

# Le facteur de perméabilité glomérulaire

B. Birmelé<sup>1</sup>, E. Girardin<sup>2</sup> et H. Nivet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de néphrologie et immunologie clinique, CHRU Bretonneau, Tours;

<sup>2</sup>Hôpital des Enfants, Hôpital cantonal universitaire, Genève

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la protéinurie dans le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) restent mal connus. La notion de facteur de perméabilité glomérulaire favorisant le passage de l'albumine à travers la paroi capillaire glomérulaire repose sur des observations cliniques et expérimentales. L'existence de ce facteur est admise dans le SNI cortico-sensible de l'enfant. Mais il n'existe probablement pas de facteur de perméabilité glomérulaire dans toutes les formes de SNI, en particulier dans certaines formes de SNI avec glomérulosclérose segmentaire et focale. A ce jour ce facteur n'a pas pu être isolé et il persiste de nombreuses inconnues quant à son origine, ses caractéristiques physico-chimiques et son mode d'action.

## ■ Les éléments en faveur de l'existence d'un facteur de perméabilité glomérulaire

### ● Arguments cliniques

Plusieurs études ont montré qu'un facteur circulant plasmatique a un rôle physiopathologique dans le SNI: la protéinurie transitoire chez des nouveau-nés de mère ayant un SNI,<sup>1</sup> l'absence de SNI chez deux receveurs de reins prélevés chez un donneur ayant un SNI,<sup>2</sup> la récurrence du SNI après transplantation,<sup>3,4</sup> la rémission chez des patients transplantés après immuno-adsorption de leur plasma sur une colonne de protéine A sépharose ou sur une colonne d'affinité adsorbant les immunoglobulines.<sup>5,6,7</sup>

### ● Modèles animaux

Des modèles animaux ont confirmé l'existence d'un facteur de perméabilité glomérulaire: une protéinurie peut être induite chez le rat après injection de sérum de patients ayant un SNI<sup>8,9</sup> ou après injection de l'éluat de matériel fixé à la protéine A après adsorption de plasma de patients.<sup>5</sup> Enfin l'injection de fractions purifiées de plasma de patients ayant une glomérulosclérose segmentaire et focale induit une protéinurie chez le rat.<sup>10</sup> Cependant peu de travaux récents utilisent ces modèles animaux pour progresser dans les connaissances des mécanismes physiopathologiques du SNI, en particulier pour un manque de reproductibilité.

### ● Modèles in vitro

Des modèles ont été développés pour essayer d'isoler et de préciser les caractéristiques de ce facteur. Dans un modèle in

vitro d'étude de perméabilité de glomérules isolés, la perméabilité à l'albumine augmente lorsque les glomérules sont incubés avec du plasma de patients ayant une glomérulosclérose segmentaire et focale.<sup>11,12</sup> La perméabilité à des dextrans neutres ou des dextrans sulfates augmente également dans ces conditions.<sup>13</sup>

Tous ces travaux mettent en évidence qu'une ou plusieurs molécule(s) présente(s) dans le plasma des patients peu(vent) induire une albuminurie. Afin de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques du SNI nous avons développé un modèle in vitro pour étudier les héparanes sulfates (HS) de cellules mésangiales et épithéliales glomérulaires, lorsque ces cellules sont incubées avec du plasma d'enfants ayant un SNI. Les HS sont des sucres ancrés dans les membranes plasmatiques des podocytes et des cellules mésangiales. Ils font partie de la membrane basale glomérulaire. Les HS ont un rôle dans la perméabilité glomérulaire et lorsqu'ils sont neutralisés par des anticorps, une protéinurie apparaît chez l'animal.<sup>14,15</sup> Or ces HS sont diminués sur des coupes histologiques de patients ayant un SNI.<sup>16</sup> Nous avons ainsi montré que le plasma d'enfants ayant un SNI diminuait la synthèse d'HS de cellules glomérulaires en comparaison avec du plasma contrôle. Le plasma de ces mêmes enfants en rémission de leur maladie et les plasma de patients ayant un syndrome néphrotique lié à une autre glomérulopathie (extramembraneuse, à IgA, membrano-proliférative) ne modifient pas les HS de cellules glomérulaires en comparaison avec du plasma contrôle.<sup>17</sup> Un facteur plasmatique présent dans le plasma d'enfants ayant un SNI peut donc induire une diminution de la synthèse des HS et par cette voie favoriser l'albuminurie.

Ces modèles in vivo et in vitro mettent en évidence un effet du plasma de patients sur l'apparition d'une protéinurie chez l'animal, sur des glomérules ou sur des cellules glomérulaires, en comparaison avec du plasma de contrôles. Cependant ce ne sont que des modèles qui restent limités et ne permettent pas de conclure sur ce qui se passe réellement chez le patient ayant un SNI. Des études de cellules de patients, en particulier de la synthèse protéique (par exemple par l'analyse du mRNA) par des cellules glomérulaires ou des lymphocytes permettront probablement de faire des progrès concernant ce facteur et les mécanismes physiopathologiques du SNI.

### ● Ce facteur n'existe pas dans tous les SNI

Le facteur de perméabilité glomérulaire peut induire une protéinurie dans le SNI typique de l'enfant, avec des lésions glomérulaires minimales à l'histologie, sensible à la corticothérapie et d'évolution favorable. Ceci est aussi le cas dans certains SNI avec une glomérulosclérose segmentaire et focale à l'histologie, évoluant vers l'insuffisance rénale, et pouvant récidiver après la

transplantation. Cependant la recherche de ce facteur avant transplantation (en utilisant un modèle *in vitro*) ne permet pas de prédire le risque de récurrence de la maladie après transplantation.<sup>12</sup> Enfin d'autres mécanismes physiopathologiques ont été décrits dans le SNI avec une glomérulosclérose segmentaire et focale, d'évolution défavorable, ne récidivant pas après transplantation. Dans le syndrome néphrotique idiopathique familial récessif autosomique, des mutations pour le gène codant pour la podocine ont été décrites, pouvant être responsables du syndrome néphrotique.<sup>18</sup> Dans le syndrome néphrotique finlandais, la néphrine est modifiée et mise en cause.<sup>19</sup> Il est probable que d'autres molécules podocytaires pourraient être modifiées dans des SNI, cortico-résistants, ne récidivant pas après transplantation, en particulier dans les formes familiales.

## ■ Caractéristiques physico-chimiques du facteur de perméabilité glomérulaire

Même s'il existe une certitude quant à l'existence d'un facteur de perméabilité glomérulaire, peu d'éléments permettant de le caractériser sur le plan physico-chimique ont été décrits. Le poids moléculaire se situerait entre 30 000 et 100 000 daltons.<sup>5,10, 11,20</sup> Il s'agit d'une protéine sensible à la pepsine.<sup>20</sup> Cette molécule se fixe à la protéine A et à une colonne adsorbant les immunoglobulines: il pourrait s'agir soit d'une immunoglobuline, soit d'une molécule liée à une immunoglobuline.<sup>5,6</sup> Une hypothèse a consisté en l'existence d'un facteur cationique neutralisant les charges anioniques glomérulaires.<sup>21,22</sup> Malgré de nombreuses études, ce facteur n'a pas encore pu être isolé et identifié.

Plusieurs molécules synthétisées par les lymphocytes ont été incriminées comme pouvant être ce facteur circulant. Le facteur de perméabilité vasculaire identique au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire sécrété par les lymphocytes de patients en poussée de leur maladie a été suspecté.<sup>23, 24, 25, 26, 27</sup>

Une molécule appelée « soluble immune response suppressor » a été retrouvée dans les urines de patients ayant un SNI. Ce facteur est produit par les lymphocytes T suppresseurs de patients en poussée et par des lymphocytes normaux incubés avec du plasma de patients en poussée. C'est une lymphokine qui supprime la production d'anticorps. Elle disparaît rapidement après la mise en route d'une corticothérapie. Son poids moléculaire se situe entre 13 000 et 18 000 daltons.<sup>28, 29, 30, 31, 32</sup>

Enfin de nombreuses cytokines semblent modifiées chez ces patients et pourraient donc être impliquées bien que les résultats de ces travaux soient souvent contradictoires.

## ■ Origine du facteur de perméabilité glomérulaire

### ● Les lymphocytes

Le facteur de perméabilité glomérulaire peut être sécrété par les lymphocytes: dans le SNI un dysfonctionnement lymphocytaire a été décrit dès 1974 par Shalhoub en raison de l'efficacité des traitements par stéroïdes et immunosuppresseurs ainsi que des rémissions induites par des infections virales.<sup>33</sup> L'association entre SNI et thymome ou maladie de Hodgkin<sup>33,34,35,36</sup> et avec des

phénomènes allergiques<sup>37,38</sup> confirme cette hypothèse. De nombreux travaux ont rapporté des anomalies de numération et de fonction des lymphocytes. Des modifications des sous-populations ont été décrites par plusieurs auteurs<sup>39,40,41,42,43</sup> en particulier une diminution des cellules CD4<sup>+</sup> par rapport aux cellules CD8<sup>+</sup>, ainsi qu'une modification de l'équilibre Th1 et Th2,<sup>42</sup> mais non confirmées dans d'autres études.<sup>44</sup> De plus, la réponse proliférative de lymphocytes de patients diminue en réponse à des cellules allogéniques ou à la PHA.<sup>45,46,47</sup> L'immunité à médiation humorale est également atteinte avec une diminution des IgG plasmatiques<sup>37,48</sup> conséquence de modifications du switch IgM-IgG.<sup>49</sup> Finalement l'efficacité de médicaments immunosuppresseurs comme les corticoïdes ou la ciclosporine A<sup>50, 51,52, 53,54</sup> pour induire une rémission du syndrome néphrotique, démontre que des modifications du système immunitaire contribuent à la physiopathologie du SNI.

Des modèles d'étude *in vivo* confirment que les lymphocytes peuvent synthétiser un facteur de perméabilité glomérulaire: une protéinurie est induite chez le rat après injection de surnageants de cellules mononucléées de patients<sup>55,56</sup> ou d'un hybride issu de lymphocytes T d'un patient.<sup>57</sup> De plus l'injection de lymphocytes de patients à des rats induit une augmentation de la perméabilité glomérulaire à de la ferritine anionique.<sup>58</sup>

Dans notre modèle d'étude des HS de cellules glomérulaires *in vitro*, nous avons montré que des surnageants de cellules mononucléées activées d'enfants ayant un SNI induisaient une diminution de la synthèse des HS. Lorsque les cellules mononucléées sont étudiées séparément, la diminution des HS est induite par les lymphocytes de patients ayant un SNI, les monocytes ne modifient pas les HS glomérulaires. Ceci est en faveur d'un rôle essentiel des lymphocytes dans la synthèse et la sécrétion du facteur de perméabilité glomérulaire.<sup>59</sup>

### ● Une origine non lymphocytaire?

Nous nous sommes posés la question de savoir si les lymphocytes sont la seule source de ce facteur de perméabilité glomérulaire. Ainsi nous avons montré que lorsque des cellules épithéliales glomérulaires sont en coculture avec des lymphocytes de contrôles incubés avec du plasma de patients pendant 48 heures, les HS étaient diminués en comparaison avec des lymphocytes de contrôles incubés avec du plasma contrôle pendant 48 heures (données personnelles non publiées). Cet effet est observé avec 57% des plasmas étudiés. Ceci est concordant avec d'autres travaux qui ont montré que des plasmas de patients ayant un SNI pouvaient induire des modifications sur des lymphocytes contrôles. En effet le plasma de patients induit sur des lymphocytes contrôles une réponse mitogénique anormale à la PHA dans 50 à 70% des cas.<sup>46,47</sup> Donc les lymphocytes de patients ayant un SNI peuvent synthétiser un ou plusieurs facteurs dans le plasma capables de modifier les HS de cellules glomérulaires. Mais il existe également dans le plasma de certains patients des facteurs pouvant induire des modifications sur des lymphocytes contrôles, de sorte que ces lymphocytes contrôles acquièrent une action analogue sur les HS que les lymphocytes de patients. Il peut donc s'agir soit d'un facteur autocrine, soit d'un facteur ayant une autre origine dans l'organisme. Une origine non lymphocytaire pourrait expliquer que des récurrences de syndrome néphrotique peuvent être observées après transplantation rénale malgré un traitement par anti-thymoglobulines.

## ■ Mode d'action du facteur de perméabilité glomérulaire

Dans la mesure où les caractéristiques physico-chimiques du facteur de perméabilité glomérulaire ne sont pas connues, son mode d'action reste difficile à déterminer. La difficulté rencontrée pour le mettre en évidence pourrait faire penser que son mode d'action est complexe, faisant peut-être interagir différents facteurs à différents niveaux.

Nous avons montré dans notre modèle que l'effet du plasma de patients sur les HS glomérulaires passait par la voie de l'AMP cyclique.<sup>60</sup>

La cellule cible de ce facteur pourrait être le podocyte puisque dans le SNI, la structure des podocytes change: ils s'affaissent, donnant l'impression de fusion des pédicelles avec une disparition des diaphragmes en fente, et l'apparition de jonctions serrées.<sup>61</sup> Certaines molécules sont modifiées comme la podocalyxine,<sup>61</sup> GLEPP-1,<sup>62</sup> la néphrine,<sup>63</sup> les dystroglycanes<sup>64</sup> et les charges négatives, en particulier les HS.<sup>16</sup> Dans des modèles animaux des modifications du cytosquelette des podocytes,<sup>65</sup> de la podoplanine,<sup>66,67</sup> de l'eitrine,<sup>68</sup> de la « CD2-associated protéine » exprimée sur les podocytes<sup>69</sup> induisent une protéinurie.

Toutes ces molécules des diaphragmes en fente, de la membrane plasmatique, du cytosquelette sont en équilibre afin de maintenir la structure du podocyte et ses fonctions de filtration et de sélectivité. Lorsque cet équilibre est rompu, les podocytes s'affaissent et la fonction du podocyte est modifiée, en particulier la perméabilité à l'albumine. La diminution de la synthèse des HS dans le SNI participe à ces phénomènes, mais nous n'avons pas d'argument actuellement pour savoir si elle est la cause initiale ou un phénomène accompagnant d'autres modifications.

## ■ Conclusion

Un facteur de perméabilité glomérulaire est responsable de la protéinurie dans les SNI avec lésions glomérulaires minimales en histologie et cortico-sensibles, ainsi que dans certaines formes avec glomérulosclérose segmentaire et focale, d'évolution défavorable et pouvant récidiver après transplantation. Ce facteur n'a pas encore pu être isolé, sa structure n'est pas connue et son mécanisme d'action est probablement complexe. Une des cellules cibles pourrait être le podocyte, ce facteur pourrait induire des modifications de certaines molécules podocytaires, induisant un affaissement de la cellule et l'apparition de l'albuminurie.

### Adresse de correspondance :

Dr Béatrice Birmelé  
Service de néphrologie-immunologie clinique  
Hôpital Bretonneau  
2, Bd Tonnellé  
F-37044 Tours Cedex 1



## Références

1. Lagrue G, Branellec A, Niaudet P, Heslan JM, Guillot F, Lang P. Transmission d'un syndrome néphrotique à deux nouveau-nés. Regression spontanée. *Presse Med* 1991 ; 20 : 255-7.
2. Abdelrahman Ali A, Wilson E, Moorhead JF, Amlot P, Abdulla A, Fernando ON, Dorman A, Sweny P. Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidney in an abnormal environment? *Transplantation* 1994 ; 5 : 849-67.
3. Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, Simmons RL, Michael AF. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 1972 ; 2 : 343-8.
4. Cochat P, Kassir A, Colon S, Glastre C, Tourniaire B, Parchoux B, Martin X, David L. Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: Early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 50-4.
5. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, Hurault de Ligny B, Niaudet P, Charpentier B, Souillou JP. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 7-14.
6. Dantal J, Godfrin Y, Koll R, Perretto S, Naulet J, Bouhours JF, Souillou JP. Antihuman immunoglobulin affinity immunoabsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1709-15.
7. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Disappearance of proteinuria after immunoabsorption in a patient with focal glomerulosclerosis. *Lancet* 1990 ; 336 : 190.
8. Boulton Jones JM, Tulloch I, Dore B, McLay A. Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. *Clin Nephrol* 1983 ; 20 : 72-7.
9. Zimmermann SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984 ; 22 : 32-8.
10. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. « The FSGS factor »: Enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 552-61.
11. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 878-83.
12. Godfrin Y, Dantal J, Perretto S, Hristea D, Legendre C, Kreis H, Souillou JP. Study of the in vitro effect on glomerular albumin permselectivity of serum before and after renal transplantation in focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 1997 ; 64 : 1711-5.
13. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Regele H, Druml W, Derfler K, Mayer G. Plasma immunoabsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2013-6.
14. Kanwar YS, Linker A, Gist Farquhar M. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980 ; 86 : 688-93.
15. van den Born J, van den Heuvel LPWJ, Bakker MAH, Veerkamp JH, Assmann KJM, Berden JHM. A monoclonal antibody against GBM heparan sulfate induces an acute selective proteinuria in rats. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 115-23.
16. van den Born J, van den Heuvel LPWJ, Bakker MAH, Veerkamp JH, Assmann KJM, Weening JJ, Berden JHM. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 454-63.

17. Girardin EP, Birmelé B, Benador N, Neuhaus T, Hosseini G, van den Heuvel LPWJ, de Agostini A. Effect of plasma from patients with idiopathic nephrotic syndrome on proteoglycan synthesis by human and rat glomerular cells. *Ped Res* 1998; 43: 489-95.
18. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 349-54.
19. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-82.
20. Lagrue G, Branellec A, Blanc C, Xheneumont S, Beaudoux F, Sobel A, Weil B. A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemical properties. *Biomedicine* 1975; 23: 73-5.
21. Levin M, Gascoine P, Turner MW, Barratt TM. A highly cationic protein in plasma and urine of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989; 36: 867-77.
22. Levin M, Smith C, Walters MDS, Gascoine P, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome: A generalised disorder of membrane negative charge. *Lancet* 1985; 2: 239-42.
23. Lagrue G, Xheneumont A, Branellec A, Hirbec G, Weil B. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975; 23: 37-40.
24. Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT, Nakamura H. Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int* 1993; 44: 959-66.
25. Sobel AT, Branellec AI, Blanc CJ, Lagrue GA. Physicochemical characterization of a vascular permeability factor produced by Con A-stimulated human lymphocytes. *J Immunol* 1977; 119: 1230-4.
26. Heslan JM, Branellec A, Laurent J, Lagrue G. The vascular permeability factor is a T lymphocyte product. *Nephron* 1986; 42: 187-8.
27. Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa N, Suzuki S, Kuroume T. Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1985; 41: 157-60.
28. Schnaper HW. A regulatory system for soluble immune response suppressor production in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1990; 38: 151-9.
29. Schnaper WH, Aune TM. Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest* 1985; 76: 341-9.
30. Schnaper HW, Aune TM. Steroid-sensitive mechanism of soluble immune response suppressor production in steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1987; 79: 257-64.
31. Schnaper HW, Aune TM. Suppression of immune responses to sheep erythrocytes by the lymphokine soluble immune response suppressor (SIRS) in vivo. *J Immunol* 1986; 137: 863-7.
32. Schnaper HW, Pierce CW, Aune TM. Identification and initial characterization of concanavalin A- and Interferon-induced human suppressor factors: Evidence for a human equivalent of murine soluble immune response suppressor (SIRS). *J Immunol* 1984; 132: 2429-35.
33. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis. A disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-60.
34. Mc Donald P, Kalra PA, Coward RA. Thymoma and minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 357-9.
35. Stéphan JL, Deschênes G, Pêrel Y, Bader-Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O, Lamagnères JP. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: A report of five cases. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 239-42.
36. Schillinger F, Milcent T, Wolf C, Gulino R, Montagnac R. Syndrome néphrotique révélant un thymome malin. *Presse Med* 1998; 27: 60-3.
37. Schnaper HW. The immune system in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 101-10.
38. Lagrue G, Laurent J. Allergy and lipoid nephrosis. *Adv Nephrol* 1983; 12: 151-75.
39. Kobayashi K, Yoshikawa N, Nakamura H. T-cell subpopulations in childhood nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1994; 41: 253-8.
40. Fiser RT, Arnold WC, Charlton RK, Steele RW, Childress SH, Shirkey B. T-lymphocyte subsets in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 40: 913-6.
41. Topaloglu R, Saatçi Ü, Arıkan M, Canpınar H, Bakkaloglu A, Kansu E. T-cell subsets, interleukin-2 receptor expression and production of interleukin-2 minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 649-52.
42. Daniel V, Trautmann Y, Konrad M, Nayir A, Schärer K. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47: 289-97.
43. Frank C, Herrmann M, Fernandez S, Dirnecker D, Boswald M, Kolowos W, Ruder H, Haas JP. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57: 510-7.
44. Cagnoli L, Tabacchi P, Pasquali S, Cenei M, Sasdelli M, Zucchelli P. T cell subset alterations in idiopathic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1982; 50: 70-6.
45. Moorthy AV, Zimmermann SW, Burkholder PM. Inhibition of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1976; 1: 1160-2.
46. Sasdelli M, Rovinetti C, Cagnoli L, Beltrandi E, Barboni F, Zucchelli P. Lymphocyte subpopulations in minimal-change nephropathy. *Nephron* 1980; 25: 72-6.
47. Thomson NM, Kraft N. Normal human serum also contains the lymphotoxin found in minimal change nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 1186-93.
48. Herrod G, Stapleton FB, Trouy RL, Roy S. Evaluation of T lymphocyte subpopulations in children with nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1983; 52: 581-5.
49. Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, Hoffsten P, Robson AM. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1975; 293: 8-12.
50. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporin-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 1987; 111: 1056-62.
51. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporin A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33: 729-34.
52. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, Bunchman TE. Long-term cyclosporin therapy for pediatric nephrotic syndrome: A clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-9.
53. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P and the collaborative group of the Société de Néphrologie. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-56.
54. Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamine-Meyrier MC. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *BMJ* 1986; 292: 789-92.
55. Maruyama K, Tomizawa S, Shimabukuro N, Fukuda T, Johshita T, Kuroume T. Effect of supernatants derived from T lymphocyte culture in minimal change nephrotic syndrome on rat kidney capillaries. *Nephron* 1989; 51: 73-6.

56. Tanaka R, Yoshikawa N, Nakamura H, Ito H. Infusion of peripheral blood mononuclear cell products from nephrotic children increases albuminuria in rats. *Nephron* 1992; 60: 35-41.
57. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-60.
58. Bakker WW, Baller J, van Luijk WHJ, van der Hem GK. Mononuclear blood cells from patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) induce increased glomerular permeability in the rat kidney in vivo. *Kidney Int* 1986; 30: 633.
59. Birmelé B, Thibault G, de Agostini A, Nivet H, Girardin E. In vitro decrease of glomerular heparan sulfate by lymphocytes from idiopathic nephrotic syndrome patients. *Kidney Int* 2001; 59: 913-22.
60. Birmelé B, de Agostini A, Girardin E. Role of cyclic AMP in idiopathic nephrotic syndrome: A pathway involving a decrease in glomerular cell heparan sulfates? *J Cell Biochem* 2000; 78: 363-70.
61. Kerjaschki D. Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases. *Kidney Int* 1994; 45: 300-13.
62. Sharif K, Goyal M, Killen P, Thomas P, Wharram B, Wiggins R. GLEPP1 expression and distribution in glomeruli in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 884.
63. Furness PN, Hall LL, Shaw JA, Pringle JH. Glomerular expression of nephrin is decreased in acquired human nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1234-7.
64. Regele HM, Fillipovic E, Langer B, Poczewski H, Kraxberger I, Bittner RE, Kerjaschki D. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403-12.
65. Smoyer WE, Mundel P, Gupta A, Welsh MJ. Podocyte  $\alpha$ -actinin induction precedes foot process effacement in experimental nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1997; 273 (Renal Physiol 42): F150-F7.
66. Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, Meraner P, Poczewski H, Kalt R, Schaffner G, Kerjaschki D. Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1141-52.
67. Matsui K, Breiteneder-Geleff S, Kerjaschki D. Epitope-specific antibodies to the 43-kD glomerular membrane protein podoplanin cause proteinuria and rapid flattening of podocytes. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2013-26.
68. Hugo C, Nangaku M, Shankland SJ, Pichler R, Gordon K, Amieva MR, Couser WG, Furhmayr H, Johnson RJ. The plasma membrane-actin linking protein, ezrin, is a glomerular epithelial cell marker in glomerulogenesis, in the adult kidney and in glomerular injury. *Kidney Int* 1998; 54: 1934-44.
69. Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, Miner JH, Shaw AS. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999; 286: 312-5.