ULOGA KOŠTANOG MORFOGENETSKOG PROTEINA 7 U REGENERACIJI BUBREGA

Krebelj, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:359252

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Krebelj

ULOGA KOŠTANOG MORFOGENETSKOG PROTEINA 7 U REGENERACIJI BUBREGA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Krebelj

ULOGA KOŠTANOG MORFOGENETSKOG PROTEINA 7 U REGENERACIJI BUBREGA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Romano Oguić, dr.med

2. Doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med

3. Prof.dr.sc. Alen Protić, dr.med

Rad sadrži ___30___ stranica, ___10___slika, ___0___tablica, ____23____literaturnih navoda

Zahvala

Zahvaljujem se mentoru izv.prof.dr.sc. Josipu Španjolu , dr.med. na pomoći i savjetovanju pri izradi diplomskog rada. Uz to, zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj podršci i pomoći tijekom mojeg fakultetskog obrazovanja.

Sadržaj

1. UVOD 1

1.1. Anatomija bubrega 1

1.2. Histofiziologija bubrega 2

1.3. Koštani morfogenetski protein 7 4

2. SVRHA RADA 7

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU 8

3.1. Uloga BMP 7 u razvoju bubrega 8

3.2. Protektivni učinak BMP-7 u bubrežnoj ozljedi 10

3.3. Akutno bubrežno zatajenje i ishemijsko - reperfuzijske ozljede 10

3.4. Uloga BMP-7 kod pijelonefritisa 13

3.5. Lupus nefritis i BMP-7 14

3.6. Alport sindrom i BMP-7 17

3.8. Dijabetička nefropatija i BMP-7 18

3.9. Opstruktivna nefropatija i BMP-7 20

3.10. Hipertenzivna nefropatija i BMP-7 21

4. RASPRAVA 22

5. ZAKLJUČAK 24

6. SAŽETAK 25

7. SUMMARY 26

8. LITERATURA 27

9. ŽIVOTOPIS 30

Popis skraćenica i akronima

BMP- koštani morfogenetski proteini (engl. bone morphogenetic proteins)

TGFβ- faktor rasta tumora β (engl. tumor growth factor)

ALK put- anaplastični limfom kinazni signalni put (engl. Anaplastic lymphoma kinase)

SME- SMAD DNA vezujući element (engl. SMAD DNA binding element)

BRE- elementi odgovora na BMP (engl. BMP responsive elements)

TAB1- TGF-Beta aktivirana kinaza 1 (engl. TGF-Beta Activated Kinase 1)

XIAP- X-vezani inhibitor proteina apoptoze (engl. X-linked inhibitor of apoptosis protein)

NFκB- nuklearni faktor κB

JNK- c-Jun N-terminalna kinaza

GF- glomerularna filtracija

ROS- reaktivni kisikovi radikali (engl. reactive oxygen species)

IL- interleukin

TNFα-faktor nekroze tumora α (engl. tumor necrosis factor α)

ICAM-1-intercelularna adhezivna molekula 1 (engl. intercellular Adhesion Molecule 1)

SLE- sistemni lupus eritematozus (engl. systemic lupus erythematosus)

eGFR- očekivana glomerularna filtracija

rhBMP- rekombinantni humani BMP

1. UVOD

Bubreg je multifunkcionalan organ koji je često pogođen stanjima koja negativno utječu na njegove funkcionalne i morfološke osobine. Naime, u stanjima kada se vrši centralizacija krvotoka , bubreg ostaje s nedostatnom opskrbom krvlju što kasnije često uzrokuje fibrozu i smanjenje funkcionalnosti. Uz to , nerijetke su infekcije ili autoimune upale koje kasnije dovode do istih posljedica. Metaboličke bolesti , kao što je dijabetes mellitus , također imaju negativan utjecaj na bubreg i pripadaju skupini najčešćih uzroka kroničnog bubrežnog zatajenja u kojem se također događaju promjene u vidu fibroze. Iako bubreg pripada skupini organa koji na upalu i lakšu ishemiju reagiraju regeneracijom , ipak je važno uočiti postojanje faktora koji će povećavaju regenerativnu moć , pa su potrebe za reparacijom i stvaranjem nefunkcionalnog ožiljka smanjene . Jedan od tih faktora je i koštani morfogenetski protein 7 čija će funkcija biti opisana u nastavku rada.

1.1. Anatomija bubrega

Bubrezi su parni organi koji oblikom podsjećaju na zrno graha. Dimenzije odgovaraju duljini 10 , debljini 3 i širini od 5 cm. Crveno – smeđe su boje i smješteni retroperitonealno između 12. torakalnog te 3. lumbalnog kralješka. Duga os smještena je inferolateralno , a poprečna os odgovara posterolateralnom smjeru. Ti su organi respiratorno pomični, a pomak iznosi oko 3 cm. Ima dvije plohe : facies anterior i facies posterior , dva pola : polus superior i polus inferior te dva ruba : margo medialis i margo lateralis . Na sredini se nalazi pukotina hilum renale iz koje se dolazi u sinus renalis koji sadrži bubrežnu zdjelicu , pelvis renalis i krvne žile bubrega. U bubrežnu se zdjelicu otvaraju otvori izvodnih vodova pa tamo dolazi završni

produkt koji će se urinom izbaciti iz tijela. Krvožilje bubrega je složeno , a glavne grane za svaki bubreg izlaze iz aorte i svaka nosi naziv a. renalis. A. renalis se dalje dijeli na rr. capsulares , koje opskrbljuju ovojnicu i peribubrežno tkivo, rr. ureterici koji irigiraju nakapnicu i proksimalni dio uretera te a. suprarenalis inferior koja služi za opskrbu nadbubrežne žlijezde. Prije ulaska u hilus a. renalis se dijeli na r.anterior i posterior koje daju segmentne arterije , od čega r. anterior daje četiri segmentne arterije, a r. posterior daje jednu . Između pojedinih segmentnih arterija nema unutarbubrežnih ili izvanbubrežnih anastomoza , pa tromboziranje jedne od njih dovodi do ishemije i odumiranja odgovarajućeg segmenta. (1)

1.2. Histofiziologija bubrega

Morfološki bubreg se sastoji od kore izvana i srži iznutra sa 10 – 18 piramidalnih tvorbi koje se nazivaju piramide. U svakom bubregu nalazi se 1 – 4 milijuna nefrona , a sam nefron sačinjen je od bubrežnog tjelešca , proksimalnog zavijenog kanalića , Henleove petlje i distalnog zavijenog kanalića te sabirnih cjevčica i cijevi. Nefron je osnovna funkcionalna jedinica bubrega. Bubrežno tjelešce se sastoji od glomerula koji je okružen Bowmanovom čahurom koja ima dva lista : unutrašnji (visceralni) i vanjski (parijetalni). Ta dva lista omeđuju interkapsularni prostor u koji dolazi glomerularni filtrat. U bubrežnom se tjelešcu trebaju razlikovati i dva pola : žilni pol (sadrži a. afferens , koja se razgrana i čini glomerul, i a. efferens) i mokraćni pol od kojeg ide proksimalni zavijeni kanalić. Parijetalni list Bowmanove čahure građen je od jednoslojnog pločastog epitela, koji na mokraćnom se polu prelazi u jednoslojni kubični epitel koji je karakterističan za proksimalni zavijeni kanalić. Visceralni list sadrži podocite sa izdancima od kojih idu sekundarni izdanci nazvani nožice , pa oni obuhvaćaju kapilare glomerula. Sekundarni izdanci su omeđenja filtracijskih pukotina koju

premošćuje opna debela 6 nm. Između endotelnih stanica , koje su fenestralno posložene u glomerulu , i podocita nalazi se bazalna membrana koja je filtracijska barijera i odjeljuje krv unutar kapilara od mokraćnog prostora. Bazalna membrana sastoji se od dva sloja lamine rare između kojih je jedan sloj lamine dense. Tako sama bazalna membrana djeluje kao makromolekularni filtar u kojem je debela lamina densa fizički , a lamina rara anionski filtar. Na taj je način otežan prolaz molekulama većim od 10 nm ili negativno nabijenim česticama. Uz navedene , u glomerulu se nalaze i mezangijske stanice koje prijanjaju za stijenke endotela i podocita. Mezangijske su stanice kontraktibilne i sadrže receptore za angiotenzin II , koji kada su aktivirani, smanjuju protok u glomerulima. Upravo je bubrežno tjelešce najviše ugroženo u glomerulonefritisima , koji često završavaju fibrozom i nefunkcionalnošću nefrona. Bubreg sudjeluje u održavanju homeostaze pomoću funkcija koje obavlja, a one obuhvaćaju filtriranje , aktivnu i pasivnu resorpciju i sekreciju. Rezultat navedenih funkcija je stvaranje mokraće u prosječnoj količini oko 1500 mL dnevno. Glomerularni filtrat je rezultat razlike hidrostatskog i koloidno osmotskog tlaka u kapilarama glomerula , stoga neto filtracijski tlak na odvodnom dijelu glomerula iznosi 15 mmHg. Proksimalni zavijeni kanalić izlazi iz mokraćnog pola glomerula. Proksimalni kanalići imaju mikrovile koji čine četkastu prevlaku. Oko proksimalnog kanalića nalaze se peritubularne kapilare. Kubične stanice, koje oblažu proksimalni kanalić, rade resorpciju i sekreciju tvari iz i u glomerularni filtrat. U tome doprinosi Na^+ / K^+ pumpa koja se nalazi na bazolateralnim stranama navedenih stanica. Ona je odgovorna za aktivnu resorpciju Na^+ , a uz to u proksimalnom se kanaliću apsorbiraju i aminokiseline, fosfati, glukoza i kalcij. Izlučivanje kreatinina i stranih tvari iz krvne plazme u filtrat također se vrši u proksimalnom kanaliću. Henleova petlja ima oblik slova U i ona se nastavlja na proksimalni zavijeni kanalić. Sastoji se od silaznog i uzlaznog dijela od kojih svaki ima svoj debeli i tanki dio. Debeli su dijelovi strukturno slični distalnim zavijenim

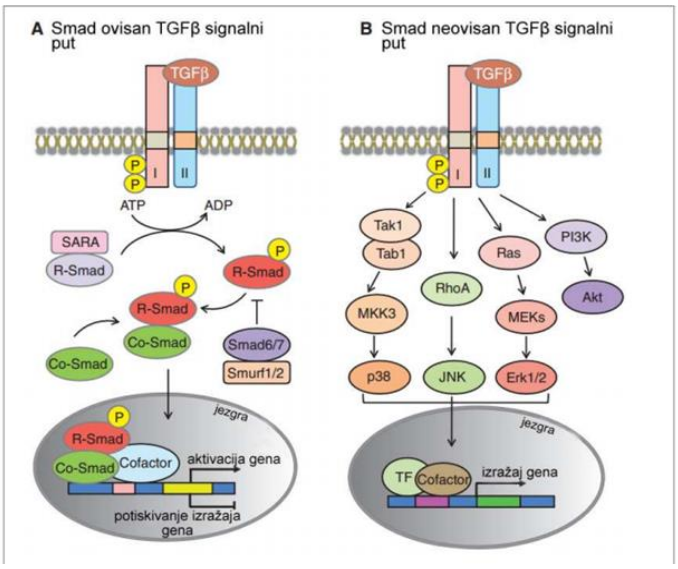
kanalićima. Sama Henleova petlja ima širok lumen , a stjenka je načinjena od pločastih epitelnih stanica. Oko 14 % svih nefrona smješteno je u blizini kortikomedularne granice te se nazivaju jukstamedularni nefroni, dok ostali udio čine kortikalni nefroni. Svi sudjeluju u procesima filtriranja , apsorpcije i sekrecije , međutim jukstamedularni imaju i dodatnu funkciju koja obuhvaća stvaranje hipertoničnosti u intersticiju srži kako bi se održala sposobnost bubrega za stvaranjem hipertonične mokraće. Glavna funkcija Henleove petlje je zadržavanje vode u organizmu što se temelji na prije navedenom gradijentu hipertoničnosti. U debelom dijelu uzlaznog kraka natrijev klorid izlazi iz kanalića i to dovodi do stvaranja gradijenta hipertoničnosti koji je osnovni preduvjet za stvaranje hipertonične mokraće. Distalni zavijeni kanalić nastavlja se na Henleovu petlju, a obložen je dvoslojnim kubičnim epitelom. Na rad distalnog kanalića utječe aldosteron , koji kada je prisutan u dovoljnoj koncentraciji , uzrokuje apsorpciju natrija u zamjenu za kalij koji se izlučuje. Također, distalni kanalić secernira u mokraću i vodik i amonijeve ione. Ta je aktivnost nužna za održavanje acidobazne ravnoteže u krvi. Sabirne cijevi nalaze se kao nastavak distalnih tubula , od čega postoje manje sabirne cjevčice obložene kubičnim epitelom. Na putu prema izlazu promjer sabirnih cijevi postepeno se proširuje. Ovaj dio nefrona važan je čimbenik u koncentriranju mokraće. Epitel sabirnih cijevi djeluje pod utjecajem antidiuretskog hormona. U slučaju kada je unos vode smanjen , izlučuje se antidiuretski hormon i epitel sabirnih cijevi postaje propustan za vodu. Voda se tada apsorbira i prenosi u krvne kapilare i na taj se način zadržava u organizmu. (2)

1.3. Koštani morfogenetski protein 7

Koštani morfogenetski proteini (BMPs) su multifunkcionalni faktori rasta koji pripadaju superobitelji TGFβ (transforming growth factor). Isprva su otkriveni u koštanom tkivu

1960.-ih godina, no vrlo brzo otkriven je njihov utjecaj i postojanje i u drugim organima i tkivima. Brojna istraživanja koja su rađena tijekom godina ukazala su na njihovu funkciju u puno različitih razvojnih procesa pa su neki autori čak skloni promjeni imena u morfogenetski proteini tijela (engl. Body Morphogenic Proteins). Danas je pronađeno i opisano oko 20 članova obitelji BMP. Unatoč nazivu koji bi dovodio do zaključka da se radi o proteinima koji djeluju samo na kost i koštani sustav , utjecaj ovih proteina može se vidjeti na puno razina u organizmu kao što su na primjer morfogeneza, proliferacija stanica i apoptoza stanica podrijetla iz svih triju zametnih listića. Tako na primjer BMP-2 ima jak utjecaj na okoštavanje , spinalnu fuziju te se može terapeutski koristiti kod stanja kao što su frakture, osteoporoza itd. Po drugoj strani, na bubreg se pokazalo iznimno važno djelovanje BMP-7. Taj je efekt vidljiv i u embrionalnom i u postnatalnom razdoblju . Tijekom života , bubreg dolazi u razna stanja ozljede, a BMP-7 ga štiti na način da poveća otpornost na ozljede i nastoji što više sačuvati funkciju. Aktivnosti BMP regulirani su na raznim molekularnim razinama. Svaki od 20 BMP-a ima specifična strukturna obilježja koja ga diferenciraju od ostalih članova obitelji. Svi BMP su dimerne molekule od kojih svaka podjedinica sadrži tri disulfidne veze unutar lanca , a podjedinice su vezane četvrtom vezom. Prvo nastaju prekursorne molekule od 400 – 500 aminokiselina te tek nakon cijepanja propeptida nastaje aktivni oblik. Na površini stanice nalazi se izvanstanična domena BMP receptora i nakon spajanja sa BMP ligandom nastaje signal koji je potreban za postreceptorski prijenos. Građa receptora BMP je serin/treonin kinaza . Postoje dva tipa BMP receptora : tip I i tip II , strukturno su isti, ali su različita mjesta vezanja. Prema tome , razlikuje se afinitet vezanja pojedinih BMP za tip I ili tip II receptora. Postoji pet poznatih BMP receptora tip I: ALK 1, ALK 2, ALK 3, ALK 4 i ALK 6, i tri receptora tip II: BRII, ActRIIa i ACTRIIb. BMP 7 ima afinitet za vezanje na oba tipa receptora . Nakon vezanja liganda dolazi

do aktivacije receptora zbog konformacijske promjene i do fosforilacije citoplazmatske domene uz membranu. Nakon toga slijedi prijenos signala korištenjem jednog od dva signalna puta. Većina prijenosa koristi Smad signalni put. No međutim i Smad neovisni put igra važnu ulogu u signalnim putovima BMP. Većina BMP neselektivno fosforilacijim aktivira Smad 1 , 5 ili 8 . Tada se navedeni spajaju sa Smad 4 u heterodimerski kompleks. Taj heterodimerski kompleks potom ulazi u jezgru i veže se za SME (od engl. Smad DNA binding Element") , odnosno BRE (od engl. "BMP responsive elements") koji reguliraju prijepis gena. Uz navedeni Smad signalni put moguć je i Smad – neovisni put koji ide preko ALK3 receptora tipa I. Nakon vezanja liganda s ALK3, BRAM1 se veže na njegov citoplazmatski dio te se uklopljuje i TAB1 . Moguće je i vezivanje XIAP na ALK3 te se tada veže i TAB1-TAK1 kompleks. U koraku iza TAK1 slijedi aktivacija NFκβ, p38 , JNK , te eventualno ERK. Svi su ti signalni putevi u izravnoj vezi s proliferacijom, morfogenezom , diferencijacijom i apoptozom, te svoje učinke ostvaruju regulacijom prijepisa gena u jezgri stanice. (3 ,4 ,5)



Slika 1. Unutarstanični prijenos signala Smad ovisnim i Smad neovisnim putem (3)

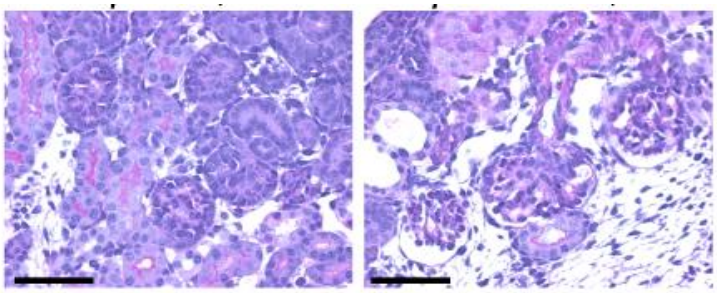
2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je predstaviti koštani morfogenetski protein 7 kao faktor koji može pospješiti regeneraciju bubrega koja je potrebna u brojnim stanjima. Prvenstveno koštani morfogenetski protein 7 važan je u spriječavanju fibroze i afunkcionalnosti bubrega koja najčešće nastaje kod kroničnog bubrežnog zatajenja uzrokovanog brojnim stanjima kao što su dijabetes mellitus , kronični pijelonefritis , bubrežna ishemija i ozljeda, te neka autoimuna stanja. Najčešći uzroci kroničnog bubrežnog zatajenja su dijabetička nefropatija i vaskularne bolesti kao odraz arterijske hipertenzije. Ta su stanja izrazito česta danas upravo zbog sjedilačkog načina života i ostalih čimbenika koji čine svakodnevicu. Stoga je učinak koštanog morfogenetskog proteina 7 važan budući da može otvoriti nove terapijske mogućnosti za stanja koja pogađaju brojno stanovništvo.

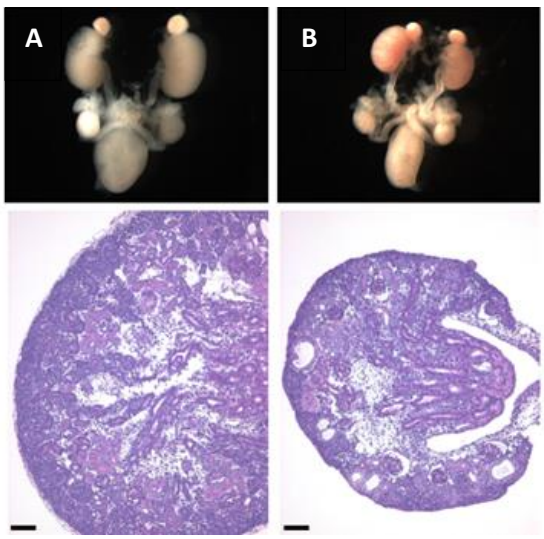
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Uloga BMP 7 u razvoju bubrega

BMP – 7 je jedini za koji je dokazano da je ključan za razvoj bubrega budući da miševi koji imaju BMP-7 mutaciju umiru nakon okota s kliničkom slikom uremije (6). Jedanaestog dana embrionalnog razvoja u miševa iskazuje se BMP -7 kao istaknuti faktor za razvoj uretera te ostaje izražen do kraja razvoja. Također, mezenhim koji služi za razvoj glomerula i većine dijelova tubula izražava BMP-7 kao sastavnicu autokrinog izlučivanja i poticanja rasta. Uz to, važno je istaknuti utjecaj BMP-7 i u podocitima i distalnim tubulima. Kod embrija s deficijencijom BMP-7 grananje uretera , kondenzacija metanefritičkog mezenhima i diferencijacija epitelnih struktura izrazito je nedostatna. Navedeno dovodi do zaključka kako je BMP-7 važan za normalni razvoj bubrega i urinarnog sustava tijekom embriogeneze. (7) Kod miševa gdje je uništena ekspresija BMP-7 vidljiva je pojačana apoptoza i maturacija mezenhima. Tako su kod kontrolne skupine u 12. danu trudnoće manje količine neprimjereno zrelih glomerula, nego kod miševa bez BMP-7. Nadalje, miševi bez BMP-7 imali su manji volumen bubrega s manjim brojem nefrona, nego kontrolna skupina. Histološki je pokazana znatna redukcija volumena mezenhima kod miševa bez BMP-7 što se pripisuje antiapoptotičkom djelovanju BMP-7 čiji je učinak u ovom slučaju nedostajao i rezultirao je smanjenjem volumena metanefritičkog mezenhima. (8)



Slika 2. Normalan razvoj glomerula (lijevo) i neprimjereno zreli glomeruli kod miševa bez BMP-7 (desno) (8)



Slika 3. Veličina bubrega tijekom razvoja kod miševa sa BMP-7 (A stupac) i bez BMP-7 (B stupac) (8)

Također, u odsudstvu BMP-7 nedostaje recipročna induktivna interakcija između epitela uretera i metanefritičkog mezenhimalnog tkiva. Tako se bez BMP-7 događa masivna apoptoza neinduciranog metanefritičkog epitela što je razlog već prije navedenog smanjenja volumena bubrega. (9)

3.2. Protektivni učinak BMP-7 u bubrežnoj ozljedi

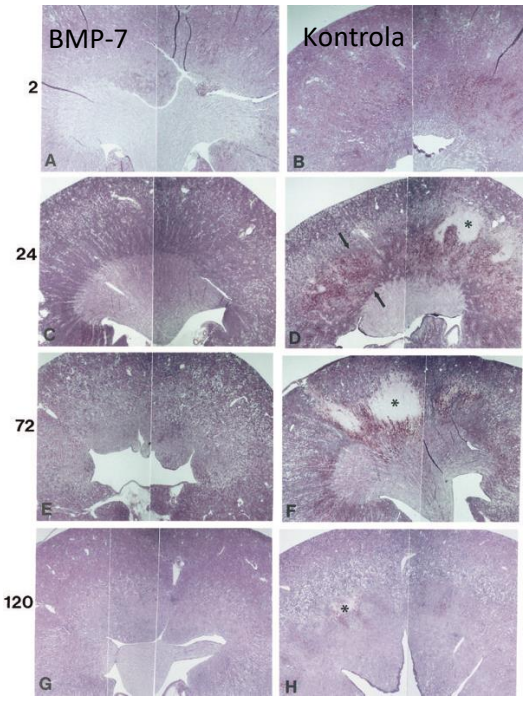
Dosad je učinjeno nekoliko studija koji su naglašavali izrazitu povezanost kod davanja rekombinantnog ljudskog BMP-7 i protektivnog učinka kod akutnog ili kroničnog bubrežnog zatajenja. U svim tim studijima princip djelovanja BMP-7 temeljio se na djelovanju na tubularne epitelne stanice. Posljednjih godina jasno je da su tubularne epitelne stanice , ujedno i najbrojnije , najviše odgovorne za progresiju kronične bubrežne bolesti. Tubularne epitelne stanice minimalno na tri načina doprinose progresivnoj fibrozi. Budući da su tubularne epitelne stanice bubrežni glavni izvor kemokina , citokina i faktora rasta pridonose i zamjeni epitelnog tkiva za mezenhimalno. To u krajnosti dovodi do akumulacije aktiviranih fibroblasta u intersticiju i konačnog ožiljkavanja , odnosno fibroze bubrežnog parenhima , što je karakteristika kronične bubrežne bolesti. Pokazano je kako BMP-7 može direktno utjecati na fibrogenetske funkcije tubularnih epitelnih stanica u vidu smanjenja sekrecije proupalnih citokina i faktora rasta. (7) TGFβ1 je ključni medijator fibroze u puno tkiva, uključujući i bubrežni odgovor na ozljedu. Kao što je prije navedeno, glavnu ulogu imaju tubularne epitelne stanice, pa djelovanjem na njih TGFβ1 dovodi do epitelno - mezenhimalne metaplazije putem fosforilacije SMAD2/3 . BMP-7 kontrira djelovanju TGFβ1 jer fosforilira i aktivira SMAD1 što potiče transkripciju E-kadherina koji je važna adhezijska molekula u epitelnim stanicama. (9)

3.3. Akutno bubrežno zatajenje i ishemijsko - reperfuzijske ozljede

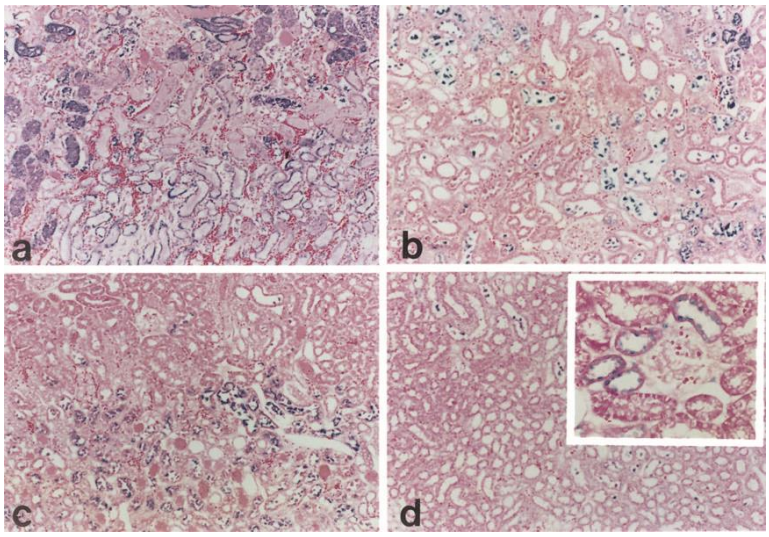
Akutno bubrežno zatajenje dolazi kao rezultat iznenadnog smanjenja irigacije bubrega kao ishemijski infarkt, izloženosti toksinima , začepljenjima tubula s gubitkom vaskularne opskrbe tubulo intesticija ili naglo smanjenje glomerularne funkcije. Ishemijski infarkt počinje

hipoperfuzijom i znatnom redukcijom u protoku krvi kroz bubreg čime se uzrokuje akutna tubularna nekroza , pogotovo u proksimalnim tubulima. Kada nakon ishemije nastupi reperfuzija događaju se brojne morfološke promjene koje variraju prema prirodi i ozbiljnosti infarkta. Te promjene obuhvaćaju : gubitak četkaste prevlake proksimalnog tubula , gubitak polariteta i smrt stanice uvjetovane nekrozom i apoptozom. Istovremeno puno metabolita nokse , kao kisikovi radikali (ROS), promjena koncentracije kalcija, deplecija adeninskih nukleotida, aktivacija fosfolipaza i proteaza doprinose ishemijsko – reperfuzijskom oštećenju što rezultira gubitkom epitela tubula , njihovom nakupljanju u lumenu i opstrukcijom pa se tako dodatno smanjuje glomerularna filtracija (GF). Uz to , tijekom reperfuzije događa se i citotoksična ozljeda posredovana upalnim citokinima IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8 . ICAM-1 privlači neutrofile i dozvoljava im akumulaciju u vasa recta na području srži i tako ispunjavanjem lumena žile rade kongestiju. Oštećeni bubreg nakon ishemije i reperfuzije ima kapacitet potpuno vratiti svoju funkciju i strukturu. Takvo vraćanje iziskuje vraćanje polariteta , interstaničnih veza i uspostavu pravilnih veza s ekstracelularnim matriksom što se postiže staničnom migracijom , rastom i diferencijacijom. (10) Vrlo brzo nakon reperfuzije ekspresija BMP-7 se znatno smanjuje , posebno u vanjskom dijelu srži i glomerulima , što bi se moglo pripisivati povećanju TGFβ1 . S druge strane , povećava se razina BMP-7 u epitelnim stanicama proksimalnih tubula . Uz već prije rečeno oprečno djelovanje TGFβ1 i BMP-7 na povećanje ekspresije i aktivacije BMP-7 može se djelovati pomoću epigenetičkih metoda. Tako u slučajevima kad je povećanje djelovanja TGFβ1 djelovanje s trihostatinom A ,koji je inhibitor histonske deacetilaze, postiže se odlaganje acetiliranih histona oko promotorske regije BMP-7 i indukcije njegove ekspresije , s posljedičnim antagonizmom fibrozi. (9) Davanjem BMP-7, 1-16 sati nakon reperfuzije, ima terapeutski potencijal na regeneraciju bubrega na način da se organiziraju mehanizmi slični onima kao u samom razvoju bubrega.

Tako BMP-7 inducira metanefritički mezenhim tijekom razvoja, a u ovom slučaju može djelovati na migraciju , rast i diferencijaciju tubularnih epitelnih stanica nakon ishemije. Efektivna doza BMP-7 od 250 mg na kg tjelesne mase dana sistemski doseže ciljno tkivo i stimulira proliferaciju epitelnih stanica tubula. Također smanjuje se razina ICAM-1 i na taj je način prisutno smanjenje neutrofila i mijeloperoksidazne aktivnosti, pa se posljedično smanjuje i oštećenje. Uz to , smatra se da aktivnost BMP-7 seže i do citoprotekcije na način u kojem se smanjuje količina inflamatornih citokina i medijatora kao što su IL-1 i TNF-α koji potiču ICAM-1 produkciju u proksimalnim tubulima i glatkim mišićima bubrega. Tako je BMP-7 zaslužan za poboljšanje GF putem djelovanja na glatke mišiće krvožilja bubrega, bubrežnu opskrbu krvlju i diurezu, budući da djelovanjem na vaskularnu glatku muskulaturu ima utjecaj u sprječavanju vazokonstrikcije. Uz to, smanjena je apoptoza i nekroza stanica što itekako doprinosi regeneraciji. Proces oporavka bubrega znatno je brži u onih koji su tretirani BMP-7. (10)



Slika 4. Histologija bubrega nakon 60 minutne ishemije. Usporedba tretiranih sa BMP-7 (lijevo) i bez BMP-7 (desno) nakon 2, 24, 72 ,120 sati. Strelice pokazuju kongestiju. (10)

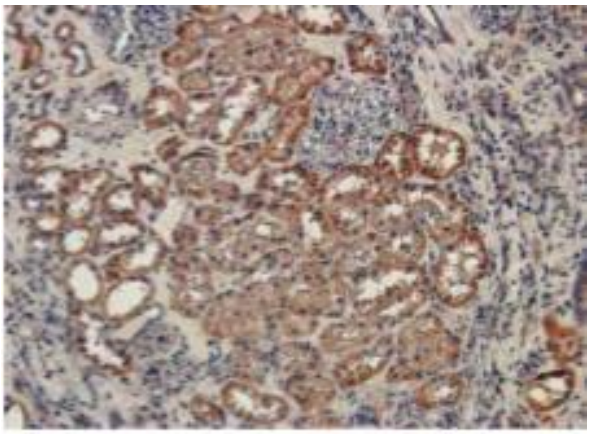


Slika 5. Histološka pojava apoptotičkih stanica (plavo) nakon 60 minutne ishemije kod štakora. Kontrolna skupina (A-nakon 24h, B-nakon 120h) i tretirani sa BMP-7 (C-nakon 24h, B-nakon 120h) (10)

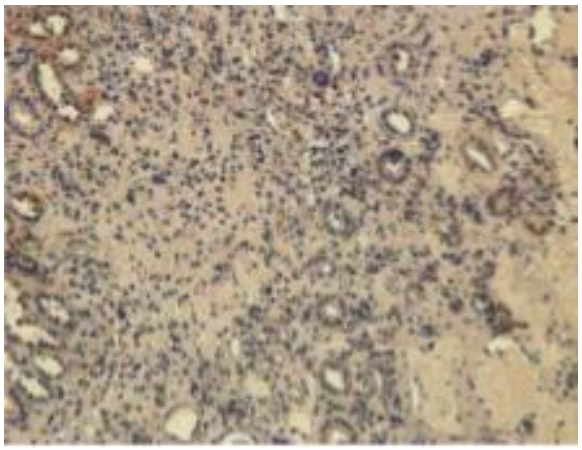
3.4. Uloga BMP-7 kod pijelonefritisa

Pijelonefritis je jedna od češćih ozbiljnih infekcija osobito kod djece i mladih. Progresija akutnog pijelonefritisa u kronični, koji obuhvaća fibrozu i ožiljkavanje, i dalje je jedan od glavnih razloga kroničnog bubrežnog zatajenja. Patohistološki , obilježja akutnog pijelonefritisa obuhvaćaju infiltraciju polimorfonuklearima u području intersticija i tubula i intersticijski edem. Kronični je pijelonefritis obilježen mononuklearnom infiltracijom, tubularnom atrofijom i dilatacijom te fibrozom i promjenom vaskularnih struktura. Ekspresija BMP-7 koncentrirana je u tubulointersticijskom području i značajno je viša u akutnom nego u kroničnom pijelonefritisu, što korelira s razinom fibroze , budući da je tubulointersticijska ekspresija BMP-7 obrnuto proporcionalna s razinom fibroze i atrofijom tubula. Dakle, budući da je u kroničnom pijelonefritisu ekspresija BMP-7 znatno smanjena, gubi se protektivna i protuupalna funkcija BMP-7. BMP-7 vrši navedenu funkcije inhibicijom TGF-β , IL-1 , TNF- α. Davanjem rekombinantnog humanog BMP-7 kod pacijenata s kroničnim pijelonefritisom

mogao bi se postići efikasan terapeutski pristup za prevenciju daljnjeg renalnog oštećenja i progresije bubrežnog zatajenja. (4)



Slika 6. Ekspresija BMP-7 u akutnom pijelonefritisu. (4)



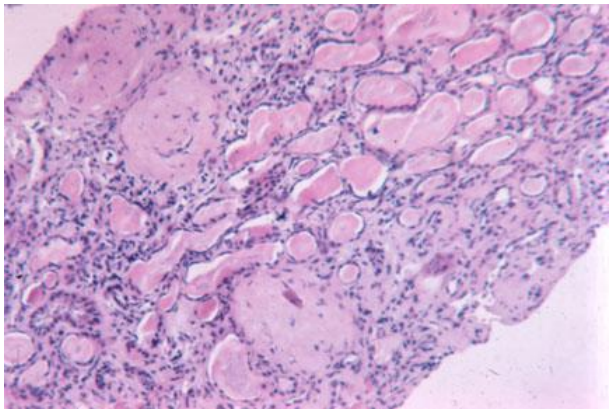
Slika 7. Ekspresija BMP-7 u kroničnom pijelonefritisu. (4)

3.5. Lupus nefritis i BMP-7

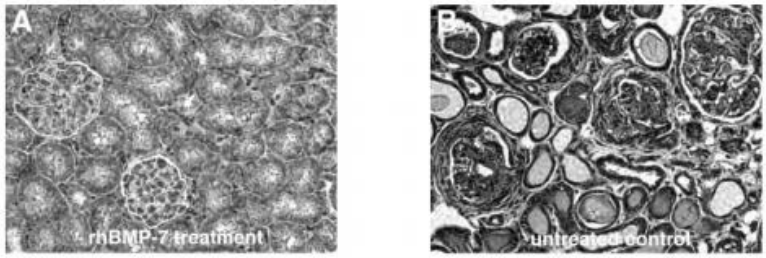
Lupus nefritis jedna je manifestacija sistemskog eritematoznog lupusa i pogađa 50 -60 % pacijenata koji boluju od sistemskog eritematoznog lupusa. U navedenih 50 - 60% obuhvaćeni su i oni koji imaju histopatološke promjene, a nemaju simptome bubrežne

bolesti. (11) Sistemski eritematozni lupus (SLE) je kronična autoimuna bolest koja češće pogađa žene nego muškarce. Bolest uzrokuje upalu vezivnog tkiva, posebno hrskavica i žila. Autoantitijela, koja uzrokuju bolest, ima puno, ali su neka češća i pojavljuju se kod većine pacijenata. To su : anti-Sm/RNP, anti-Ro/La, anti-dsDNA. Zajednički autoantigen u SLE je nukleinska kiselina i količine protutijela mogu biti izrazito visoke. (13) Simptomi i znakovi bolesti su varijabilni i mogu zahvatiti bilo koji sustav uključujući kožu, zglobove, bubrege, pluća i hematopoetski sustav. Za nastanak bolesti važan je genetski polimorfizam i puno je genetskih faktora uključeno u nastanak i razvoj bolesti. Za samo pokretanje bolesti važni su i okidajući faktori kao na primjer spolni hormoni, virusne infekcije, prehrana, stres i izloženost suncu. (12) Lupus nefritis glavni je rizični faktor sveukupnog morbiditeta i mortaliteta uzrokovanog sistemskim eritematoznim lupusom. Također, nefritička komplikacija izrazito često završava kroničnim bubrežnim zatajenjem unatoč protuupalnoj i imunosupresivnoj terapiji. Kliničke manifestacije lupus nefritisa najčešće se otkriju u nalazima urina, mjerenjem eGFR i serumskog kreatinina. Patohistološki proces lupus nefritisa teče po principu akumulacije imunokomplekasa u glomerulima sa ili bez mezangijske ili endokapilarne proliferacije , ali se u glomerulima zasigurno događa glomerularna ozljeda i upala koja kasnije dovodi do skleroze. (14) U znanstvenim radovima s miševima ekvivalent ljudskom lupus nefritisu su miševi s MRL $^{lpr/lpr}$ mutacijama. Davanje rekombinantnog ljudskog BMP-7 (rhBMP-7) ima povoljan učinak na bubrežnu funkciju budući da je značajno smanjenje količine profibrotičkih molekula u renalnim fibroblastima. Takve profibrotičke molekule su fibronektin i kolagen tipa I. Uz to, inducirana je ekspresiju matriks metaloproteinaze – 2 koja je potencijalno važna za uništavanje fibrotičkog matriksa. Kod razvijene bolesti lupus nefritisa znatno je smanjena količina BMP-7 . Davanjem rhBMP-7 smanjuje se broj atrofičnih tubula, reducirana je glomeruloskleroza i hipercelularnost glomerula, u odnosu na one

netretirane s rhBMP-7. Intersticijski fibroblasti igraju središnju ulogu u progresiji kronične renalne bolesti. Oni su jedan od glavnih skarifikacijskih faktora s obzirom na medijatorsku ulogu u odlaganju ekstracelularnog matriksa koji je jedan od koraka u ožiljkavanju parenhima. Ključno djelovanje aktiviranih fibroblasta je sinteza kolagena tipa I i fibronektina , a uzimanjem rhBMP-7 smanjuje se njihovo stvaranje , dok sama proliferativna sposobnost stanica ostaje nepromijenjena. (15)



Slika 8. Progredirana skleroza kod lupus nefritisa. (11)

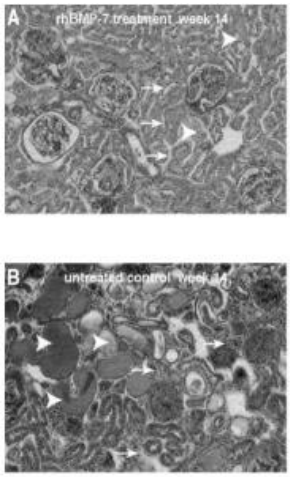


Slika 9.Tretiranje MRL/MpJ$^{lpr/lpr}$ miševa sa rhBMP-7 smanjuje progresiju kronične bubrežne bolesti. Drastično odgođena progresija bolesti kod tretiranih sa rhBMP-7 (A) u usporedbi sa netretiranima (B) (15)

3.6. Alport sindrom i BMP-7

Alport sindrom je nasljedna bolest koja nastaje zbog poremećaja u sintezi kolagena. Sindrom je karakteriziran poremećajem glomerularne bazalne membrane i spada u drugi najčešći uzrok nasljednih bolesti koje uzrokuju kronično bubrežno zatajenje. Uz to , prisutni su poremećaji u vidu neurosenzorne gluhoće i anomalije oka. Učestalost bolesti je 1: 5000 i obično se nasljeđuje X – vezano . Poremećen je COL4A5 koji kodira α -5 lanac kolagena tipa IV. Produkt gena je mala komponenta glomerularne bazalne membrane i to može biti razlog zašto je bubrežna funkcija uredna pri rođenju, ali s vremenom glomerularna bazalna membrana postaje propusna i manje funkcionalna. Patohistološki , kako bolest napreduje , dolazi do segmentalne glomeruloskleroze uz atrofiju i gubitak tubula , intersticijsku fibrozu i nakupljanje makrofaga koji imaju pjenušavu citoplazmu punu lipida i mukopolisaharida . Za točnu dijagnozu najvažnija je elektronska mikroskopija glomerula u kojoj se vide segmentalna stanjenja i zadebljanja s cijepanjem lamine dense u tanke , tamne i relativno paralelne lamele između kojih su svijetli prostori. To se naziva retikuliranje glomerularne bazalne membrane i karakteristika je Alportovog sindroma. Kliničkom slikom dominira mikrohematurija i proteinurija , a prvi simptomi počnu se pojavljivati u dvadesetim godinama života. Budući da je karakteristika bolesti progresivnost, s vremenom nastupa kronično bubrežno zatajenje. (16) (17) . Kao ekvivalent Alportovom sindromu u istraživanjima se koriste miševi sa Col4A3 $^{-/-}$ mutacijom. Vidljivo je kako je kod njih smanjena razina endogenog BMP-7 i automatski potaknuta fibrogeneza putem fibronektina i kolagena tipa I . Davanjem rhBMP-7 inhibirana je progresija tubulointersticijske fibroze i smanjena tubularna atrofija. 5 od 7 miševa kojima nije dan rhBMP-7 umrli su zbog uremije i zatajenja bubrega , dok niti jedan od onih koji su primili rhBMP-7 nije umro. Također, razine

serumskog kreatinina , ureje i dušika bile su značajno bolje kod onih tretiranih s rhBMP-7. Mehanizam djelovanja istovjetan je prethodno opisanom kod lupus nefritisa. (15)



Slika 10. Histološki prerez bubrega miša Col4A3$^{-/-}$.Tkivo tretirano rhBMP-7 (A) izgleda značajno bolje u usporedbi sa značajnom fibrozom intersticija kod netretiranih (B). (15)

3.8. Dijabetička nefropatija i BMP-7

Bolest bubrega nastala zbog dugotrajne šećerne bolesti naziva se dijabetička nefropatija. To je najčešći uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja i otprilike 30% svih dijabetičara s vremenom razvije kroničnu renalnu insuficijenciju. Patogenetski je ključna hiperglikemija koja je zajednička svim tipovima dijabetesa. Jedan od mehanizama nastanka poremećaja je neeznzimska glikozilacija bjelančevina i kolagena i nakupljanje produkata tog procesa. Nastali spojevi djeluju preko više razina kao što je oslabljivanje adhezije mezangijskih stanica i posljedično pojačano stvaranje matriksa. U početku bolesti prisutna je hiperfiltracija koja korelira s hiperglikemijom i utječe na pojavu glomeruloskleroze. Krajnja posljedica je povećana količina mezangijskog matriksa , pojačana propusnost glomerularne bazalne

membrane i mezangija i insudacija proteina plazme u glomerule. Patohistološki svjetlosnim je mikroskopom vidljiva najveća promjena na glomerulima u vidu dijabetičke glomeruloskleroze koja se može pojaviti u 2 oblika: kao difuzna glomeruloskleroza i kao nodularna. Difuzna glomeruloskleroza karakterizirana je difuznim proširenjem mezangija s povećanom količinom matriksa i difuznim zadebljanjem glomerularne bazalne membrane. Nodularna glomeruloskleroza karakterizirana je čvorićima u mezangiju koji sadrže umnoženi hipocelularni matriks i proteine plazme koji su insudirali. Na periferiji čvorića se nalaze glomerularne kapilare , a čvorići ih svojim rastom potiskuju i obliteriraju te uzrokuju sklerozu. Elektronskom mikroskopijom vidi se difuzno , globalno zadebljanje glomerularne bazalne membrane dok je kasnije karakterističan proliferativni mezangij s puno mezangijskog matriksa koji formira nodule. Uz opisane glomerularne promjene nalaze se i druge promjene bubrega koje označavaju oštećenje krvnih žila , tubula i intersticija. Hijalina arterioloskleroza zahvaća arteriolu afferens i efferens. Tubul ima zadebljane bazalne membrane. Time je, zajedno s nakupljanjem glikogena u stanicama tubula , poremećena normalna funkcija bubrežnih kanalića. Kliničkom slikom dominira u početku mikroalbuminurija, što kasnije progredira u proteinuriju i nefrotski sindrom obilježen proteinurijom, lipidurijom, hiperlipidemijom i edemima. Brzina razvoja renalne insuficijencije direktno korelira s kontrolom i regulacijom glukoze u krvi.(17) Još jedna važna komponenta u dijabetičkoj nefropatiji su podociti , stanice koje su esencijalne komponente glomerularne filtracijske membrane. Poznato je da statini imaju povoljan učinak na dijabetičku nefropatiju budući da djeluju pozitivno na podocite, a taj učinak ostvaruju upravo preko povećanja razine BMP-7 . Kod hiperglikemije struktura i morfologija podocita se mijenja i oni ne mogu pravilno izvršavati svoju funkciju u filtraciji. S napretkom dijabetičke nefropatije javlja se apoptotički gubitak podocita , što je bitno s obzirom na njihovu smanjenu sprosobnost mitoze. BMP-7 se

u zrelom bubregu , uz tubularne epitelne stanice , nalazi upravo na podocitima. Povećana ekspresija ili egzogeni unos BMP-7 ima povoljan učinak na održanje podocita i posljedično smanjenje albuminurije. Povišene razine glukoze u krvi smanjuju ekspresiju BMP-7 na podocitima. (18) Napretkom dijabetičke nefropatije razine tubularnog BMP-7 padaju. Isto tako značajan je i pad bubrežnih receptora za BMP-7 . Ključni događaj u progresiji dijabetičke nefropatije do kroničnog bubrežnog zatajenja je upravo fibroza koja počinje povećanjem ekstracelularnog matriksa. BMP-7 ima antifibrotički učinak što dokazuje povećanjem profibrotičkih faktora kao što su fibronektin i kolagen tipa III u stanjima kada je njegova koncentracija smanjena. Ekspresija BMP-7 smanjuje se napretkom dijabetičke nefropatije , a s vremenom dolazi skoro i do nestajanja njegove ekspresije. (19)

3.9. Opstruktivna nefropatija i BMP-7

Nefropatija uzrokovana ureteralnom opstrukcijom najčešće nastaje zbog kamenaca ili drugih uzroka začepljenja ureteralnog sustava koji odvodi mokraću iz bubrega. Začepljenjem se događa povećanje tlaka zbog nakupljanja urina ispred opstrukcije što za posljedicu ima oštećenje bubrega na raznim razinama. Patohistološke promjene temeljene su na odlaganju matriksa , proliferaciji i diferencijaciji fibroblasta i monocitnoj infiltraciji. BMP-7 je efikasan u oponiranju nastanka opstruktivne nefropatije zbog djelovanja na zadržavanje fenotipa epitelnih stanica, inhibicije metaplazije epitelnih u mezenhimalne stanice i inhibicijom apoptoze uzrokovane ozljedom. Tretman s BMP-7 oporavlja GFR budući da ubrzava i vraća renalnu funkciju kod opstruktivne, ali i kod dijabetičke nefropatije. (20)

3.10. Hipertenzivna nefropatija i BMP-7

Također, drugo ime je arterionefroskleroza i koristi se za zadebljanje i sklerozu arterijskog zida i bubrežnih promjena povezanih s hipertenzijom. Morfološki, bubrezi su simetrično atrofični, a renalna površina pokazuje difuznu zrnatost. Bazična promjena je hijalino odebljanje zidova malih arterija i arteriola, što se naziva i hijalina arterioloskleroza. Svjetlosnim mikroskopom to izgleda kao homogeno , rozo hijalino zadebljanje koje strši u lumen žile , a stanični su obrisi izgubljeni. Suženje žile rezultira smanjenim krvnim protokom kroz zahvaćene žile i posljedičnu ishemiju organa. Također prisutna je i difuzna tubularna atrofija i intersticijska fibroza uz prisutnost limfocitnog infiltrata. (21) U bubrezima, gdje se navedene promjene događaju, značajno se smanjena razina endogenog BMP-7 , što potvrđuje njegovu protektivnu ulogu koju ostvaruje kad je u svojoj velikoj koncentraciji da može oponirati TNF-α-induciranu apoptozu i TGF-β-induciranu epitelno – mezenhimalnu tranziciju. (22)

4. RASPRAVA

Zadnja dva desetljeća studije pokazuju efikasnost BMP-7 u inhibiciji ili reverziji fibroze kod kronične bubrežne bolesti. Većina bubrežnih bolesti koje su karakterizirane progresijom, nakraju završavaju fibrozom , to jest kroničnim bubrežnim zatajenjem. Stoga je jasno da je glavni način sprječavanja kroničnog bubrežnog zatajenja upravo sprječavanje fibroze. U bubregu , endogena ekspresija BMP-7 je na epitelnim stanicama distalnog tubula i sabirnih cijevi. BMP-7 djeluje i na podocite , mezangijske stanice i fibroblaste te štiti peritubularnu mikrovaskulaturu od ozljede. Djelovanje BMP-7 temelji se na antagonizmu djelovanja TGFβ koji je jaki profibrotički faktor rasta. Značajna je i činjenica da sama povećana ekspresija BMP-7 ima povoljan učinak na regeneraciju bubrega i štiti od posljedica ozljede i bolesti. Međutim, izuzetno je važan balansiran udio fibrotičkih antagonista i agonista. Kod zdravog bubrega ne vidi se aktivnost BMP-7 iako je njegova ekspresija visoka , dok je kod ozljede bubrega razina aktivnosti BMP-7 visoka , što se djelomično može pripisati regulacijskom mehanizmu koji se temelji na povišenoj razini BMP receptora tijekom ozljede. Neke molekule se vežu na BMP-7 i time imaju antagonistički ili agonistički način djelovanja. Antagonisti BMP-7 koji se direktno vežu na njega i onemogućuju mu vezanje za receptor su: noggin , USAG, DAN/Cerebrus , gremlin (znatno povećane koncentracije u dijelovima tubulointersticijske fibroze kod dijabetičke nefropatije) , kordin i CRIM1 . Po drugoj strani, protein sličan kielinu / kordinu (KCP) veže se na BMP-7 i pojačava mu vezanje za receptor. Strategije djelovanja BMP-7 u sprječavanju fibroze i kroničnog bubrežnog zatajenja temelje se na pet skupina djelovanja koje doprinose učinku: Prvi način temelji se na reverzibilnosti fibroze, povezane sa kroničnim bubrežnim zatajenjem, korištenjem rhBMP-7. Drugo je reindukcija embrionalnih razvojnih mehanizama budući da embrionalno tkivo ima

mogućnost potpune regeneracije i zamjene ozlijeđenog tkiva istovjetnom vrstom tkiva kakva je bila i prije ozljede. Nakon rođenja ta mogućnost rapidno opada i tada na ozljedu tkivo reagira reparacijom i formiranjem ožiljka. Treći mehanizam djelovanja BMP-7 u regeneraciji bubrega naglašava važnost tubularnih epitelnih stanica. BMP-7 inhibira sekreciju proinflamatornih kemokina od strane tubularnih epitelnih stanica, sprječava epitelno – mezenhimalnu tranziciju i vraća integritet tubularnim epitelnim stanicama. Četvrta uloga u fibrogenezi pripada ekstracelularnom matriksu čije značajno odlaganje je izrazito važno za fibrozu i ožiljkavanje. BMP-7 njegovo suvišno odlaganje inhibira pretežno putem povećane regeneracije bubrežnog parenhima, pa tako ekstracelularni matriks, koji bi u ovom slučaju imao nadomještajnu ulogu, nema što nadomještati budući da su oštećeni dijelovi zamijenjeni regeneriranim tkivom. Peti način djelovanja BMP-7 , koji se temelji na balansiranju između profibrotičkih i antifibrotičkih komponenata , važan je budući da prikazuje individualni odgovor svakog organizma na davanje BMP-7 . Naime, djelovanje BMP-7 i odgovor regeneracijom bit će značajno smanjen kod osoba koje imaju povećanu ekspresiju antagonista BMP-7 . (23)

5. ZAKLJUČAK

Progresija kronične renalne bolesti u zadnji stadij s uremijom predstavlja jedan od najvećih problema u nefrologiji i vodi do povećanja broja pacijenata koji trebaju transplantaciju ili dijalizu. Davanje rhBMP-7 pokazalo se na životinjskim modelima kao jedan od moguće obećavajućih načina rješavanja uzroka kroničnog bubrežnog zatajenja kao što je fibroza. BMP-7 ima važnu ulogu tijekom embrionalnog razvoja, ali i u održavanju bubrežne homeostaze budući da ubrzava regeneraciju tkiva nakon ozljede. Svoje antifibrotičke učinke postiže na slijedeće načine: smanjenjem lučenja proinflamatornih kemokina u tubularnim epitelnim stanicama, smanjenjem tranzicije epitelnog u mezenhimalno tkivo, smanjenjem depozicije ekstracelularnog matriksa, koji uzrokuje uništenje bubrežne arhitekture i nepravilnosti renalne funkcije, i povišenjem razine metaloproteinaze matriksa – 2 koja sudjeluje u degradaciji ekstracelularnog matriksa. Kronična bubrežna bolest (kronično bubrežno zatajivanje) sastoji se od 5 faza od kojih je zadnja faza kronično bubrežno zatajenje koje je karakterizirano uremijom i smrću ukoliko pacijent ne ide na dijalizu ili transplantaciju. U današnjem svijetu kronično bubrežno zatajenje je globalni problem i prevalencija je velika. Najčešći uzroci kronične bubrežne bolesti su dijabetes i hipertenzija čija je prevalencija svake godine sve veća i početak pojavljivanja sve raniji. Uz to, prisutne su i autoimune i genetske bolesti koje se također reflektiraju na bubreg i nakraju završavaju fibrozom i zatajenjem. Korištenje rhBMP-7 koji bi svojim djelovanjem inhibirao fibrozu , a poticao regeneraciju bubrežnog parenhima moglo bi predstavljati rješenje jednog velikog i sveprisutnog globalnog zdravstvenog problema.

6. SAŽETAK

BMP-7 pripada skupini koštanih morfogenetskih proteina koji pripadaju superobitelji TGFβ . Unatoč nazivu, njihovo je djelovanje prošireno na puno organa i tkiva , pa tako i na bubreg u kojem BMP-7 ima protektivnu ulogu, doprinosi regeneraciji i smanjuje fibrozu koja dovodi do kroničnog bubrežnog zatajenja. Očuvanje pravilne strukture i arhitekture tkiva izrazito je važno za očuvanje uredne funkcije organa. Brojna su stanja i bolesti koje dovode do fibroze bubrežnog parenhima ,a incidencija i prevalencija nekih od njih izrazito je velika, ne samo u Hrvatskoj, već u cijelom svijetu. To je slučaj sa šećernom bolešću, hipertenzijom i pijelonefritisom. Druge bolesti kao lupus nefritis , Alportov sindrom itd. isto su značajne i dovode do fibroze i afunkcionalnosti , iako je njihova pojavnost rjeđa. BMP-7 u svojem rekombinantnom obliku mogao bi predstavljati novu razinu liječenja bolesti za koje je sada dostupno samo liječenje u vidu dijalize, koja značajno smanjuje kvalitetu života i transplantacije, koja nije dostupna svima i nerijetko dođe do odbacivanja presatka.

KLJUČNE RIJEČI: Koštani morfogenetski protein 7 , regeneracija bubrega, fibroza bubrega , kronična bubrežna bolest

7. SUMMARY

BMP-7 belongs to a group of bone morphogenic proteins which is the part of the superfamily of TGFβ. Despite the name, their function has been extended to a wide range of organs and tissues, including the kidneys in which BMP-7 plays a protective role, contributes to regeneration and reduces fibrosis leading to chronic renal failure. Preserving the proper structure and tissue architecture is important to maintain proper organ function. There are numerous situations and diseases which lead to fibrous renal parenchyma. The incidence and prevalence of some of them are remarkably large, not only in Croatia but throughout the world. This is the case with diabetes mellitus, hypertension and pyelonephritis. Other illnesses such as lupus nephritis, Alport's syndrome, etc. are significant and lead to fibrosis and nonfunctional tissue even though their occurrence is not so often. BMP-7 in its recombinant form could represent a new level of disease treatment. Now treatment for those diseases are dialysis and transplantation. Dialysis significantly reduces the quality of life and transplantation is unavailable to everyone and often leads to graft rejection.

KEY WORDS: Bone Morphogenetic Protein 7, kidney regeneration, kidney fibrosis, chronic kidney disease

8. LITERATURA

1) Krmpotić-Nemanić J , Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. , korigirano izdanje Zagreb : Medicinska naklada Zagreb; 2007.
2) Junqueira LC , Carneiro J. Osnove histologije – Udžbenik i atlas. Prema desetome američkom izdanju Zagreb: Školska knjiga; 2005.
3) Furić Čunko V, Kes P , Bašić Jukić N. Izražaj koštanih morfogenetskih proteina u bubrezima. Acta Med Croatica, 66 (2012) 207-213
4) Španjol J, Đorđević G, Markić D, Fučkar D, Krpina K, Bobinac D. Bone Morphogenetic Protein-7 Expression in Human Pyelonephritis. Coll. Antropol. 34 (2010) Suppl. 2: 61–64
5) Omim.org, 2019, Baltimore, Maryland, SAD, BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 5, BMP5, [Internet], Omim.org, 2019, [pristupljeno 26.5.2019]. Dostupno na URL: https://www.omim.org/entry/112265
6) Dudley AT1, Robertson EJ. Overlapping expression domains of bone morphogenetic protein family members potentially account for limited tissue defects in BMP7 deficient embryos. Dev Dyn. 1997 Mar;208(3):349-62.
7) Michael Zeisberg, Bone morphogenic protein-7 and the kidney: current concepts and open questions, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 21, Issue 3, March 2006, Pages 568–573,
8) Tamana SK, Ezeugwu V, Chikuma J, Lefebvre DL, Azad MB, et al. (2019) Screen-time is associated with inattention problems in preschoolers: Results from the CHILD birth cohort study. PLOS ONE 14(4): e0213995

9) Taro Tsujimura, Mana Idei, Masahiro Yoshikawa, Osamu Takase, and Keiichi Hishikawa. Roles and regulation of bone morphogenetic protein-7 in kidney development and diseases. World J Stem Cells. 2016 Sep 26; 8(9): 288–296.

10) S Vukicevic, V Basic, D Rogic, N Basic, M S Shih, A Shepard, D Jin, B Dattatreyamurty, W Jones, H Dorai, S Ryan, D Griffiths, J Maliakal, M Jelic, M Pastorcic, A Stavljenic, and T K Sampath. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) reduces severity of injury after ischemic acute renal failure in rat. J Clin Invest. 1998 Jul 1; 102(1): 202–214

11) Medscape.com, 2019, New York, SAD, Lupus Nephritis [Internet], Medscape.com, 2019 [pristupljeno 26.5.2019]. Dostupno na URL:https://emedicine.medscape.com/article/330369-overview

12) ghr.nlm.nih.gov, 2019, Bethesda, SAD, Systemic lupus erythematosus [Internet], National Library of Medicine, 2019 [pristupljeno 26.5.2019]. Dostupno na URL: https://ghr.nlm.nih.gov/condition/systemic-lupus-erythematosus#definition

13) Shuhong Han, Haoyang Zhuang, Stepan Shumyak, Lijun Yang, and Westley H. Reeves. Mechanisms of Autoantibody Production in Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2015; 6: 228.

14) Salem Almaani, Alexa Meara and Brad H. Rovin. Update on Lupus Nephritis. CJASN May 2017, 12 (5) 825-835

15) Michael Zeisberg, Cindy Bottiglio, Navin Kumar, Yohei Maeshima, Frank Strutz, Gerhard A. Muller, and Raghu Kalluri. Bone morphogenic protein-7 inhibits progression of chronic renal fibrosis associated with two genetic mouse models. Am J Physiol Renal Physiol 285: F1060–F1067, 2003.

16) kidneyresearchuk.org,2019, Peterborough,Cambridgeshire, Alport Syndrome [Internet], Kidney Research UK, 2019 [pristupljeno 26.5.2019]. Dostupno na URL: https://www.kidneyresearchuk.org/health-information/alports-syndrome

17) Damjanov I , Seiwerth S , Jukić S, Nola M. Patologija. 4.izdanje, Zagreb: Medicinska Naklada Zagreb ; 2014.

18) Ohigashi M, Kobara M, Takahashi T, Toba H, Wada T, Nakata T. Pitavastatin suppresses hyperglycaemia- induced podocyte injury via bone morphogenetic protein- 7 preservation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2017;44:378–385.

19) Wang, Lapage, Hirschberg. Loss of Tubular Bone Morphogenetic Protein–7 in Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 12: 2392–2399, 2001

20) Saulo Klahr, Jeremiah Morrissey. Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor: Management of comorbidities in kidney disease in the 21st century: Anemia and bone disease,Kidney International,Volume 64, Supplement 87,2003,Pages S105-S112,ISSN 0085-2538

21) Kumar V, Abbas A , Aster J. Robbins Basic Pathology. 9.izdanje, Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc. ; 2013.

22) Carsten P BramlageEmail author, Björn Tampe, Michael Koziolek, Imad Maatouk, Jelena Bevanda, Peter Bramlage, Katharina Ahrens, Katharina Lange, Holger Schmid, Clemens D Cohen, Matthias Kretzler and Gerhard A Müller. Bone Morphogenetic Protein (BMP)-7 expression is decreased in human hypertensive nephrosclerosis. BMC Nephrology201011:31

23) Michael Zeisberg & Raghu Kalluri. Reversal of experimental renal fibrosis by BMP7 provides insights into novel therapeutic strategies for chronic kidney disease. Pediatr Nephrol (2008) 23:1395–1398

9. ŽIVOTOPIS

Dora Krebelj rođena je 25. veljače 1995. u Varaždinu. VI. Osnovnu školu u Varaždinu pohađala je u razdoblju od 2001. do 2009. godine. Nakon završetka osnovne škole obrazovanje je nastavila u Prvoj gimnaziji u Varaždinu gdje 2013. godine maturirala. Iste godine upisala je integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci i sada je studentica šeste godine.