

Aktivin-Follistatin Sistemi : Böbrek Hasarına Yeni Bir Yaklaşım

Activin-Follistatin System: A New Approach to Renal Injury

Ebru Köken¹, Eser Öz Oyar²

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Aktivinler dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) süperailisi üyesi sitokinlerdir. Vücutta çeşitli sistemlerde embriyogenez, bağışıklık yanıtının düzenlenmesi, yara iyileşmesi gibi çeşitli büyüme ve farklılaşma olaylarını düzenleyen bir dizi etkisinin bulunmaktadır. Aktivinlerin vücuttaki işlevlerini düzenleyen en önemli faktör, diğer adı 'aktivin bağlayıcı protein' olan "Follistatin" dir. Follistatin ilk olarak folikül sıvısında, hipofizden folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını düzenleyen bir protein olarak tanımlanmıştır. Günümüzde follistatinin vücuttaki birçok dokudan yaygın olarak sentezlendiği ve salgılandığı, reproduktif ve reproduktif olmayan çok sayıda işlevi olduğu bilinmektedir. Follistatin tüm bu etkilerini çoğunlukla aktivine affinitesi doğrultusunda, aktivine bağlanarak onu inhibe etmesi ile gerçekleştirmektedir.

Aktivin-follistatin sisteminin böbrek gelişimi ve rejenerasyonunda önemli rolleri bulunmaktadır. Böbreklerin embriyolojik gelişim sürecinde aktivinlerin tübül oluşumu ve gelişimini engelleyici etki gösterdiği, follistatinin aktivini inhibe ederek organogenez sürecinin sağlıklı ilerleyişine katkı sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Böbrek doku tamiri ve rejenerasyonu sürecinde aktivin-follistatin sisteminin rolü sıçanlarda oluşturulmuş iskemik reperfüzyon modelinde ve üreteral obstrüksiyonla oluşturulan fibrozis modelinde incelenmiş, bu çalışmalarda aktivinin böbrek hasarını ve fibrozisi ilerletici rol oynadığı, eksojen follistatin uygulaması ile aktivinin inhibe edilmesinin ise böbreğin iyileşme sürecine katkı sağladığı gösterilmiştir. Sınırlı sayıda bu çalışmalar, böbrek hasarında eksojen follistatin uygulamasının böbrek tübül rejenerasyonunda yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceğini göstermektedir. Bu derleme aktivin-follistatin sisteminin böbrek gelişimi ve böbrek hasarının iyileşmesi süreçlerinde nasıl etki gösterdiğini özetlemektedir.

Anahtar Sözcükler: Aktivin, Follistatin, Akut Böbrek Hasarı, Nefrotoksisite, Renal Fizyoloji, Renal Rejenerasyon

Geliş Tarihi: 03.03.2020

Kabul Tarihi: 11.05.2020

ABSTRACT

Activities are cytokines that are members of the transforming growth factor beta (TGF- β) superfamily. Activins have a number of effects in the body that regulate various growth and differentiation events such as embryogenesis, immune response regulation, wound healing in various systems in the body. The most important factor regulating the functions of activins in the body is the follistatin, also known as 'activin binding protein'. Follistatin was first described as a protein in the follicle fluid that regulates the release of follicle-stimulating hormone (FSH) from the pituitary. Nowadays, it is known that follistatin is widely synthesized and secreted from many tissues in the body and has many reproductive and non-reproductive functions. Follistatin achieves these effects by binding to activin due to its affinity to activin and inhibiting it.

Activin-follistatin system has important roles in renal development and regeneration. It has been shown in many studies that the activins inhibit the development of tubules in the embryological development process of the kidneys. Follistatin inhibits the actions of activins and contributes to the healthy progress of the renal organogenesis process. The role of the activin-follistatin system in renal tissue repair and regeneration was investigated in the ischemia reperfusion model in rats and in the ureteral obstruction-induced fibrosis model. These limited number of studies indicate that exogenous follistatin administration in renal injury may be a new therapeutic approach in renal tubule regeneration. This review summarizes how the activin-follistatin system acts in the process of renal development and recovery of renal damage.

Key Words: Activin, Follistatin, Acute Kidney Injury, Nephrotoxicity, Renal Physiology, Renal Regeneration

Received: 03.03.2020

Accepted: 05.11.2020

ORCID ID: E.K. 0000-0001-8531-2748, E.Ö.O. 0000-0003-1805-4149

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Ebru Köken, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi B Blok, Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
Tel: +90 555 627 4834 E-posta: dr.ebrukoken@gmail.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.111>

GİRİŞ

Aktivinler dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β ailesinin üyesi olan bir sitokin grubudur. Başlangıçta hipofizden folikül uyarıcı hormon (FSH) salınmasını uyarıcı bir faktör olarak keşfedilen (1,2) aktivinlerin, günümüzde embriyogenezin düzenlenmesi (3), pluripotent kök hücre gelişimi (3), bağışıklık yanıtının düzenlenmesi (4,5), yara iyileşmesi (6, 7) gibi birçok biyolojik süreçte görev aldığı bilinmektedir. Bunun dışında preeklampsi, astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı, yanık ve romatoid artrit gibi akut ve kronik enfeksiyon durumlarında da aktivinler anahtar rol oynamaktadır (8,9).

Aktivinlerin vücuttaki işlevlerini düzenleyen en önemli faktör, diğer adı 'aktivin bağlayıcı protein' olan "Follistatin" dir (10). Follistatin biyolojik etkilerini çoğunlukla aktivine bağlanarak onu inhibe etmesi üzerinden gerçekleşmektedir (11). Böylece aktivin ve follistatin birbirini dengeleyerek fizyolojik süreçlerin sağlıklı işlenmesini sağlayan bir sistem oluşturmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda aktivin ve follistatinin böbrek gelişimi ve rejenerasyonunda önemli hayati görevleri olduğu gösterilmiştir. Bu derleme aktivin-follistatin sisteminin böbrek fizyolojisindeki rolünü anlatan güncel bilgileri özetlemektedir.

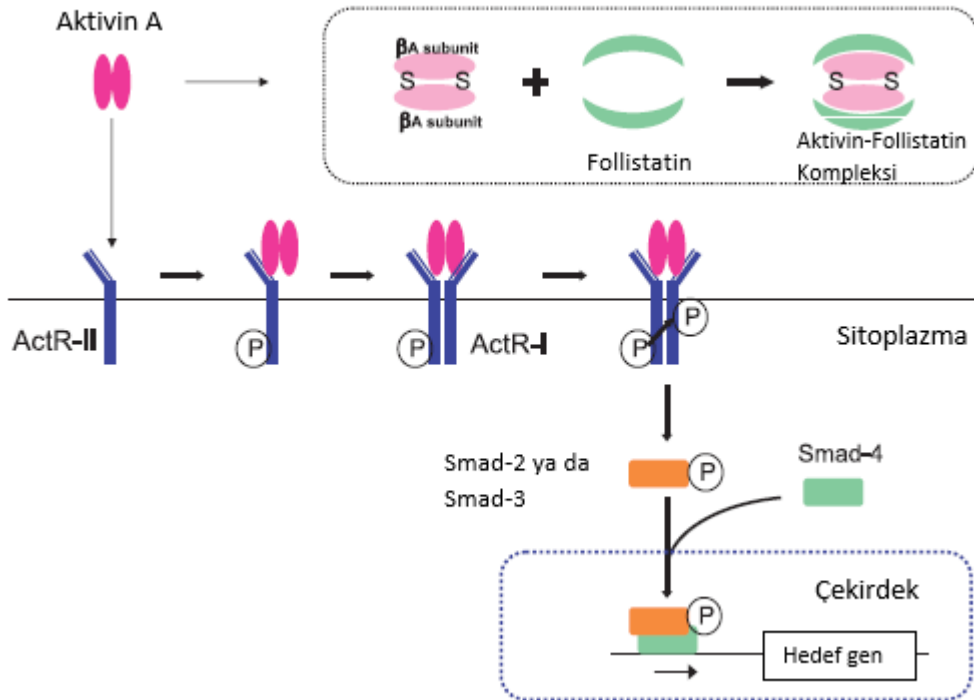
Aktivin- Follistatin Sistemi

Aktivinler birbirine disülfid bağları ile bağlı β zincirlerinden oluşan dimerik proteinlerdir. Vücutta homodimerik aktivin A (β_A - β_A), aktivin B (β_B - β_B) ve heteromerik aktivin AB (β_A - β_B) olmak üzere üç farklı yapıda bulunabilirler. Son dönemde sentezlenen β_C , β_D , β_E zincirlerinin ise aktivin A'yı antagonize edebileceği düşünülmektedir (12, 13). İlk keşfedilmiş olan, vücutta en yaygın bulunan, biyolojik özellikleri en iyi bilinen ve diğer aktivin türlerine göre daha etkin olan aktivin türü, aktivin A'dır.

Aktivinler biyolojik etkilerini hücre membranında tip I (ActR-I) ve tip II (ActR-II) reseptörler ve hücre içinde serin/treonin kinaz parçasından oluşan bir reseptör kompleksi aracılığıyla gerçekleştirir (14,15).

Aktivin ilk olarak sinyalini ulaştırmak istediği hücre yüzeyindeki ActR-II reseptörüne bağlanır. ActR-II, kinaz parçasıyla Act-I' i glisin ve serin bölgelerinden fosforilleyerek aktifleştirir. Bu reseptör kompleksinin aktifleşmesinin sonucu aktivin sinyalleri hücre içindeki Smad proteinlerine aktarılır (Şekil 1). Günümüzde tanımlanmış sekiz Smad proteininden Smad-2 ve 3 aktivin sinyali iletiminden sorumludur. ActR-I'in aktifleşmesinden sonra Smad-2 veya Smad-3, Smad-4'e (ko-Smad) bağlanır, ve birlikte heteromerik bir kompleks oluştururlar. Bu kompleks nükleusa doğru yer değiştirir ve burada hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler (16, 17). Smad proteinlerinin dışında, p38 MAPK, JNK ve ERK 1/2 gibi inflamasyon ve stres ilişkili yolların da aktivinle aktive olduğu yeni çalışmalarda gösterilmiştir (18, 19).

Aktivinler vücutta birçok dokuda yaygın olarak sentezlenmektedir ve biyolojik işlevlerinin düzenlenmesinde bir takım hücre içi ve hücre dışı yapı görev almaktadır (20). Bunlardan en önemlisi bir aktivin-bağlayıcı protein olan "follistatin"dir (21). Follistatinler hücre yüzeyindeki aktivinlere ve heparan sülfat proteoglikanlara yüksek kararlılıkla bağlanan monomerik bir polipeptiddir (22, 23). Follistatinin dolaşımında temel olarak iki izoformu bulunmaktadır: FST315, dolaşımdaki esas follistatindir. FST288 ise vücutta daha çok dokulara bağlı halde bulunan follistatin türevidir (24). Follistatin, aktivine yüksek afinite ile bağlanır ve aktivinin kendi reseptörlerine bağlanmasını geri dönüşümsüz olarak engeller (25). Follistatin tarafından tuzaklanan aktivin endositoz ile hücre içine alınır ve ardından lizozomlarda proteolize uğrar. Çeşitli dokularda follistatinin ekspresyonu aktivinin kendisi dahil birçok faktör tarafından düzenlenir (26). Bu karşılıklı kontrol durumu aktivin-follistatin sistemini fizyolojik bir düzenleyici mekanizma olmasını sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda, oksidatif hasar, glukoz yetersizliği gibi hücre stres koşullarında follistatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Follistatinin hücre stresine karşı koruyucu olabileceği, vücuttaki aktivin/follistatin dengesinin bozulmasının hastalıkların oluşum sürecinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (27).



Şekil 1. Aktivin-Follistatin sistemi sinyal yolağı (32).

Böbrek Gelişiminde Aktivin-Follistatin Sistemi

Memelilerde böbrek organogenezi, pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olarak adlandırılan üç evreden sonra kalıcı böbrek gelişimi ile tamamlanmaktadır. Bu sürecin sağlıklı bir şekilde tamamlanması, epitelyal üreter tomurcuğu ile metanefrik mezenkimin birbirini uyaran sinyal sisteminin düzgün çalışmasına bağlıdır (28).

Son yıllarda yapılan in vitro çalışmalarda böbrek gelişiminde hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi birtakım büyüme faktörünün rol oynadığı gösterilmiştir (29). Bu büyüme faktörlerinin inhibe edilmesi embriyonik böbrek gelişimini olumsuz etkilemektedir.

TGF- β ailesinin de böbrek gelişiminde birçok biyolojik etkisi olduğu gösterilmiştir, ancak diğer büyüme faktörlerinin aksine böbrek tübüllerinin dallanmasını inhibe eden TGF- β , bu sürecin negatif düzenleyicisidir (30). Tübülogenezi kolaylaştıran ve inhibe eden faktörlerin arasındaki denge, böbreklerin sağlıklı gelişimi için önemlidir.

Aktivin ve follistatin de gelişim döneminde böbreklerde sentezlenen faktörlerdendir (31). Böbreklerin embriyolojik gelişim sürecinde aktivinlerin tübül oluşumu ve gelişimini engellediği, follistatinin aktivini inhibe ederek organogenez sürecinin normal ilerleyişine katkı sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (32). Aktivin A'nın böbrek gelişimini düzenlemedeki rolleri, fare embriyolarından elde edilen böbrek dokularını aktivin A'ya maruz bırakan in vitro çalışmalarda incelenmiştir. Bu embriyonik yapılarda tübülogenezin geciktiği ve bozulduğu, metanefroz sayısının da azaldığı gözlemlenmiştir (33). Başka bir çalışmada aktivin A'nın böbrek organogenezindeki olumsuz etkisinin, follistatin ile tamamen geri dönüştürülebileceği gösterilmiştir (34).

Böbrek Rejenerasyon Sürecinde Aktivin-Follistatin Sistemi

Böbrek tübül hücreleri iskemi, toksisite ya da enfeksiyona maruziyet gibi bir hasar sonrasında kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir. Renal iskemi veya renal toksinlerin neden olduğu akut tübül nekroz sonrası hücreler DNA sentezini arttırır, bölünerek çoğalma yeteneklerini geri kazanır ve işlevsel nefronları oluşturabilmek için farklılaşır (35,36). Bütün bu onarım aşamalarında bazı büyüme faktörleri kritik rol oynamaktadır. Böbrek rejenerasyonun reotropik faktörlerle uyarılma durumu, böbrek hastalığının engellenmesi ve tedavisi konusunda yeni yaklaşımlar sağlamaktadır (37).

Böbrek doku tamiri ve rejenerasyonu sürecinde aktivin-follistatin sisteminin rolü sıçanlarda oluşturulmuş iskemi reperfüzyon modelinde (38,39) ve üreteral obstrüksiyonla oluşturulan fibrozis modelinde (40) incelenmiş, bu çalışmalarda aktivinin böbrek hasarını ve fibrozisi ilerletici rol oynadığı, eksojen follistatin uygulaması ile aktivinin inhibe edilmesinin ise böbreğin iyileşme sürecine katkı sağladığı gösterilmiştir. Sınırlı sayıda bu çalışmalar, böbrek hasarında eksojen follistatin uygulamasının böbrek tübül rejenerasyonunda yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceğini göstermektedir.

Aktivin-follistatin sisteminin böbreğin onarım ve rejenerasyon süreçlerindeki rolü, çeşitli böbrek hasar modelleri kullanılarak incelenmiştir. Maeshima ve arkadaşlarının renal iskemi sonrası aktivin A'nın tübül hücrelerinin rejenerasyonunu incelediği bir çalışmada renal iskemi sonrası böbrekte aktivin β A mRNA ve protein düzeylerinin yükseldiği, follistatin ekspresyonunun ise azaldığı gösterilmiştir (38). Renal iskemi oluşturulan sıçanlarda reperfüzyon ile eş zamanlı intravenöz rekombinant follistatin uygulandığında akut böbrek hasarı bulgularının follistatin uygulanmayan sıçanlara göre belirgin azaldığı gösterilmiştir. Bunun yanında follistatin tedavisi alan sıçanlarda renal tübüllerdeki apoptotik değişiklikler belirgin azalırken, proliferasyonun hızlandığı gözlemlenmiştir (38). Böbrek hasarının serumdaki belirteçleri olan kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) seviyeleri ise follistatin tedavisi sonrası anlamlı oranda düşmüştür. İskemik böbrek hasarı sonrası sıçanlara intravenöz aktivin A uygulaması ise tübül hücre proliferasyonunu engellemektedir (32). Bu bulgular aktivin A üretimindeki artışın tübül hasarını arttırdığı ve hasarlanmış tübüllerde rejenerasyon sürecini engellediğini, follistatinin ise endojen aktivini bloke ederek böbrek rejenerasyon sürecini hızlandırıldığını göstermektedir.

TGF- β ailesinin bir üyesi olan aktivinlerin doku fibrozisinde de önemli görevleri vardır. Aktivin-follistatin sisteminin böbrek dokusu fibrotik sürecindeki rolünü araştırmak için tek taraflı üreter obstrüksiyon yapılan sıçanlar kullanılmıştır (41). Obstrüksiyonlu böbreklerin tübül hücrelerinde aktivin A düzeyinin sağlıklı böbreklere kıyasla arttığı gözlemlenmiştir. In vitro çalışmalarda aktivin A'nın renal interstisyel fibroblastların çoğalmasını ve tip I kollajen sentezini uyardığı, böylece böbreklerin fibrotik hasar sürecini hızlandırdığı, follistatin uygulamasının ise bu hasarı engellediği gösterilmiştir (42). In vivo ve in vitro glomerülo nefrit modellerinde ise aktivin A'nın glomerülo nefrit gelişiminde pro-fibrotik bir sitokin olarak glomerül matriks proteinlerinin üretimini uyararak matriksin genişlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir (43, 44). Mehta ve arkadaşlarının 2018 yılında fareler üzerinde yaptığı çalışmada follistatinin oksidatif stres ve apoptoza karşı koruyucu rol oynayarak kronik böbrek hasarını engellediği, renal fibrozisten koruyarak böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (45). Bizim yaptığımız güncel bir çalışmada sıçanlarda sisplatin ile oluşturulmuş akut böbrek hasarı modelinde, follistatin tedavisinin aktivin A'yı baskılayarak böbreklerde apoptozu ve inflamasyonu baskıladığı ve böbrek hasarını belirgin oranda azalttığını gözlemledik (46).

SONUÇ

Farklı böbrek hasarı modellerinde aktivin A düzeyinin hasarlı dokuda arttığı, follistatin düzeyinin azaldığı, follistatin uygulamasının böbrek hasarını engelleyici ve iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu veriler follistatinin böbrek hasarında potansiyel bir tedavi ajanı olabileceğini göstermektedir. Aktivin-follistatin sisteminin böbrek hasarı ve rejenerasyon sürecindeki etkilerini hangi yollar üzerinden gerçekleştirdiği henüz tamamen aydınlatılmamış bir konudur. Endojen üretilen follistatin glikoproteininin böbrek hasar sürecinde tedavi amaçlı kullanımı, sentetik üretilen ve diğer dokularda yan etkileri olan birçok eksojen ajana üstünlük taşımaktadır. Ancak bu bilgilerin ileri prelinik çalışmalarda moleküler düzeyde desteklenmesi ve pekiştirilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, et al. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the β -subunits from the two forms of inhibin. *Nature*. 1986; 321:779-82.
- Vale W, Rivier J, Vaughan J, Mcclintock R, Corrigan A, Woo W, et al. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature*. 1986; 321:776-9.
- Pauklin S, Vallier L. Activin/Nodal signalling in stem cells. *Development*. 2015; 142:607-19.
- Ogawa K, Funaba M. Activin in humoral immune responses. *Vitam. Horm.* 2011; 85:235-53.
- Hedger M P, Winnall W R, Phillips D J, de Kretser D M. The regulation and functions of activin and follistatin in inflammation and immunity. *Vitam. Horm.* 2011; 85:255-97.
- Antsiferova M, Werner S. The bright and the dark sides of activin in wound healing and cancer. *J. Cell Sci.* 2012; 125:3929-37.
- Antsiferova M, Martin C, Huber M, Feyerabend T B, Förster A, Hartmann K, et al. Mast cells are dispensable for normal and activin-promoted wound healing and skin carcinogenesis. *J. Immunol.* 2013; 191:6147-55.
- de Kretser D M, O'Hehir R E, Hardy C L, Hedger M P. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 359:101-6.
- Werner S, Alzheimer C. Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17:157-71.
- Wijayarathna R, Hedger M P. Activins, follistatin and immunoregulation in the epididymis. *Andrology.* 2019; 7:703-11.
- Namwanje M, Brown C W. Activins and Inhibins: Roles in Development, Physiology, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016; 8:a021881.
- Mellor S L, Ball E M, O'Connor A E, Ethier J F, Cranfield M, Schmitt J F, et al. Activin betaC-subunit heterodimers provide a new mechanism of regulating activin levels in the prostate. *Endocrinology.* 2003; 144:4410-9.
- Gold E, Marino F E, Harrison C, Makanji Y, Risbridger G. Activin- β (c) reduces reproductive tumour progression and abolishes cancer-associated cachexia in inhibin-deficient mice. *J Pathol.* 2013; 229:599-607.
- Welt C K. The physiology and pathophysiology of inhibin, activin and follistatin in female reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002; 14:317-23.
- Oda S, Nishimatsu S I, Murakami K, Ueno N. Molecular cloning and functional analysis of a new activin β subunit: A dorsal mesoderm-inducing activity in *Xenopus*. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1995; 210:581-8.
- Xia Y, Schneyer A L. The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function. *J. Endocrinol.* 2009; 202: 1-12.
- Hill C S. Nucleocytoplasmic shuttling of Smad proteins. *Cell Res.* 2009; 19:36-46.

18. Huang H M, Chiou H Y, Chang J L. Activin A induces erythroid gene expressions and inhibits mitogenic cytokine-mediated K562 colony formation by activating p38 MAPK. *J Cell Biochem.* 2006; 98:789–97.
19. Cocolakis E, Lemay S, Ali S, Lebrun J J. The p38 MAPK pathway is required for cell growth inhibition of human breast cancer cells in response to activin. *J Biol Chem.* 2001; 276:18430–6.
20. Jones K L, Mansell A, Patella S, Scott B J, Hedger MP, de Kretser D M, Phillips D J. Activin A is a critical component of the inflammatory response, and its binding protein, follistatin, reduces mortality in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:16239–44.
21. Nakamura T, Sugino K, Titani K, Sugino H. Follistatin, an activin-binding protein, associates with heparan sulfate chains of proteoglycans on follicular granulosa cells. *J Biol Chem.* 1991; 266:19432–7.
22. Robertson D M, Klein R, de Vos F L, McLachlan R I, Wettenhall R E, et al. The isolation of polypeptides with FSH suppressing activity from bovine follicular fluid which are structurally different to inhibin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 149:744–9.
23. Ueno N, Ling N, Ying SY, Esch F, Shimasaki S, Guillemin R. Isolation and partial characterization of follistatin: A single-chain mr 35,000 monomeric protein that inhibits the release of follicle-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84:8282–6.
24. Lerch T F, Shimasaki S, Woodruff T K, Jardetzky T S. Structural and biophysical coupling of heparin and activin binding to follistatin isoform functions. *J Biol Chem.* 2007; 282:15930–9.
25. Thompson T B, Lerch T F, Cook R W, Woodruff T K, Jardetzky T S. The structure of the follistatin:activin complex reveals antagonism of both type I and type II receptor binding. *Dev. Cell.* 2005; 9: 535–43.
26. Welt C, Sidis Y, Keutmann H, Schneyer A. Activins, inhibins, and follistatins: from endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Biol Med.* 2002; 227:724–52.
27. Zhang L, Liu K, Han B, Xu Z, Gao X. The emerging role of follistatin under stresses and its implications in diseases. *Gene.* 2018; 639:111–6.
28. Saxén L, Sariola H. Early organogenesis of the kidney. *Pediatr Nephrol.* 1987; 1:385–92.
29. Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S. Kidney morphogenesis: Cellular and molecular regulation. *Mechanisms of Development.* 2000; 92: 31–45.
30. Sakurai H, Nigam SK. Transforming growth factor-beta selectively inhibits branching morphogenesis but not tubulogenesis. *Am J Physiol.* 1997; 272:139–46.
31. Lei S, Jeyna R, Sioned O, Lin Y, Wen G J. Clinical and Therapeutic Implications of Follistatin in Solid Tumours. *Cancer Genomics Proteomics.* 2016; 13: 425–36.
32. Maeshima A, Miya M, Mishima K, Yamashita S, Kojima I, Nojima Y. Activin A: autocrine regulator of kidney development and repair. *Endocr J.* 2008; 55:1–9.
33. Maeshima A, Vaughn DA, Choi Y, Nigam SK. Activin A is an endogenous inhibitor of ureteric bud outgrowth from the Wolffian duct. *Dev Biol.* 2006;295:473–85.
34. Maeshima A, Zhang YQ, Furukawa M, Naruse T, Kojima I. Hepatocyte growth factor induces branching tubulogenesis in MDCK cells by modulating the activin-follistatin system. *Kidney Int.* 2000; 58:1511–22.
35. Bonventre J V, Weinberg J M. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003; 14:2199–210.
36. Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, Molitoris B A, Ronco C, Warnock D G, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11.
37. Shah MM, Sampogna R V, Sakurai H, Bush KT, Nigam SK. Branching morphogenesis and kidney disease. *Development.* 2004; 131:1449–62.
38. Maeshima a, Zhang YQ, Nojima Y, Naruse T, Kojima I. Involvement of the activin-follistatin system in tubular regeneration after renal ischemia in rats. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:1685–95.
39. Fang DYP, Lu B, Hayward S, de Kretser DM, Cowan PJ, Dwyer KM. The Role of Activin A and B and the Benefit of Follistatin Treatment in Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Mice. *Transplant direct.* 2016;2:e87.
40. Maeshima A, Mishima K, Yamashita S, Nakasatomi M, Miya M, Sakurai N, et al. Follistatin, an activin antagonist, ameliorates renal interstitial fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
41. Yamashita S, Maeshima A, Kojima I, Nojima Y. Activin A Is a Potent Activator of Renal Interstitial Fibroblasts. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:91–101.
42. Wagers A J, Sherwood R I, Christensen J L, Weissman I L. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science.* 2002; 297:2256–9
43. Gaedeke J, Boehler T, Budde K, Neumayer H H, Peters H. Glomerular activin A overexpression is linked to fibrosis in anti-Thy1 glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:319–28.
44. Tumber T, Guasch G, Greco V, Blanpain C, Lowry W E, Rendl M, et al. Defining the Epithelial Stem Cell Niche in Skin. *Science (80-).* 2004; 303:359–63.
45. Mehta N, Gava A L, Zhang D, Gao B, Krepinsky J C. Follistatin Protects Against Glomerular Mesangial Cell Apoptosis and Oxidative Stress to Ameliorate Chronic Kidney Disease. *Antioxidants Redox Signal.* 2019; 31:551–71.
46. Koken E, Oz Oyar E, Uyanikgil Y, Aksun S, Azak Pazarlar B, Bilister C, et al. Exogenous follistatin administration ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury through anti-inflammation and anti-apoptosis effects. *Bratislava Med J.* 2020; 121:143–50.