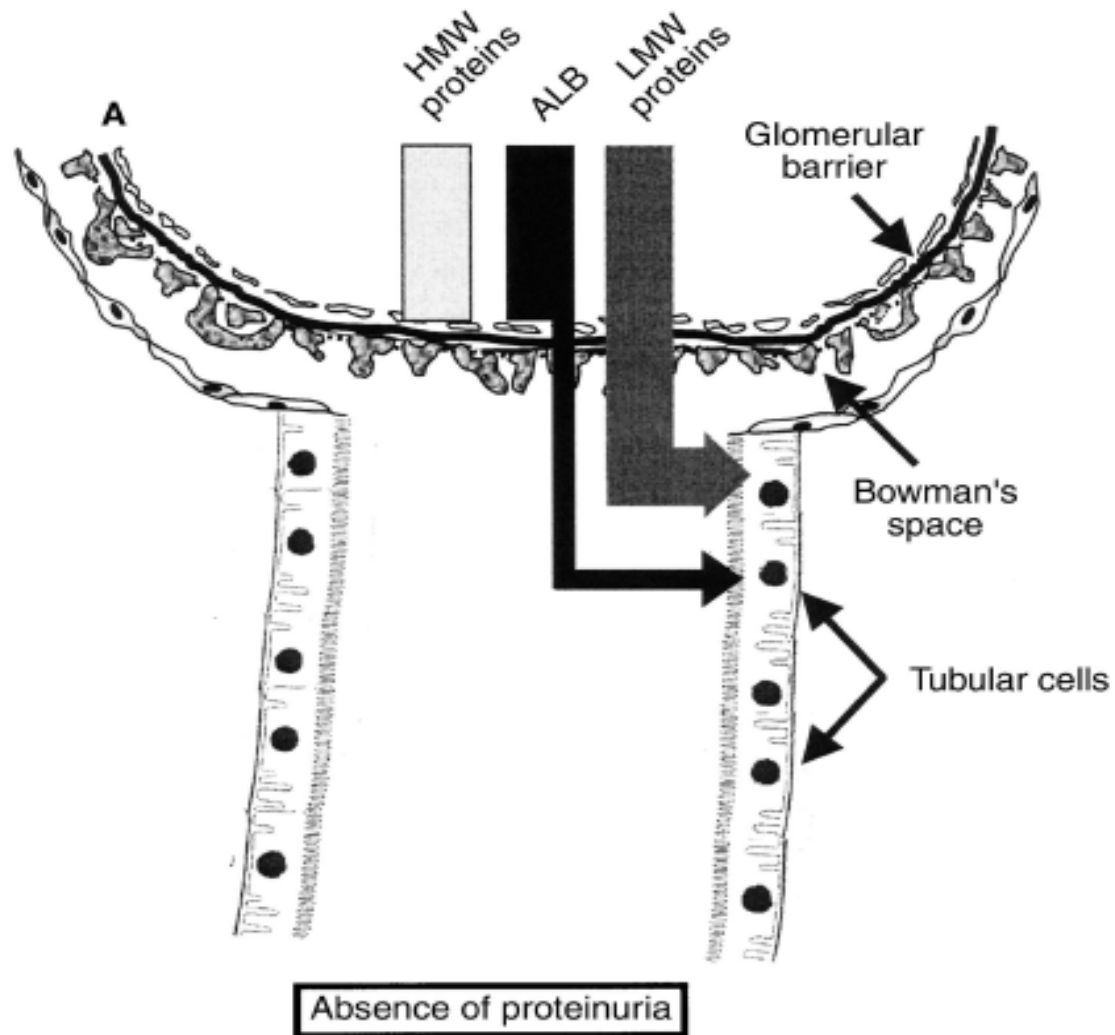
Los IECASs y los ARA II producen cambios reversibles en la estructura y función de la pared capilar glomerular y de las células mesangiales y de la matriz, al inhibir la acción de la angiotensina II:

Reordenan y estabilizan las hendiduras diafragmáticas, al polimerizar la actina en el citoesqueleto de los podocitos

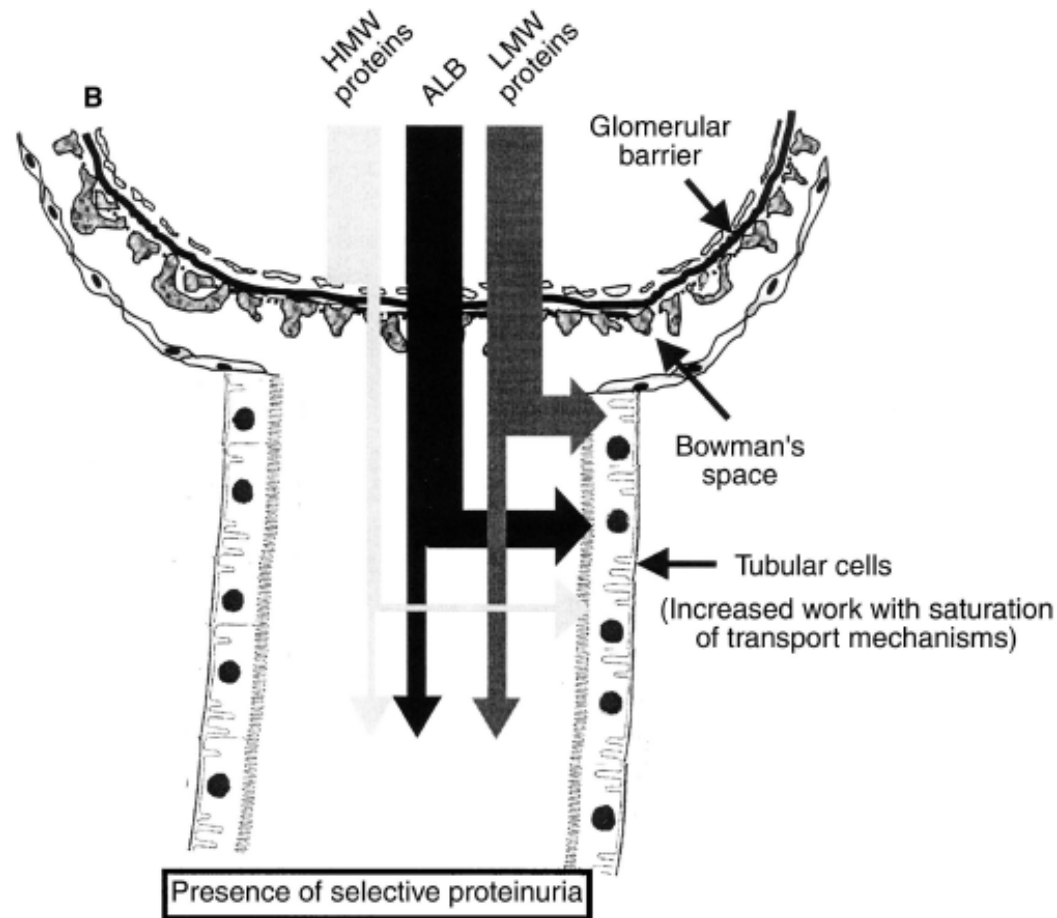
Reducen la síntesis del TGF- β , colágenos I y III

Reducen la hipertrofia celular inducida por la angiotensina II

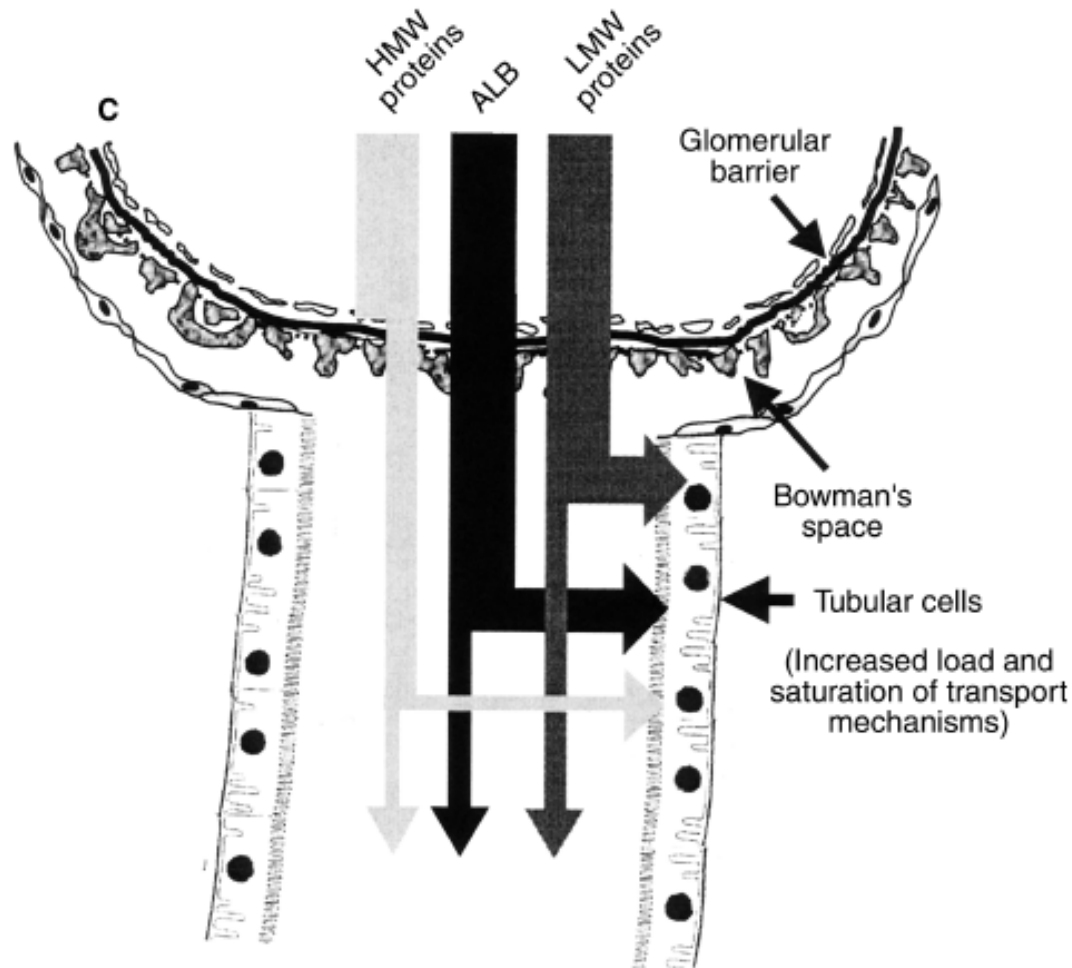




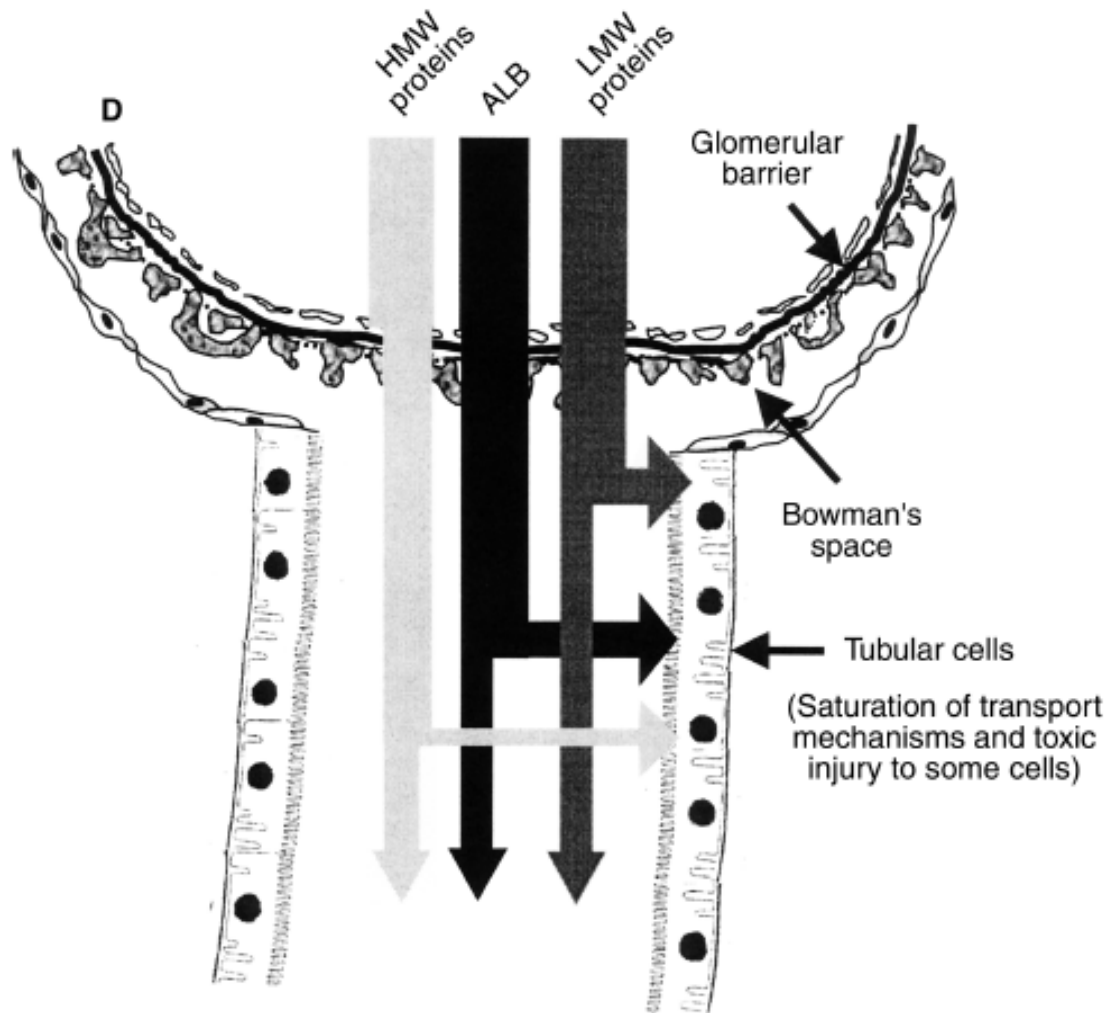
(A) In physiologic conditions, all LMW proteins and a fraction of albumin cross the glomerular barrier and are completely reabsorbed by the tubular cells.



The alteration of the permeability of the glomerular barrier is moderate, involving mainly a loss of restriction to passage of negatively charged proteins (especially albumin); albumin and a small fraction of HMW proteins reach the tubular lumen and saturate the reabsorptive capacity of tubular cells, inducing the loss in the urines of a fraction of LMW proteins and albumin, together with a very small fraction of HMW proteins (selective proteinuria).



A more severe damage progressively increases size permeability of the glomerular barrier, and, due to the saturation of the reabsorptive mechanisms of tubular cells, a greater percentage of HMW proteins is excreted in the urine (nonselective proteinuria).



Permeability of the glomerular barrier is further increased, and the massive and protracted reabsorptive load of the tubular cells induces toxic lesions of these cells and reduces their reabsorptive capacity; excretion with the urines of all three classes of proteins and, in particular, of LMW and HMW proteins, is increased, and represents a valid marker of the severity of the glomerular and tubular damage.

CONCLUSIONES

DOS MECANISMOS DE PROTEINURIA EN LAS GLOMERULONEFRITIS:

AUMENTO EN LA PERMEABILIDAD TANTO DE TAMAÑO COMO DE CARGA A NIVEL DE LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR.

PASAJE CONSECUENTE TRANSGLOMERULAR DE ALBÚMINA Y DE PROTEÍNAS DE ALTO PESO QUE NORMALMENTE NO PASAN.

ALTERACIÓN EN LA REABSORCIÓN PROTEICA A NIVEL TUBULAR, SOBRE TODO DE LAS DE BAJO PESO MOLECULAR, POR COMPETITIVIDAD EPITELIAL Y POR TOXICIDAD TUBULAR CON DAÑO FUNCIONAL.

LA CANTIDAD Y EL PESO Y RADIO DE LAS PROTEÍNAS QUE LLEGAN A LA LUZ TUBULAR AUMENTAN PROGRESIVAMENTE A MEDIDA QUE LA INJURIA SE CRONIFICA, Y DENOTAN LA DISRUPCIÓN ESTRUCTURAL DEL GLOMÉRULO, ALTERANDO LA SELECTIVIDAD DE LAS PROTEÍNAS FILTRADAS.

EN LOS CASOS MENOS SEVEROS CON PROTEINURIA SELECTIVA , LA ALBÚMINA (PM 69 KDa, RADIO 36 A), ES LA PROTEÍNA PREVALENTE.

A MEDIDA QUE LA LESIÓN GLOMERULAR AVANZA, PROTEÍNAS MÁS PESADAS CRUZAN LA BARRERA, Y LA CANTIDAD DE IgG (PM 150 KDa, RADIO 55 A) EN LA LUZ TUBULAR AUMENTA.

EN CASOS MUY SEVEROS, PROTEÍNAS COMO LA α -MACROGLOBULINA (PM 720 KDa, RADIO 90 A) Y LA IgM (PM 900 Kd, RADIO 120 A), LLEGAN A LA LUZ TUBULAR

DE ESTA FORMA, EL IS DE LA PROTEINURIA BASADO EN LA EXCRECIÓN FRACCIONAL DE IgM O DE IgG PUEDE SER UN MEJOR MARCADOR DE SEVERIDAD DE DAÑO GLOMERULAR QUE LA PROTEINURIA EN GENERAL.

EN LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA, EN LA FSGS Y EN GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVAS, LA EXCRECIÓN URINARIA DE IgG O IgM, **PERO NO LA PROTEINURIA,** SON MEJORES PREDICTORES DE REMISIÓN Y DE PROGRESIÓN A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SE CORRELACIONA CON LAS LESIONES HISTOLÓGICAS, SOBRE TODO EL DAÑO TÚBULOINTERSTICIAL.

EL AUMENTO EN LA PRESENCIA DE PROTEÍNAS DE BAJO PESO MOLECULAR, COMO LA α -1 MICROGLOBULINA (PM 31 kD) O β -2 MICROGLOBULINA (PM 11.8 kD) EN LA ORINA, SON MEJORES MARCADORES DE DAÑO TÚBULOINTERSTICIAL QUE LA PROTEINURIA EN GENERAL.

LA IgG URINARIA SE ASOCIA MÁS A DAÑO GLOMERULAR, Y LA α -1 MICROGLOBULINA A DAÑO TÚBULOINTERSTICIAL

CANTIDAD Y CALIDAD DE LA PROTEINURIA PREDICE EL CURSO CLÍNICO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

El grado de proteinuria, junto con el daño túbulointersticial, son los predictores más fuertes de progresión a la enfermedad renal crónica.

IS > 0.20 proteinuria no selectiva: FSGS

IS > 0.11 < 0.20 proteinuria moderadamente selectiva: MN, FSGS

IS < 0.10 proteinuria selectiva: CM

Si bien los valores totales de proteinurias pueden ser similares en estas patologías, se observan diferentes evoluciones clínicas en la progresión a la insuficiencia renal crónica por el tipo de proteína excretada.

En pacientes con un IS bajo empleando IgM, el número de obleas y de fibrosis intersticial fue más bajo.

Esto no sucede si se emplea albúmina en muchas situaciones, por lo que la IgM podría ser un mejor predictor de daño y progresión que la albúmina.

Algo similar ocurre con la IgG.

SELECTIVIDAD DE LA CARGA ELÉCTRICA GLOMERULAR

Para explicar el bajo coeficiente de filtración glomerular de la albúmina en relación a otras proteínas, se creía que los sitios aniónicos del glomérulo repelían electrostáticamente tales cargas negativas de moléculas móviles como la albúmina. La noción posterior de que la selectividad de la carga eléctrica pueda darse en el caso de la albúmina, que tiene una carga neta de 12 a 18 (dependiendo de la especie), es muy simplista.

La albúmina humana tiene aproximadamente 185 iones cargados/molécula. Tiene forma de corazón de 80 Å de largo y 60 Å de profundidad con 3 dominios homólogos.

Las cargas positivas están en azul y las negativas en rojo, y presenta una distribución compleja, por lo que puede exponer según la situación mayoritariamente cargas positivas o negativas.

Manejo renal tubular de una carga anormal filtrada de proteínas

En situaciones normales, las proteínas de alto peso molecular son imposibilitadas a pasar a la luz tubular por la impermeabilidad de la barrera glomerular.

Más controvertido es el caso de la albúmina.

Parte de la albúmina cruza la barrera y llega al espacio de Bowman, con una concentración de 1 mg/dL.

Sin embargo, estudios recientes sugieren que la filtración de albúmina es sólo en parte restringida por carga y que su concentración luminal es mucho más elevada.

Finalmente, el pasaje de proteínas con peso menor a 40 kD y radio menor a 30 Å, llamadas de bajo peso molecular, pasan libremente en condiciones fisiológicas.

Una correlación entre el IS y las lesiones histológicas demostraron que la extensión del daño túbulointersticial en los pacientes con proteinurias altamente o moderadamente selectivas eran significativamente menos severas que en aquéllas con proteinurias no selectivas, mientras que la esclerosis glomerular no se asoció significativamente con el IS.

Si se utiliza el clearance de IgM en lugar de la IgG como numerador, y a la albúmina en lugar de la transferrina como denominador, los resultados pueden amplificarse y revelar al profundizar los índices una disrupción más severa de la membrana basal glomerular.

Table 1. Predictive value of some qualitative markers of proteinuria for clinical remission in primary chronic glomerulonephritides

Reference (No.)	Glomerular diseases	No. of patients	Markers of proteinuria tested	Predictive value for clinical remission
Mallick et al, 1983 (130)	MN	40	IgG/transferrin selectivity index (< vs. ≥ 0.19)	Yes
Bazzi et al, 2000 (132)	MCN, MN, FSGS	60	IgG/transferrin selectivity index (≤ 0.10 ; $\geq 0.11 \leq 0.20$; ≥ 0.21)	Yes
			Proteinuria (g/24 hours)	No
Bazzi et al, 2001 (135)	MN	38	IgG excretion (mg/g urine creatinine)	Yes
			α_1 -microglobulin excretion (mg/g urine creatinine)	Yes
			Proteinuria (g/24 hours)	No
Bazzi et al, 2002 (136)	FSGS	29	Fractional excretion of IgG	Yes
			Fractional excretion of α_1 -microglobulin	Yes
			Proteinuria (g/24 hours)	No

Abbreviations are: MN, membranous nephropathy; MCN, minimal-change nephropathy; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.

Table 2. Predictive value of some qualitative markers of proteinuria for progression to chronic renal failure in primary chronic glomerulonephritides

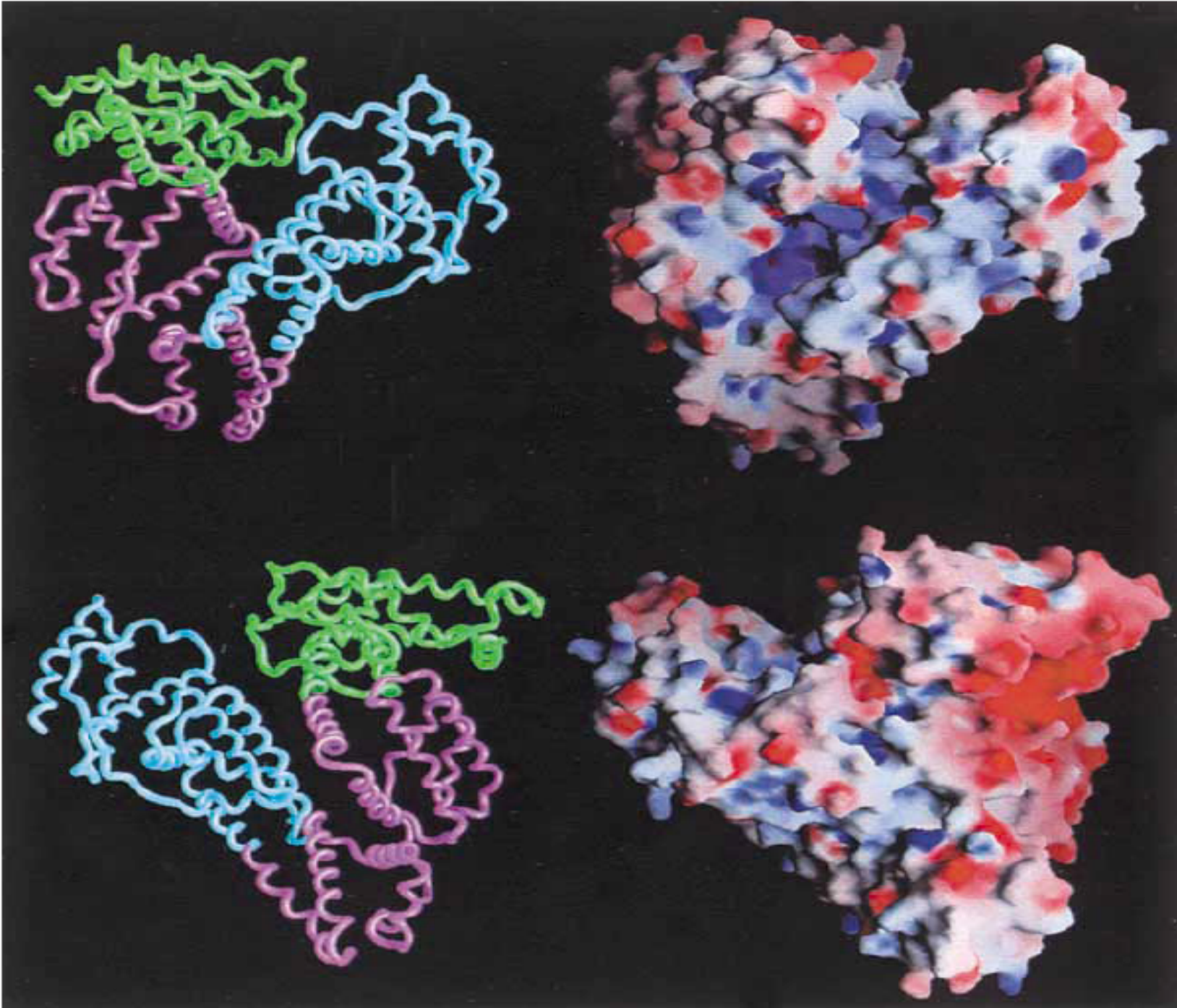
Reference (No.)	Glomerular diseases	No. of patients	Markers of proteinuria tested	Predictive value for progression to chronic renal failure
Bazzi et al, 2000 (132)	MCN, MN, FSGS	60	Selectivity index (IgG/transferrin) (≤ 0.10 ; $\geq 0.11 \leq 0.20$; ≥ 0.21)	Yes
Bakoush et al, 2001 (26)	MCN, MN, IgA nephropathy	84	Proteinuria (g/24 hours)	No
			Selectivity index (IgM/albumin)	Yes
			Albuminuria (albumin/creatinine index)	Yes
Woo et al, 1989 (131)	IgA nephropathy	98	Selectivity index (IgG/transferrin) (< 0.20 ; > 0.20)	Yes
Woo et al, 1991 (138)		60	LMW proteins at SDS-PAGE	Yes
Bazzi et al, 1997 (139)	MN, MPGN, FSGS	82	LMW proteins < 20 kD at SDS-PAGE	Yes
Reichert et al, 1997 (134)	MN	22	IgG excretion (mg/day)	Yes
			Proteinuria (g/24 hours)	No
			β_2 -microglobulin excretion (mg/day)	Yes
Reichert et al, 1995 (140)	MN	30	Proteinuria (g/24 hours)	No
Bazzi et al, 2001 (135)	MN	38	IgG excretion (mg/g urine creatinine)	Yes
			α_1 -microglobulin excretion (mg/urine creatinine)	Yes
			Proteinuria (g/24 hours)	No
Bazzi et al, 2002 (136)	FSGS	29	Fractional excretion of IgG	Yes
			Fractional excretion of α_1 -microglobulin	Yes
			Proteinuria (g/24 hours)	Yes

Abbreviations are: MN, membranous nephropathy; MCN, minimal-change nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; LMW, low-molecular-weight; SDS-PAGE, sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis.

Table 3. Correlations between some qualitative markers of proteinuria and severity of histological damage in primary chronic glomerulonephritides

Reference, year (No.)	Glomerular diseases	No. of patients	Markers of proteinuria tested	Glomerular damage	Tubular interstitial damage	Vascular damage
Bazzi et al, 2000 (132)	MCN, MN, FSGS	61	IgG/transferrin selectivity index (≤ 0.10 ; $\geq 0.11 \leq 0.20$; ≥ 0.21)	No	Yes	No
Bakoush et al, 2001 (133)	MCN, MN, FSGS	56	IgG/transferrin selectivity index (≤ 0.20 vs. > 0.20)	No	Yes	—
Bakoush et al, 2001 (26)	MN, IgA nephropathy	84	IgM/albumin selectivity index (≤ 0.002 vs. > 0.002)	Yes (Global sclerosis)	Yes	—
Nagy et al, 1987 (137)	IgA nephropathy	45	Albuminuria (albumin/creatinine index)	No	No	—
Woo et al, 1991 (138)	IgA nephropathy	60	LMW proteinuria at SDS-PAGE	—	Yes	—
Bazzi et al, 1997 (139)	MN, MPGN, FSGS	80	LMW proteins < 20 kD at SDS-PAGE	—	Yes	—
Bazzi et al, 2001 (135)	MN	48	IgG excretion (mg/g urine creatinine)	No	Yes	Yes
			α_1 -microglobulin excretion (mg/g urine creatinine)	Yes	Yes	Yes
			Proteinuria (g/24 hrs)	No	No	No
Bazzi et al, 2002 (136)	FSGS	30	Fractional excretion of IgG	Yes (% segmental sclerosis)	No	—
			Fractional excretion of α_1 -microglobulin	No	Yes	—

Abbreviations are: MN, membranous nephropathy; MCN, minimal-change nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; LMW, low-molecular weight; SDS-PAGE, sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis.



The charge selectivity concept also is unusual for another reason. There has been no direct experimental demonstration of electrostatic repulsion of albumin or other negatively charged protein by another negatively charged molecule. There has never been evidence in the physical or biophysical literature that such an interaction occurs under physiological conditions of neutral pH and physiological ionic strength. Many of the direct biophysical studies of albumin interaction with charged polysaccharides were performed in the 1960s and 1970s. These studies, summarized below, all experimentally showed that the interaction was one of excluded volume or size exclusion; no charge effect was apparent.

The charge selectivity concept has continued in renal and capillary physiology primarily because of observed differences in relative clearances of charge and uncharged transport probes. In most cases, these differences have been qualitatively interpreted as being caused by charge selectivity, then theories have been applied to estimate the effective charge in the glomerular capillary wall.

the degree of retardation for dextran sulfate of equivalent hydrodynamic size to albumin (radius, 36 Å) was not marked (glomerular sieving coefficient, 0.015)²⁰ considering its very high valence (Z60) compared with albumin.

Recent experimental studies of dextran sulfate clearances have questioned whether the glomerular charge effect associated with dextran sulfate is real. In all dextran sulfate studies performed, it was assumed that the molecule was excreted intact. This subsequently was shown to be incorrect because dextran sulfate that appears in the urine is almost completely desulfated.²³ All dextran sulfate results can be interpreted in terms of specific (compared with uncharged dextran) glomerular endothelial cell uptake of dextran sulfate by receptors associated with cell-surface heparan sulfate,²⁴ internalization and desulfation by lysosomal sulfatases, and then exocytosis of desulfated dextran sulfate that is then filtered.

Albumin Interaction With Charged Polysaccharides: Biophysical Studies

The lack of charge interaction between albumin and glomerular heparan sulfate is confirmed in other studies in which albumin interaction with glycosaminoglycans (heparan sulfate is a member of the glycosaminoglycan family) or extracellular matrices in noncapillary systems has been interpreted on the basis of nonelectrostatic excluded volume effects alone, and charge effects are negligible. Physicochemical studies designed to quantitate the nature of the direct interaction of albumin with highly charged glycosaminoglycans have shown that under physiological conditions, the interaction is governed only by size-exclusion effects. Charge effects were negligible.³⁹⁻⁴⁴

Albumin Distribution in Nonrenal Capillary Beds

Data listed in Table 1 show macromolecular exchange in the two major types of capillaries. Continuous capillaries are the most widely distributed type in mammalian tissues. They are generally viewed as more restrictive transport structures that contain pinocytotic vesicles, intercellular junctions, and transendothelial channels. Capillaries with fenestrated endothelia, characterized by frequent spaces or fenestrae between endothelial cells, usually are found in organs with functions that demand high rates of fluid exchange, such as the kidney and small intestine. It is evident that in both capillary types, albumin transport is not excessively restricted in relation to other proteins of similar size or dextrans. Interestingly, the latter show size selectivity similar to that observed for the glomerular capillary wall. This shows that albumin processing and its apparent markedly restricted transport in the glomerular-renal system (ie, conventional view) would be unique.

Table 1. Macromolecular Exchange Across Nonrenal Capillary Beds Determined by the Ratio of Concentration in Lymph Compared with Plasma

	Stokes Einstein Radius (Å)	c_l/c_p
Subcutaneous tissue ⁵⁵⁻⁶⁰ (continuous capillary)		
Dog		
γ-Globulin	30	0.39
Albumin	37	0.23-0.38
Transferrin	43	0.44
Haptoglobin	46	0.27
IgG	56	0.17-0.28
Dextran	21.5	0.4 (0.97)
	23.3	0.56 (0.92)
	30	0.47 (0.55)
	32	0.21 (0.42)
	49	0.08
	61.5	0.1
Rabbit		
Albumin	37	0.36
FITC-dextran	26.4	0.56 (0.76)
	31.5	0.36 (0.42)
	43	0.16 (0.02)
	56	0.11
	85	0.12
Mammalian gastrointestinal organs ⁶¹⁻⁶⁴ (fenestrated capillary)		
Dog small intestine		
Albumin	37	0.51-0.74
Orosomucoid	40	0.79
Transferrin	43	0.79
IgG	56	0.56
Dextran	45,000	0.22 (0.06)
	55,000	0.13
	65,000	0.10

NOTE. Numbers in parentheses correspond to dextran fractional clearances across the glomerular capillary wall.²¹

Abbreviations: c_l , concentration in lymph; c_p , concentration in plasma; FITC, fluorescein isothiocyanate.

EVIDENCE FOR A HIGH-CAPACITY TRANSCELLULAR PATHWAY FOR FILTERED ALBUMIN DISTAL TO THE BASEMENT MEMBRANE

Existence of the retrieval pathway came from studies using cell poisons to inhibit the uptake of filtered albumin. Under these circumstances, using the isolated perfused kidney technology, it was found that the glomerular sieving coefficient for albumin was similar to that obtained for dextran and Ficoll.¹¹ Inhibitors did not change glomerular permselectivity or cause peritubular back leak into the urinary space.^{11,33} We concluded that there normally must be a high flux of albumin across the glomerular capillary wall because of size selectivity, and this albumin is retrieved by cells distal to the glomerular basement membrane and returned to the blood supply (Fig 4).

The direct demonstration of glomerular filtered albumin returning to the renal vein has been made through the introduction of a small pulse of radioactive [^3H]albumin into the renal artery in vivo, followed by examination of the radioactive profile from the renal vein effluent.⁸⁰ It is viewed that the filtered portion of [^3H]albumin in the pulse will be taken up by the tubular pathway, which will return the albumin to the blood supply undegraded. This recycled albumin appeared as a second peak(s) in renal vein output after the initial bolus.

Overall, the albumin retrieval pathway in humans is predicted to process 400 to 500 g/d of albumin.

In summary, the two major processing pathways for filtered albumin are the retrieval pathway and degradation pathway. The small amount of albumin not taken up by the retrieval pathway is destined for excretion through the degradation pathway. We speculate that there may be appropriate teleological reasons for this mechanism. The evolution of a high-capacity flow filter may require some leakage of albumin, with an accompanying postmembrane retrieval mechanism. Protein that is not retrieved is degraded before excretion to minimize toxicity effects of the protein and its associated ligands.

RECEPTORS INVOLVED IN THE UPTAKE OF PROTEINS FROM GLOMERULAR ULTRAFILTRATE

The identification of renal protein receptors has come indirectly. Two major receptors have been identified in the uptake of proteins from glomerular ultrafiltrate. Megalin is a low-affinity albumin-binding receptor with broad specificity for other proteins and has the ability to bifurcate traffic to lysosomes, as well as direct transcytosis to the basolateral side of proximal tubule cells.

Cubilin is a relatively higher affinity albumin binding albuminbinding receptor, again with broad specificity for proteins, identified particularly with ligands that are ultimately trafficked to lysosomes.

Megalin was first identified as a 330-kd glycoprotein (gp330), the major antigenic determinant in Heymann's nephritis.⁹⁶ It later was found to have a native molecular weight of 600 kd⁹⁷ and was renamed megalin because of its large size. Composed of a number of subunits, megalin is a member of the low-density lipoprotein receptor family⁹⁸ and is highly expressed in the renal proximal tubule, as well as the parathyroid⁹⁹ visceral yolk sac, ileum, and placenta.¹⁰⁰ Megalin has affinity for a number of proteins, ranging from such low-molecular-weight proteins as lysozyme,¹⁰¹ 2-microglobulin,¹⁰¹ and vitamin-binding proteins,¹⁰²⁻¹⁰⁴ as well as various hormones, enzymes, receptor-associated proteins,¹⁰⁵ and albumin.¹⁰⁶ After binding, ligands are trafficked to lysosomes for degradation or endocytic vesicles for transcytosis.¹⁰⁷ Megalin has been localized to large endosomes, dense apical tubules, and, to a lesser extent, lysosomes.¹⁰⁸ Receptor recycling back to the apical membrane occurs with the aid of receptor-associated proteins after ligand targeting.

Cubilin is a 460-kd glycoprotein (analogous to gp280), first described for its role in the uptake of intrinsic factor-bound vitamin B12 in the ileum.
110,111 Cubilin is highly expressed in the renal proximal tubule and ileum, as well as the visceral yolk sac and placenta

Although cubilin lacks a transmembrane domain, its Ca-dependent binding to megalin allows for its expression on the proximal tubule lumen.¹¹³ Cubilin thus acts in concert with megalin, the transmembrane domain of which is believed to govern cubilin's endocytosis and trafficking after ligand binding. Cubilin has affinity for a wide array of ligands, including apolipoprotein A-1, immunoglobulin light chains, transferrin, and albumin

*Proposed Function of Megalin and Cubilin and
Their Role in the Proximal Tubule*

High expression on the proximal tubule apical membrane and the ability of both megalin and cubilin to bind to a large array of ligands suggest they have a role in protein uptake from glomerular ultrafiltrate; they previously have been termed scavenger receptors. The role of megalin and cubilin in the uptake and lysosomal targeting of such carrier molecules as transferrin, albumin, and vitamin carrier molecules is well documented, although the physiological importance of this remains speculative. Studies have suggested a toxicity effect of proteins, in particular, albumin,¹¹⁶ and suggest the megalin and/or cubilin role to be associated with the prevention of toxicity by the uptake and/or degradation of these proteins.

Megalin/Cubilin and Albumin Uptake

The retrieval pathway is proposed to be a low-affinity high-capacity pathway required to rapidly handle large amounts of albumin.⁸⁰ The degradation pathway is proposed to be a high-affinity low-capacity pathway transporting relatively lower concentrations of albumin to lysosomes.

megalin has been described as a low-affinity albumin-binding receptor

Cubilin, a high-affinity low-capacity receptor for albumin, is a possible candidate for the degradation pathway for albumin.

DISCUSSION CONCERNING CONTROVERSIAL ISSUES

Nephrotic syndrome generally is defined as proteinuria at protein levels greater than 3.5 g/d and usually considered to result from glomerular disease. Proteinuria at protein levels greater than 30 mg/d includes the continuum of microalbuminuria to macroalbuminuria and is observed from exercise and hyperlipidemia to diabetic nephropathy, preeclampsia, orthostasis, and tubular causes. Normal protein excretion now is recognized to involve the excretion of 1,300 mg/d of albumin-derived fragments in combination with less than 25 mg/d of intact albumin¹ and overall protein excretion of approximately 2,000 mg/d.⁵ It is apparent that inhibition of the degradation pathway alone by some metabolic process could yield these nonnephrotic levels of albuminuria and/or proteinuria when measured by assays that detect intact protein. That is, albuminuria is promoted by metabolic events or signals to affect lysosomal function and/or trafficking, rather than changes in glomerular permeability. Nephrotic proteinuria could be accounted for partly by inhibition of the albumin retrieval pathway, which is predicted to process 400 to 500 g/d of albumin.

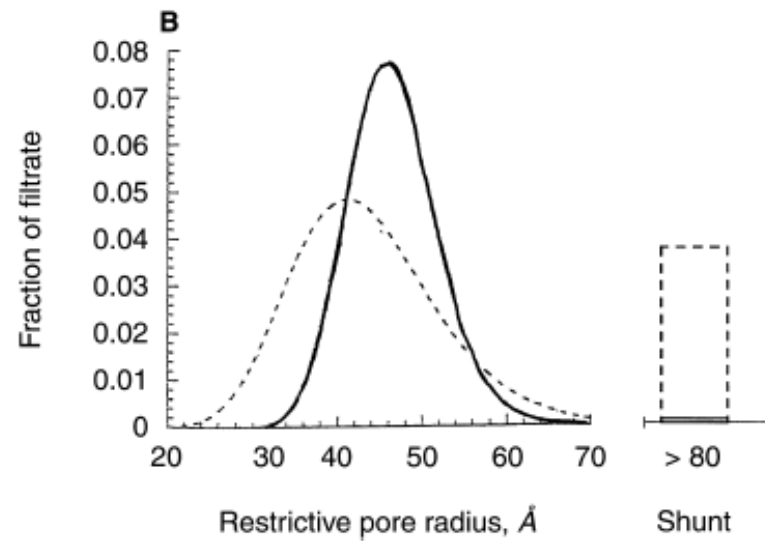
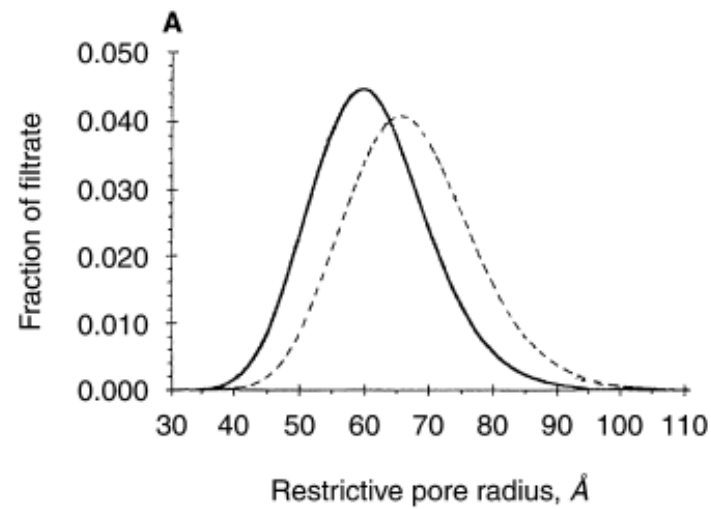


Fig. 1. Glomerular pore size distribution in normal individuals (solid curves) and in nephrotic patients (dashed curves), according to the two most accepted theoretical models. (A) The membrane is perforated by a single population of cylindrical restrictive pores that have a continuous log-normal distribution of radii (heteroporous model). (B) The membrane is perforated by a lower distribution of restrictive pores with a log-normal distribution of radii and a parallel upper distribution of nonrestrictive dimensionless shunt-like pores (bimodal heteroporous + shunt model).