

La complessa eziopatogenesi della glomerulosclerosi focale segmentaria

In Depth Review

Martina Tedesco^{1,2,3}, Elisa Delbarba², Claudia Izzi², Francesco Scolari^{1,2}, Federico Alberici^{1,2}

1 Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica (DSMC), Brescia, Italia

2 ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

3 Dipartimento di scienze biomediche e cliniche 'Luigi Sacco', Milano, Italia



Martina Tedesco

Corrispondenza a:

Martina Tedesco, MD

Dipartimento di scienze biomediche e cliniche 'Luigi Sacco'

Via Giovanni Battista Grassi 74, 20157 Milano, Italia

Tel/Fax: 3938092599

E-mail: m.tedesco1794@gmail.com

ABSTRACT

La glomerulosclerosi focale segmentaria (GSFS) è uno spettro patologico sotteso da fattori eziologici estremamente eterogenei. La conoscenza delle cause di GSFS dovrebbe essere parte del bagaglio culturale del nefrologo, influenzando in modo importante la successiva gestione clinica del malato. La terapia immunosoppressiva andrà infatti considerata solo per le forme idiopatiche, mentre per tutte le forme secondarie sarà necessario mettere in atto manovre volte a trattare o contenere il fattore scatenante la glomerulonefrite. L'importanza di distinguere le forme idiopatiche dalle secondarie deriva inoltre dal fatto che solo le prime tendono a recidivare nel post trapianto.

Occorre sottolineare come, nonostante l'elevata eterogeneità dei fattori eziologici, i momenti patogenetici della GSFS sono simili e recenti ricerche avrebbero anche permesso l'identificazione di cellule glomerulari potenzialmente in grado di contribuire al ripristino del comparto podocitario rappresentando pertanto bersagli terapeutici di grande interesse.

Obiettivo di questa review è quello di discutere i fattori eziologici responsabili di GSFS oltre che svolgere una trattazione sui principali momenti patogenetici di questa glomerulonefrite.

PAROLE CHIAVE: glomerulosclerosi focale segmentaria, sindrome nefrosica, podocitopatia

Introduzione

La glomerulosclerosi focale segmentaria (GSFS) è stata storicamente definita come un pattern di danno glomerulare caratterizzato da sclerosi in parte del flocculo (segmentale) di una porzione variabile di glomeruli (focale) alla microscopia ottica di una biopsia renale [1]. Essa è attualmente una delle più frequenti cause di sindrome nefrosica, entità clinica con incidenza di 20-70 casi su 1000000 di persone/anno e prevalenza di 160 casi su 1000000 di persone; la GSFS, infatti, arriva a costituire fino al 25-40% dei casi totali di sindrome nefrosica dell'adulto e il 20% dei casi totali dell'infante [1-3], con una lieve predilezione per il sesso maschile (rapporto M:F = 1.5-2:1) [4, 5]. I tassi di incidenza medi riportati in letteratura globalmente sono compresi tra 2 e 11/1000000 di persone/anno [6]; è tuttavia importante sottolineare come, nelle ultime decadi, l'incidenza della GSFS abbia subito un incremento complessivo di 3-13 volte, a fronte di un relativo calo nella diagnosi di altre glomerulonefriti [2, 4, 7]. La GSFS è inoltre la glomerulonefrite primitiva associata al più elevato tasso di progressione verso l'insufficienza renale avanzata (*end stage renal disease – ESRD*), anch'esso in progressivo incremento: dal 1980 al 2000 è stato infatti riportato un incremento complessivo della proporzione di ESRD attribuibili alla GSFS di 11 volte (da 0.2% a 2.3%) [8]. Nel 2010 tale stima è ulteriormente salita al 4% [9].

Dal punto di vista eziopatogenetico la GSFS è sottesa ad uno spettro di condizioni cliniche estremamente eterogenee. In base all'identificazione o meno di un agente eziologico causale essa può essere classificata in forme secondarie, cui è attribuito il 20% dei casi, e in una forma idiopatica, responsabile del restante 80%; nelle forme secondarie sono incluse le cause geneticamente determinate, post-adattative, iatogene e associate a patologie infettive (Tabella I) [1, 10].

Classificazione	Eziopatogenesi	Manifestazioni cliniche	Terapia e prognosi
GSFS idiopatica	Sconosciuta; probabile fattore permeabilizzante non attualmente identificato	Esordio improvviso di sindrome nefrosica severa	Moderata risposta alla terapia steroidea e/o immunosoppressiva. Recidiva post-trapianto frequente
GSFS genetica	Forme monogeniche, microRNA	Variabili, esordio tendenzialmente precoce nelle mutazioni AR e tardivo in quelle AD	Nella maggior parte dei casi resistenti a multipli approcci terapeutici, raramente alcune forme sono sensibili alla terapia steroidea. Recidiva post-trapianto poco probabile
GSFS associata ad APOL1	Alleli ad alto rischio specifici dell'etnia afroamericana, su cui agiscono numerosi fattori ambientali	Proteinuria di grado variabile	Responsiva alle terapie sia per la GSFS idiopatica che post-adattativa, aumentato rischio di ESRD. Recidiva post-trapianto possibile
GSFS post-adattativa	Disequilibrio tra carico metabolico/ pressorio e capacità di adattamento glomerulare	Proteinuria di grado variabile, albuminemia nei limiti, edema minimo	Andamento lentamente progressivo. Buona risposta alla terapia supportiva con inibitori del sistema RAA. Recidiva post-trapianto poco probabile
GSFS associata a farmaci	Presunto effetto tossico diretto sul podocita	Proteinuria di grado variabile	Reversibile alla sospensione del farmaco nella maggior parte dei casi. Recidiva post-trapianto poco probabile
GSFS associata a infezioni	Rilascio di citochine pro-infiammatorie o infezione diretta del podocita	Proteinuria di grado variabile	Trattamento dell'infezione, prognosi variabile Recidiva post-trapianto possibile se infezione persistente

AD: autosomico dominante; APOL1: apolipoproteina L1; AR: autosomico recessivo; ESRD: *end stage renal disease*; RAA: renina-angiotensina II-aldosterone

Tabella I: Caratteristiche cliniche delle 6 principali eziologie di GSFS

Le molteplici eziologie della GSFS

GSFS idiopatica

La GSFS idiopatica è la forma più comune dell’adolescente e giovane adulto, anche se la sua insorgenza può verificarsi a qualsiasi età [10]. Da ormai lungo tempo numerose evidenze supportano la presenza di uno o più fattori circolanti patogenetici con effetto permeabilizzante sulla barriera di filtrazione glomerulare [11]. Da segnalare l’elevata percentuale di recidiva post-trapianto renale, che può verificarsi anche precocemente, portando ad una rapida perdita dell’organo trapiantato nel 50% dei casi [12]; da sottolineare come la plasmaferesi e le sue varianti si associno ad una riduzione della proteinuria [13] e del rischio di perdita dell’organo [14]. Di interesse sono inoltre case report che descrivono la remissione della proteinuria in pazienti trapiantati da donatore con GSFS idiopatica [15], così come la completa remissione clinico-istologica successiva al riutilizzo di trapianti renali da un primo ricevente con recidiva precoce di GSFS post-trapianto ad un secondo ricevente con ESRD a differente eziologia [16, 17]. È stata inoltre segnalata la possibilità di trasmettere verticalmente la malattia [18]. Ulteriore conferma proviene da modelli animali, in cui l’infusione di siero prelevato da pazienti affetti da GSFS idiopatica è risultata capace di aumentare la permeabilità glomerulare all’albumina *ex vivo* [19] e di indurre la comparsa di proteinuria e fusione pedicillare [20–22].

Caratteristiche del fattore permeabilizzante circolante: attualmente la ricerca dei singoli fattori permeabilizzanti coinvolti nella patogenesi della GSFS idiopatica ha portato a risultati contrastanti [23]. Studi sulla frazione sierica attiva di pazienti affetti da GSFS primitiva hanno consentito di identificarne alcune caratteristiche molecolari peculiari, tra cui la carica elettrica debolmente negativa, la capacità di legare la proteina A, l’elevata affinità per il galattosio ed il peso molecolare di 30-50kDa [19, 24]; è inoltre stato ipotizzato che i fattori permeabilizzanti possano circolare legati alle immunoglobuline (Ig) [25]. Nonostante numerosi candidati siano stati identificati, nessuno di questi è stato ancora confermato come causale e al momento disponiamo solo di alcuni “sospetti”, dei quali approfondiremo solo i più caratterizzati. Studi preliminari hanno evidenziato numerosi altri mediatori di interesse, aprendo la strada a nuovi meccanismi di danno potenzialmente coinvolti (ad es. proteasi [26], apolipoproteina A-1b [27, 28], malondialdeide [29]). Per motivi di spazio, la trattazione di questi ultimi non sarà approfondita nel testo.

Frazione solubile del recettore dell’urokinasi (suPAR): il recettore dell’attivatore del plasminogeno urokinasi (uPAR) è una glicoproteina di membrana codificata dal gene *PLAUR* (cromosoma 19). Esso stimola la proteolisi della matrice extracellulare, nonché la proliferazione, migrazione e sopravvivenza cellulare [30]. Il suo clivaggio porta alla formazione di suPAR, molecola chemiotattica per monociti e basofili [31, 32]. L’espressione di uPAR e suPAR nel soggetto sano è limitata [33] mentre aumenta significativamente in seguito a stimoli infiammatori, riflettendo il grado di attivazione del sistema immunitario [30]. I livelli ematici di suPAR sono stati correlati ad aumentata mortalità e severità delle manifestazioni cliniche in numerose patologie infettive [34–39], allergiche [40], autoimmuni [41–43], neoplastiche [44] e cardiovascolari [45–49].

Le prime evidenze del coinvolgimento di uPAR nella genesi della disfunzione podocitaria risalgono agli studi su modelli murini di Xu et al e di Wei et al, che ne dimostrarono l’elevata espressione a livello glomerulare dove, attraverso la sua interazione con l’integrina $\alpha v\beta 3$, stimolerebbe lo sviluppo di proteinuria e lesioni istologiche compatibili con glomerulosclerosi [50, 51]. Successivamente, il gruppo di Wei et al attribuì gli stessi effetti di uPAR a suPAR, postulandone il ruolo di potenziale fattore permeabilizzante nella GSFS e proponendo un cut-off sierico specifico per la forma idiopatica (>3000 pg/ml) [52]; il livello di suPAR correlava inoltre con il rischio di recidiva di GSFS post trapianto renale e con la presenza, ma non l’entità, della proteinuria [52].

Ulteriori studi hanno confermato la specificità del cut-off sopraccitato, proponendone inoltre l'utilità come marcatore di risposta terapeutica al micofenolato mofetile (MMF) e corticosteroidi, ma non alla ciclosporina (CSA) [53, 54]. Da rilevare tuttavia come i livelli di suPAR più elevati siano stati riscontrati nei soggetti con mutazioni documentate della podocina [53].

Nonostante le promettenti evidenze preliminari, diverse casistiche non sono state in grado di riprodurre i risultati sopracitati, sollevando dubbi sull'effettivo ruolo patogenetico di suPAR. Maas et al per primo ha sottolineato la stretta correlazione inversa tra livelli di suPAR e velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), verosimilmente per via del suo basso peso molecolare [55, 56]; negli studi di Wei et al, infatti, i livelli di suPAR corretti per l'eGFR perdevano la loro capacità discriminatoria ($p = 0.23$) [52, 53, 56]. La riduzione del suPAR dopo trattamento con MMF e, viceversa, il suo aumento con la CSA sarebbero, in questo contesto, verosimilmente imputabili al diverso effetto dei due farmaci sull'emodinamica glomerulare [53, 56]. Per avvalorare la loro ipotesi gli autori hanno quindi proceduto a valutare i livelli di suPAR in una coorte di 23 pazienti, 16 con GSFS (11 idiopatiche, 3 post-adattative e 2 genetiche) e 7 con glomerulopatia a lesioni minime, senza evidenziare alcuna differenza significativa tra i diversi gruppi [55]. Altre casistiche più numerose hanno successivamente rafforzato questa teoria, dimostrando l'aspecifica elevazione del suPAR nelle forme secondarie di GSFS e in altre glomerulopatie, sia primitive che secondarie [57–63].

In conclusione, il ruolo di suPAR nella patogenesi della GSFS è incerto [57–63]; lo studio di tale molecola richiede inoltre standardizzazione del suo dosaggio [64].

Cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1): CLCF1 è una piccola citochina appartenente alla superfamiglia dell'IL-6, circolante sottoforma di eterodimeri con il *cytokine receptor-like factor 1* (CRLF1) o il recettore solubile del fattore neurotrofico ciliare (SCNTFR). Queste citochine composite partecipano a numerosi processi biologici, inclusi il trofismo neuronale [65], la differenziazione dei linfociti B, la loro produzione anticorpale [66] e, marginalmente, all'embriogenesi renale [67]. CLCF1 è stato identificato all'interno della frazione sierica attiva purificata di pazienti con GSFS, mostrando effetti sovrapponibili a quest'ultima sulla permeabilità glomerulare all'albumina *in vitro* [68]; tale attività dose-dipendente è mediata dall'attivazione di JAK2/STAT3 a livello glomerulare, via di segnalazione già implicata nella genesi di numerose altre patologie glomerulari [69]. Inversamente, la citochina composita CLCF1-CRLF1 è risultata protettiva verso la permeabilizzazione glomerulare indotta dal CLCF1 o dalla frazione sierica attiva, suggerendo che il ruolo patogenetico di CLCF1 sarebbe verosimilmente espletato come monomero [69]. Gli anticorpi monoclonali anti-CLCF1 e gli inibitori di JAK2 e STAT3 sono risultati efficaci nel ridurre tale effetto permeabilizzante *in vivo* ($p < 0.001$), sollevando la possibilità di un possibile impiego degli inibitori di JAK/STAT già esistenti in commercio a scopo terapeutico nella GSFS; attualmente, tuttavia, non sono presenti in letteratura studi clinici a dimostrazione di ciò [68, 69]. Infine, CLCF1 è stato recentemente implicato nella regolazione del metabolismo lipidico, grazie alla sua capacità di legarsi sulla superficie delle lipoproteine a densità bassa e molto bassa; in forma complessata la fosforilazione di STAT3 CLCF1-dipendente risulta ridotta, generando pertanto ipotesi sul ruolo delle lipoproteine nella modulazione del danno podocitario nella GSFS [70] e sul potenziale utilizzo della LDL-aferesi per il suo trattamento (NCT02235857) [71].

Autoanticorpi anti-CD40 e CD40L: CD40 è un recettore di membrana appartenente alla superfamiglia del recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF), espresso sulla superficie di linfociti B, cellule presentanti l'antigene (APC) e numerose altre popolazioni cellulari. CD40 è una delle principali molecole co-stimolatorie dell'immunità adattativa: interagendo col CD40 ligando (CD40L), espresso dai linfociti T e altre popolazioni cellulari in seguito a stimoli infiammatori, esso stimola l'attivazione dell'immunità umorale timo-dipendente e dell'immunità cellulo-mediata [72].

Il suo coinvolgimento nella patogenesi della GSFS fu identificato dal gruppo di Dellville et al che, studiando tramite ELISA l'espressione pre-trapianto di autoanticorpi (autoAb) contro antigeni renali in 64 pazienti con GSFS, proposero un pannello comprensivo di 7 autoAb fortemente predittivi per rischio di ricorrenza post-procedura (area sotto la curva – AUC = 0.9; intervallo di confidenza al 95% – IC95% 0.81-0.99); tra questi gli autoAb anti-CD40 mostrarono singolarmente il potere predittivo maggiore (AUC = 0.77; IC95% 0.63-0.92) [73]. Analizzandone ulteriormente la funzione, gli autori dimostrarono che questi autoAb fossero in grado di provocare la comparsa di danno citoscheletrico podocitario e proteinuria sia *in vitro* che *in vivo*, verosimilmente attraverso il coinvolgimento di suPAR [73]. Questo dato è in contrasto con la letteratura precedente, la quale attribuirebbe un peso molecolare molto minore ai fattori permeabilizzanti [19, 73].

Più recentemente, il CD40L è stato direttamente associato, nella sua forma solubile (sCD40L), all'aumento della permeabilità glomerulare in glomeruli murini isolati, nei cui podociti provocherebbe la perdita di nefrina e podocina e la riorganizzazione del citoscheletro, esitando nella comparsa di proteinuria clinicamente rilevabile; *in vivo* solamente il correlato istologico è stato tuttavia riproducibile [74]. Dati preliminari promettenti sono stati rilevati nell'uomo, in cui i livelli di sCD40L sono risultati significativamente più elevati in infanti con sindrome nefrosica steroido-resistente e in pazienti affetti da GSFS rispetto ai controlli sani ($p < 0.001$) o patologici ($p < 0.05$) [74].

Sia gli autoAb anti CD40 che il sCD40L non sembrano essere tuttavia stimoli sufficienti ad indurre la comparsa di glomerulosclerosi e proteinuria. Infatti, è verosimile che il loro effetto patogenetico necessiti di un milieo infiammatorio predisponente, determinante l'upregolazione o l'esposizione di epitopi podocitari criptici (tra cui lo stesso CD40, non accessibile nel tessuto renale sano) o la loro alterazione strutturale in forme ad aumentata immunogenicità; su di essi gli autoAb anti CD40 e il sCD40L potrebbero espletare il loro effetto dannoso, singolarmente o sinergicamente ad altri stimoli infiammatori [73, 74]. È infine da segnalare che l'interazione CD40-CD40L potrebbe esercitare effetti pro-infiammatori e pro-fibrotici a livello renale stimolando l'attivazione locale della cascata infiammatoria e del compartimento T cellulare (in particolare le cellule Th17), come dimostrato in numerose patologie glomerulari sia autoimmuni che non immunomediate [75–78].

Cause genetiche di GSFS: dalle forme monogeniche all'ereditarietà multifattoriale di APOL1

Il contributo della scoperta di cause monogeniche di GSFS nella comprensione dei suoi meccanismi fisiopatologici è stato passaggio fondamentale. Nelle ultime decadi le mutazioni di oltre 50 geni (Tabella II) sono state proposte come cause monogeniche di sindrome nefrosica sia sporadica che familiare, ad ereditarietà mendeliana autosomica dominante (AD) e autosomica recessiva (AR), eterosomica o extranucleare (DNA mitocondriale – mtDNA) [79, 80]. I geni coinvolti intervengono in processi eterogenei e indispensabili per il buon funzionamento della barriera di filtrazione glomerulare includendo: componenti del diaframma di filtrazione (es. *NPHS1* e *NPHS2*), del citoscheletro podocitario e proteine implicate nella sua regolazione (es. *ACTN4*), fattori di trascrizione nucleari (es. *WT1*), nucleoporine, molecole implicate nella modifica del RNA di trasporto (tRNA), proteine d'adesione (es. *LAMB2*), enzimi coinvolti nella biosintesi del coenzima Q10, proteine lisosomiali ed altri ancora [79, 80]. Più recente è invece la scoperta di un'ereditarietà multifattoriale connessa al rischio di sviluppare una GSFS, in cui varianti alleliche specifiche conferiscono un'aumentata suscettibilità genetica su cui l'ambiente svolge un successivo e fondamentale ruolo di selezione; le prime varianti alleliche a rischio identificate riguardano il gene *APOL1*, la cui incidenza di portatori è significativamente più elevata nell'etnia afro-americana rispetto a quella caucasica; esse si associano ad un aumentato rischio nel corso della vita di sviluppare GSFS, nefropatia associata ad HIV (HIVAN) e nefroangiosclerosi [81, 82].

Forme monogeniche di GSFS: le forme monogeniche di GSFS, nella maggior parte dei casi rappresentate da un fenotipo clinico di sindrome nefrosica steroido-resistente (SNSR), presentano un tasso di incidenza del 29.5% nei soggetti di età <25 anni e una correlazione inversa con l'età all'esordio dei sintomi, con un picco nel primo anno di vita (61.3% dei casi) e un andamento decrescente con l'avanzare dell'età (21.4% nella fascia d'età 19-25 anni) [83-86]. L'età d'esordio di malattia risulta fortemente influenzata dall'ereditarietà genetica della mutazione implicata: infatti i geni AD sono tipicamente associati ad un'anamnesi familiare suggestiva e manifestazioni cliniche tardive, mentre nelle forme AR l'età d'esordio è tendenzialmente precoce e la storia clinica scarsamente informativa. La malattia può essere limitata al distretto renale o associarsi ad un vasto corredo di manifestazioni extrarenali, in taluni casi inquadrabili in vere e proprie patologie sindromiche [79, 80]. Circa 2/3 dei casi di SNSR esorditi nel primo anno di vita sono riconducibili alle mutazioni di 4 geni: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* e *LAMB2* [83, 87]. *NPHS1* (AR) fu il primo gene ad essere implicato nella SNSR; esso codifica la nefrina, proteina appartenente alla superfamiglia delle molecole di adesione di tipo immunoglobulinico essenziale per il buon funzionamento del diaframma di filtrazione [88]. Le mutazioni di *NPHS1*, attualmente più di 250 distribuite sulla totalità degli esoni, vengono classificate in lievi e gravi in base ai livelli di espressione residua della nefrina, all'età d'insorgenza e all'entità ed evolutività dei sintomi clinici [89]. Esse sono da sole responsabili del 40% dei casi totali di sindrome nefrosica congenita (ad insorgenza entro il terzo mese di vita) [83, 87]. Le mutazioni della podocina, proteina responsabile del reclutamento della nefrina a livello del diaframma di filtrazione codificata dal gene *NPHS2* (AR) [90], sono invece la principale causa di SNSR ad insorgenza infantile e adolescenziale, con frequenza di rilevazione pari a 5.7-12.7% nella fascia d'età 1-18 anni [83]; tale variabilità nell'esordio dei sintomi è stata dimostrata essere allele-specifica (ad es. la mutazione R138Q si associa ad esordio precoce di malattia [91] mentre la R229Q ad insorgenza tardiva [92]). Le mutazioni di *WT1* (AD), fattore di trascrizione fondamentale per la differenziazione ed omeostasi podocitaria, presentano invece una peculiare distribuzione bifasica, con un primo picco tra i 4-12 mesi di vita ed un secondo in soggetti di età >18 anni; queste mutazioni sono implicate sia in forme sindromiche (tra cui la sindrome di Frasier [93] e di Denys-Drash [94]) che non sindromiche di SNSR [95]. Infine, *LAMB2* codifica la laminina β 2, proteina estensivamente espressa sulla membrana basale glomerulare implicata nell'ancoraggio e differenziazione podocitaria; le sue mutazioni si manifestano come SNSR ad esordio infantile precoce o come sindrome di Pierson [96].

Tra le principali forme monogeniche di sindrome nefrosica ad esordio nell'età adulta sono invece da segnalare le mutazioni AD dei geni *INF2* [97], *TRPC6* [98] e, più raramente, *ACTN4* [99]. *INF2* appartiene alla famiglia delle formine, proteine che interferiscono positivamente con la velocità di polimerizzazione dell'actina (la principale componente del citoscheletro podocitario); *ACTN4* codifica invece l' α -actinina-4, una proteina strutturale con funzione di ancoraggio dell'actina alla membrana plasmatica. Le alterazioni citoscheletriche determinate da tali mutazioni portano alla perdita della caratteristica forma stellata del podocita e, indirettamente, al danneggiamento del diaframma di filtrazione [97], [99]. *TRPC6* è invece un canale cationico selettivo appartenente alla famiglia dei recettori canale che determinano variazioni transitorie di potenziale (TRPV); esso è attivato direttamente dal diacilglicerolo prodotto via fosfolipasi C in seguito a stimoli ormonali (es. angiotensina II etc.) [100]. La maggior parte delle mutazioni di questo gene determina un guadagno di funzione, portando ad un iperafflusso intracellulare di calcio in risposta agli agonisti fisiologici sopracitati [98]; la patogenesi del danno renale è ancora scarsamente compresa e coinvolge verosimilmente l'attivazione dell'apoptosi cellulare [98] e la disregolazione del citoscheletro podocitario [101]. Le mutazioni con perdita di funzione, costituenti una minoranza delle mutazioni di *TRPC6* ad oggi identificate, sono invece associate ad un esordio precoce di malattia [100].

L'attuale conoscenza riguardo la reale prevalenza e numero di mutazioni genetiche implicate nella GSFS è scarsa, soprattutto nell'adulto; è quindi verosimile che tali forme siano sotto diagnosticate, determinando importanti implicazioni: (1) in ambito terapeutico, infatti, gran parte delle forme monogeniche di GSFS risulta scarsamente responsiva a qualsiasi approccio terapeutico, con alcune eccezioni (Tabella II) [80, 102, 103]; (2) nella selezione dei potenziali donatori per il trapianto renale, per quanto riguarda le mutazioni AD [104]. Attualmente c'è scarso consenso su quando eseguire lo screening genetico e quali siano le caratteristiche dei gruppi a rischio che potrebbero beneficiarne maggiormente. Gli esperti ne suggeriscono il ricorso nei seguenti casi: (1) nei soggetti con sindrome nefrosica congenita o infantile precoce (data l'elevata incidenza di mutazioni genetiche ad alta penetranza); (2) nell'adulto con storia familiare positiva o clinica non suggestiva per GSFS idiopatica così come in caso di patologia resistente alla terapia steroidea e immunosoppressiva [10, 105]. Altri autori sostengono invece che la ricerca di mutazioni genetiche dovrebbe essere eseguita in tutti i soggetti con SNSR e meno di 25 anni [83, 84]; occorre sottolineare infatti come in questo contesto solo il 26% dei pazienti non presenti mutazioni suggestive all'analisi mediante *Whole Exome Sequencing* (WES) [106]. La metodica più *cost-effective* per la ricerca di mutazioni genetiche si avvale attualmente dell'utilizzo di pannelli genetici allargati, con la limitazione che tali approcci consentono solo lo screening di varianti genetiche identificate a priori. Eventuali approcci di secondo livello e caratterizzati da un maggior valore esplorativo, andranno riservati a casi molto sospetti per una forma genetica (es. SNSR, età di insorgenza <30 anni), negativi all'approccio di primo livello con ricorso a metodica di indagine da valutare caso per caso in centri specializzati con possibilità di valutazione congiunta tra nefrologo e genetista.

Varianti alleliche associate ad aumentato rischio di sviluppare GSFS nei soggetti di discendenza africana – la nefropatia associata ad APOL1: i soggetti di discendenza africana presentano un rischio di progressione verso l'ESRD 3.5-5 volte più elevato rispetto ai soggetti caucasici [107, 108]; questa evidenza ha guidato la ricerca di fattori genetici capaci di spiegare questa disparità, portando all'identificazione di due varianti alleliche a rischio nel gene *APOL1* (cromosoma 22) selettivamente espresse con frequenza elevata nei soggetti provenienti dall'Est e Sud-Africa. *APOL1* codifica l'apolipoproteina 1, componente minore delle lipoproteine ad alta densità nonché fattore sierico dotato di attività tripanolitica nei confronti del *Tripanosoma brucei* gambiense e rhodesiense, i microrganismi causali della tripanosomiasi africana [109, 110]. Le due varianti alleliche di questo gene, denominate rispettivamente G1 e G2, sono state significativamente associate ad aumentato rischio di sviluppare GSFS, HIVAN e nefroangiosclerosi a rapida evoluzione verso l'ESRD [81, 82, 111]. L'ereditarietà è recessiva e richiede la compresenza di due copie di alleli a rischio (soggetti ad alto rischio) in omozigosi o eterozigosi composta, la quale si associa ad un odds ratio (OR) per lo sviluppo di GSFS pari a 10.5-17.0 rispetto ai portatori di una o nessuna copia [82, 111], e ad un'incidenza *lifetime* stimata del 4% [111, 112]. Per quanto riguarda il rischio di HIVAN in soggetti HIV positivi, tale associazione è ancora più marcata (OR= 29-89, frazione di casi attribuibili= 35%, rischio *lifetime* per HIVAN = 50%) [111, 112] e anche la sola presenza di G1 in singola copia è stata associata ad un aumentato rischio di nefropatia [112] e ad un intervallo libero da dialisi più breve [113, 114]. I meccanismi attraverso cui *APOL1* sia in grado di determinare danno renale non sono ancora stati caratterizzati esaustivamente; alcune evidenze in letteratura ne hanno tuttavia identificato un potenziale effetto citotossico sul podocita, mediato dall'aumento di permeabilità delle membrane lisosomiali e conseguente perdita di enzimi litici all'interno del citoplasma podocitario portando a morte cellulare [115].

Nonostante la forte associazione sopracitata, la presenza delle varianti alleliche di *APOL1* si associa solamente ad uno stato di suscettibilità che non necessariamente esiterà in malattia, enfatizzando la fondamentale importanza di altri fattori genetici o ambientali nel processo di selezione dei

soggetti a rischio (ipotesi dei due colpi) [108, 111, 116]. La ricerca di altri loci genetici dotati di varianti alleliche ad aumentato rischio di sviluppare GSFS è in progressiva espansione [117] e la miglior comprensione dei meccanismi di danno e dei fattori ambientali ad esse associati potrebbe potenzialmente determinare importanti risvolti in ambito terapeutico e di prevenzione secondaria.

Altre forme secondarie di GSFS

GSFS post-adattativa: la GSFS post-adattativa è la conseguenza patologica di un adattamento funzionale e strutturale del glomerulo a condizioni croniche di iperfiltrazione dovute a: (1) una riduzione della massa nefronica, congenita o acquisita, che determina vasodilatazione intra-renale e conseguentemente un aumento del flusso plasmatico renale e della pressione idrostatica dei capillari glomerulari; (2) condizioni primariamente associate a stress emodinamico applicate ad una riserva nefronica iniziale quantitativamente nei limiti [1, 118]. Nel primo gruppo sono comprese tutte le condizioni associate alla nascita di neonati piccoli per età gestazionale [119, 120], le malformazioni congenite renali e delle vie urinarie, le lesioni renali acute (es. necrosi corticale renale) [10] e la nefrectomia monolaterale [121]. Qualsiasi patologia glomerulare o tubulare può infine ridurre il numero totale di nefroni funzionanti, esitando in ultima istanza in un quadro di GSFS sovrapposto alla patologia di base [10]. Nel secondo gruppo si annoverano invece l'obesità [122], le cardiopatie congenite [123], l'anemia a cellule falciformi [124], la sindrome delle apnee ostruttive del sonno [125] e l'abuso di steroidi anabolizzanti [126].

Tutte le condizioni sopracitate determinano l'aumento della pressione idrostatica e del GFR per singolo glomerulo, innescando una serie di meccanismi adattativi nella barriera di filtrazione glomerulare che progressivamente diventano essi stessi fonte di danno [122].

Da notare comunque come tali affezioni patologiche costituiscano per lo più situazioni di aumentato rischio; infatti, solo una minima percentuale di pazienti con tali fattori predisponenti svilupperà una GSFS post-adattativa supportando la compresenza di altri co-fattori necessari per lo sviluppo della GSFS (altri fattori clinici coesistenti piuttosto che predisposizione genetica).

GSFS associata a patologie infettive: i microrganismi implicati nella genesi di GSFS sono molteplici e sono prevalentemente di natura virale; questi possono esercitare un effetto dannoso sul podocita per infezione diretta o tramite il rilascio di citochine pro-infiammatorie [1]. Il principale microrganismo causale, la cui associazione con la GSFS è stata estensivamente caratterizzata, è il virus HIV-1 [127]. HIV è in grado di infettare direttamente le cellule epiteliali tubulari e i podociti formando reservoir di particelle virali che sono in grado di replicarsi attivamente nonostante la terapia antiretrovirale, verosimilmente per ridotta accessibilità di quest'ultima *in situ* [128]. L'infezione da HIV può coinvolgere il rene sotto molteplici punti di vista, generando uno spettro di disordini difficile da inquadrare: tra tutte, la principale manifestazione renale dell'infezione da HIV è la HIVAN (GSFS variante collassante), attualmente in calo grazie alla diffusione della terapia antiretrovirale altamente attiva [129]. I meccanismi patogenetici implicati sono complessi e differiscono significativamente dalla sequenza classica di eventi che segue il danno podocitario nelle altre forme di GSFS, coinvolgendo la proliferazione e dedifferenziazione podocitaria, la transdifferenziazione podocitaria verso un fenotipo simil-macrofagico [130, 131] e l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi delle cellule tubulari renali [132]. Infine, come precedentemente accennato, l'effetto distruttivo di HIV-1 è fortemente influenzato dalla suscettibilità genetica conferita dalle varianti alleliche G1 e G2 di APOL1, che incrementano significativamente il rischio *lifetime* di sviluppare una HIVAN [111].

Altri microrganismi implicati nello sviluppo di GSFS sono: (1) tra i virus, gli herpesvirus (HHV, tra cui Citomegalovirus – CMV, Epstein Barr Virus – EBV, HHV-7), il Parvovirus B19, gli arbovirus (Dengue e Zika) [133–135], il SARS-CoV2 [136] e il Puumala orthohantavirus [37]; (2) tra i batteri il M. tuberculosis e il Campylobacter enteritis [134]; (3) tra i parassiti sono infine annoverati Loa loa, Leishmania spp, Plasmodium spp, e Schistosoma mansoni [134, 137, 138]. Coerentemente alla HIVAN, la principale manifestazione clinicopatologica associata alle sopratteute patologie infettive è la GSFS variante collassante; gli specifici meccanismi di danno glomerulare coinvolti sono ancora scarsamente caratterizzati [134].

GSFS associata a farmaci e sostanze d'abuso: numerosi farmaci sono stati associati alla comparsa di danno podocitario e GSFS, alcuni di essi fondamentali per lo sviluppo dei modelli murini che hanno guidato la comprensione dei principali meccanismi di risposta podocitaria a stimoli dannosi. La terapia cronica con litio è stata associata alla comparsa di GLM e GSFS, tuttavia non è ancora stato chiarito se i meccanismi di danno renale siano primariamente il risultato dell'effetto tossico del farmaco o di meccanismi post-adattativi [139]. I bifosfonati ad alte dosi (es. Pamidronato) sono stati associati a GLM e GSFS variante collassante, verosimilmente per tossicità diretta su podociti e tubulo-interstizio, con caratteristiche istologiche parzialmente condivise con la HIVAN [139]. Le antracicline, tra cui la Doxorubicina e la Daunorubicina, sono state implicate nella genesi di GSFS: la prima, in particolare, è stata utilizzata per lo sviluppo di un modello murino di deplezione podocitaria indotta da danno tossico [10, 140]. I farmaci antiangiogenici, in particolare gli inibitori tirosin chinasici (ad es. Sunitinib, Axitinib, Sorafenib), sono stati associati a GSFS e microangiopatia trombotica [141]. Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ad es. Nivolumab) sono stati correlati a un ampio spettro di effetti tossici a livello renale, comprendente anche la GSFS [142, 143]. Il Sirolimus, un inibitore di mTOR (*mammalian target of rapamycin*) è stato associato sia allo sviluppo de novo di GSFS che all'esacerbazione di GSFS diagnosticate precedentemente all'uso del farmaco [10, 144]. La terapia con interferone è stata associata a GSFS variante collassante, verosimilmente agendo come trigger di danno podocitario nei soggetti portatori di varianti alleliche di APOL1 a rischio [145]. L'eroina è stata associata alla comparsa di GSFS e sindrome nefrosica con meccanismi eterogenei e complessi (nefropatia da eroina, attualmente molto rara) [146]. L'abuso di steroidi anabolizzanti, infine, porta a GSFS attraverso un duplice meccanismo, comprendente l'effetto nefrotossico diretto del farmaco e l'induzione di modificazioni adattative glomerulari innescate dall'elevato indice di massa corporea (BMI), cui segue la genesi di GSFS post-adattativa [126]. L'effetto dannoso di tali principi è spesso reversibile alla loro sospensione in tempi variabili [10].

Meccanismi patogenetici di danno glomerulare in corso di GSFS

La GSFS è classificata all'interno dello spettro delle podocitopatie, insieme alla glomerulopatia a lesioni minime (GLM) e alla nefropatia a depositi di IgM. Secondo alcuni autori la GSFS rappresenterebbe l'evoluzione naturale della GLM, anche se questa associazione sequenziale è ancora oggetto di dibattito [147]. La patogenesi di questa entità clinico-patologica, indipendentemente dall'agente eziologico implicato, è il risultato di complessi meccanismi fisiopatologici che riconoscono come principale bersaglio i podociti [148]. Nonostante non possiedano potenziale rigenerativo, essi sono in grado di adattarsi in seguito a danno, modificando profondamente la loro forma pur rimanendo vitali [149]. Le modalità con cui questo cambiamento avviene sono eterogenee, e tra queste la fusione pedicillare riveste particolare rilievo in quanto, qualora diffusa, promettente carattere istologico in grado di discriminare tra GSFS idiopatica e forme secondarie [150][151]. La deplezione podocitaria innesca una sequenza stereotipata di eventi compensatori a livello glomerulare, destinata ad esaurirsi nel tempo dopo il superamento di una soglia critica [152]. Questa comprende: la migrazione delle cellule epiteliali parietali dalla

capsula di Bowman al gomitolo capillare per colmare le aree di membrana basale denudate; la formazione di adesioni, dette sinechie, tra queste due strutture glomerulari, che si espandono fino a coinvolgere un intero lobulo; infine, l'ultrafiltrazione anomala nell'interstizio delle anse capillari localizzate all'interno delle sinechie, con formazione di spazi paraglomerulari e peritubulari che vengono confinati da un'intensa risposta fibroblastica [153]. Le lesioni così formatesi nel glomerulo e nel compartimento tubulo-interstiziale sono inizialmente segmentali e focali e tendono a propagarsi, fino a diventare globali e diffuse [153]. I meccanismi sottesi a ciò sono stati rispettivamente descritti dalle ipotesi di Ichikawa e di Brenner. Il primo propose che il danno podocitario tenda a propagarsi localmente ai podociti e alle restanti popolazioni cellulari del glomerulo già nelle fasi precoci di malattia e che le regioni limitrofe siano più prone a diventare sclerotiche rispetto a quelle distanti dall'area danneggiata [154]; tra i mediatori potenzialmente implicati sono inclusi la tossicità stessa delle proteine sul tubulo-interstizio e sui podociti [155], l'effetto pro-fibrotico e pro-apoptotico del fattore di crescita trasformante β (TGF- β) [156] e la riduzione della produzione podocitaria di fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) [157]. Inoltre, con l'avvento dei farmaci biologici, la comunità scientifica si è recentemente concentrata sul possibile coinvolgimento della risposta immunitaria nella genesi e progressione del danno podocitario, portando ad interessanti scoperte che riguardano sia le componenti dell'immunità innata che adattativa [158]. Infine, argomento recente e ancora scarsamente studiato, è il ruolo patogenetico dei microRNA (miRNA), piccoli frammenti di RNA non codificanti che inibiscono la traduzione proteica e degradano l'RNA messaggero. La disegolata espressione di alcuni di essi è stata associata alla comparsa di danno podocitario e fibrosi nella GSFS: l'iperespressione podocitaria del miRNA-193A, ad esempio, è risultata in grado di provocare la comparsa di GSFS a rapida progressione verso l'ESRD attraverso la repressione di *WT1* in modelli murini [159]; vice versa, la sua inibizione è stata associata alla differenziazione delle cellule epiteliali parietali in senso podocitario e all'up-regolazione di geni fondamentali per la barriera di filtrazione glomerulare (tra cui *WT1* e *NPHS2*) [160]. L'up-regolazione del miRNA-324-3p nei podociti e nelle cellule epiteliali parietali di glomeruli murini con nefropatia progressiva è stata correlata a deposizione di matrice extracellulare, modulabile con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i) [161]. Infine, la famiglia dei miRNA-30, comprensiva di 5 membri altamente conservati selettivamente espressi a livello podocitario, esercita effetti protettivi su questi ultimi, inibendone l'apoptosi cellulare [162, 163]. Il mantenimento di concentrazioni elevate dei miRNA-30, effetto recentemente attribuito alla terapia steroidea, rappresenta una suggestiva strategia terapeutica per la prevenzione della deplezione podocitaria [162, 163].

L'ipotesi dell'iperfiltrazione di Brenner, fondamentale per la comprensione dei meccanismi compensatori alla base della GSFS post-adattativa, sostiene invece che una riduzione della massa nefronica funzionante si associa ad un aumentato carico di lavoro sui nefroni residui in termini di GFR e pressione idrostatica per singolo glomerulo, responsabile a sua volta dell'innesto di una serie di meccanismi compensatori disfunzionali a lungo termine [164]: in particolare, l'aumentata pressione idrostatica viene compensata attraverso l'ipertrofia e dilatazione delle anse capillari glomerulari, mentre all'aumento di flusso reagiscono principalmente i podociti attraverso la fusione pedicillare; il progressivo fallimento di tale compenso porta al distacco dei podociti, che vengono persi come cellule vitali all'interno delle urine [148, 165].

Oltre che spaziale, la progressione del danno podocitario tende ad essere sostenuta nel tempo: infatti, dopo un singolo insulto la perdita di podociti all'interno delle urine può perdurare per mesi, con un duplice picco che presuppone una seconda fase depletiva autonoma che segue meccanismi compatibili sia con l'ipotesi di Brenner che di Ichikawa. Ciò è stato dimostrato da Sato et al in un modello murino di deplezione podocitaria indotta da tossina difterica, generando l'ipotesi che un singolo danno glomerulare limitato temporalmente possa innescare una destabilizzazione della

barriera di filtrazione glomerulare in grado di sostenere per lungo tempo, in assenza di ulteriori stimoli dannosi, una perdita podocitaria fino a 230 volte maggiore rispetto a quella fisiologica ($p < 0.01$) [166].

L'esito ultimo comune del danno podocitario nella GSFS, indipendentemente dall'agente eziologico implicato, è la sclerosi delle regioni coinvolte, da sempre ritenuta un processo irreversibile. Tuttavia, nuovi interessanti scenari sono stati recentemente aperti da evidenze che dimostrano una certa reversibilità del danno nella GSFS, mediata dalla presenza di pool locali di cellule progenitrici in grado di rigenerare il compartimento podocitario: le cellule epiteliali parietali (*parietal epithelial cells*, PECs) e le cellule della linea della renina (*cells of renin lineage*, CoRL). Il compartimento staminale midollare, diversamente, non sembra essere sostanzialmente coinvolto [167]. Le PECs sono cellule epiteliali pavimentose che rivestono in monostrato la membrana basale della capsula di Bowman; esse condividono un'origine embrionale comune al progenitore dei podociti ma, diversamente da questi ultimi, mantengono capacità replicative in determinate condizioni. In particolare, la sottopopolazione CD24 e CD133 positiva, localizzata in vicinanza del polo vascolare, sembra avere ruolo di progenitore podocitario [168]. Nel ratto l'espressione delle PECs è risultata quantitativamente correlata con l'entità della perdita podocitaria. Similmente, nell'uomo con recidiva di GSFS post-trapianto renale in fase iniziale o con GSFS variante *collassante*, sono state osservate aumentate espressioni di marcatori caratteristici delle PECs attivate a livello del flocculo, non osservabili in reni sani, in pazienti con GLM o in pazienti trapiantati senza ricorrenza di malattia [9, 169]. La rigenerazione podocitaria PEC-dipendente sembra essere stimolata dalla terapia con ACE-i e retinoidi ed essere limitata dall'età e dalla velocità di progressione del processo dannoso [9, 170–172]. Dati contrastanti hanno invece evidenziato che l'attivazione delle PECs possa accompagnarsi ad un'aumentata produzione di matrice extracellulare [173]. Nella GSFS le PECs potrebbero quindi agire sia come potenziali fattori patogenetici, per il loro effetto pro-fibrotico, che come fattori protettivi verso il danno glomerulare e la progressione di malattia, grazie alle loro capacità rigenerative; quale sia l'effetto preponderante è ancora oggetto di studio. Le CoRL sono cellule dotate di elevata plasticità, site in vicinanza delle arteriole afferenti nello spazio iuxtaglomerulare; crescenti evidenze in letteratura supportano la loro capacità di migrare e differenziarsi nelle principali popolazioni cellulari che costituiscono il glomerulo, compresi i podociti e le PECs, sia in seguito a danno acuto che cronico [174, 175] [176]. Similmente alle PECs, l'utilizzo di ACE-i in un contesto di deplezione podocitaria quale la GSFS è risultato in grado di stimolarne la proliferazione e la plasticità [177]. La miglior caratterizzazione del ruolo fisiopatologico di queste popolazioni cellulari e dei meccanismi molecolari sottesi all'evoluzione di un danno podocitario in senso riparativo piuttosto che ipertrofico/fibrotico potrebbe in futuro determinare importanti implicazioni nell'approccio terapeutico.

Conclusioni

Più che una vera e propria glomerulonefrite, la GSFS può essere considerata come una lesione istologica che riconosce numerosi fattori eziologici. La conoscenza delle cause responsabili di GSFS secondaria è fondamentale, essendo queste le forme che non beneficeranno di una terapia immunomodulante. L'eziologia della GSFS idiopatica rimane al momento ignota; alcuni fattori permeabilizzanti circolanti potenzialmente candidabili sono stati identificati ma il loro ruolo rimane incerto. Indipendentemente dalla causa, il meccanismo patogenetico comune in corso di GSFS è il danno podocitario, responsabile dello scatenamento di meccanismi compensatori che portano alla lesione istologica tipica. L'identificazione di cellule progenitrici locali (PECs e CoRL) potenzialmente in grado di limitare il danno podocitario apre un interessante scorci su possibili scenari terapeutici futuri, sia in forme idiopatiche che secondarie di GSFS.

BIBLIOGRAFIA

1. D. D'Agati, F. J. Kaskel, e R. J. Falk. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:2398-2411. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106556>
2. Swaminathan, N. Leung, D. J. Donna, et al. Changing Incidence of Glomerular Disease in Olmsted County, Minnesota: A 30-Year Renal Biopsy Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(3):483-487. <https://doi.org/10.2215/CJN.00710805>
3. P. Hull e D. J. A. Goldsmith. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336(7654):1185-1189. <https://doi.org/10.1136/bmj.39576.709711.80>
4. Haas, B. H. Spargo, e S. Coventry. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: A 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5):740-750. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90437-9](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90437-9)
5. M. Korbet, R. M. Genchi, R. Z. Borok, e M. M. Schwartz. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5):647-651. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90098-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90098-0)
6. McGrogan, C. F. M. Franssen, e C. S. de Vries. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2):414-430. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665>
7. L. Braden, J. G. Mulhern, M. H. O'Shea, S. V. Nash, A. A. Ucci, e M. J. Germain. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):878-883. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70258-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70258-7)
8. Kitiyakara, P. Eggers, e J. B. Kopp. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5):815-825. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.07.008>
9. B. Fogo. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(2):76-87. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.216>
10. Z. Rosenberg e J. B. Kopp. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(3):502-517. <https://doi.org/10.2215/CJN.05960616>
11. Königshausen e L. Sellin. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. *BioMed Res Int* 2016; ID 3765608. <https://doi.org/10.1155/2016/3765608>
12. Tejani e D. H. Stablein. Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis Posttransplantation: A Special Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:S258-S263.
13. Ponticelli. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1):25-31. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp538>
14. Vlachopanos, A. Georgalis, e H. Gakiopoulou. Plasma Exchange for the Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *J Transplant* 2015; ID 639628. <https://doi.org/10.1155/2015/639628>
15. Rea, C. Smith, K. Sandhu, J. Kwan, e C. Tomson. Successful transplant of a kidney with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(2):416-417. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.2.416>
16. Gallon, J. Leventhal, A. Skaro, Y. Kanwar, e A. Alvarado. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. *N Engl J Med* 2012; 366(17):1648-1649. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1202500>
17. Kienzl-Wagner, et al. Successful management of recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2018; 18(11):2818-2822. <https://doi.org/10.1111/ajt.14998>
18. J. Kemper, G. Wolf, e D. E. Müller-Wiefel. Transmission of Glomerular Permeability Factor from a Mother to Her Child. *N Engl J Med* 2001; 344(5):386-387. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440517>
19. J. Savin, S. K. Swan, e S. Gunwar. Circulating Factor Associated with Increased Glomerular Permeability to Albumin in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334(14):6.
20. W. Zimmerman. 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(1):32-38.
21. Sharma, R. Sharma, S. R. Reddy, E. T. McCarthy, e V. J. Savin. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* 2002; 73(3):366-372.
22. del C. Avila-Casado, I. Perez-Torres, A. Auron, V. Soto, T. I. Fortoul, e J. Herrera-Acosta. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; 66(1):133-143. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00715.x>
23. J. Maas, J. K. Deegens, e J. F. Wetzel. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2014;

- 29(12):2207-
2216. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu355>
24. Sharma, R. Sharma, E. T. McCarthy, e V. J. Savin. "The FSGS Factor:" Enrichment and in Vivo Effect of Activity from Focal Segmental Glomerulosclerosis Plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:552-561.
25. Dantal, et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoabsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1709-1715. <https://jasn.asnjournals.org/content/9/9/1709>
26. J. Harris, et al. Active proteases in nephrotic plasma lead to a podocin-dependent phosphorylation of VASP in podocytes via protease activated receptor-1. *J. Pathol* 2013; 229(5):660-671. <https://doi.org/10.1002/path.4149>
27. Lopez-Hellin, et al. A Form of Apolipoprotein A-I Is Found Specifically in Relapses of Focal Segmental Glomerulosclerosis Following Transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(2):493-500. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04338.x>
28. Wen, S. Shah, K. N. Campbell. Molecular Mechanisms of Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Front Med* 2018; 5:98. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00098>
29. Aparecida da Silva, et al. Renal Biopsy: Use of Biomarkers as a Tool for the Diagnosis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Dis Markers* 2014; 36: 192836. <https://doi.org/10.1155/2014/192836>
30. W. Smith e C. J. Marshall. Regulation of cell signalling by uPAR. *Am J Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(1):23-36. <https://doi.org/10.1038/nrm2821>
31. Resnati, et al. The fibrinolytic receptor for urokinase activates the G protein-coupled chemotactic receptor FPRL1/LXA4R. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2002; 99(3):1359-1364. <https://doi.org/10.1073/pnas.022652999>
32. De Paulis, et al. Urokinase Induces Basophil Chemotaxis through a Urokinase Receptor Epitope That Is an Endogenous Ligand for Formyl Peptide Receptor-Like 1 and -Like 2. *J. Immunol* 2004; 173(9):5739-5748. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.9.5739>
33. Eugen-Olsen, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med* 2010; 268(3):296-308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02252.x>
34. Backes, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38(9):1418-1428. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2613-1>
35. Ni, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6:39481. <https://doi.org/10.1038/srep39481>
36. Polzik, et al. SuPAR correlates with mortality and clinical severity in patients with necrotizing soft-tissue infections: results from a prospective, observational cohort study. *Sci Rep* 2019; 9(1):5098. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41688-y>
37. K. Outinen, et al. Plasma Levels of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Associate with the Clinical Severity of Acute Puumala Hantavirus Infection. *PLoS ONE* 2013; 8:e71335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071335>
38. Rabna, et al. Utility of the Plasma Level of suPAR in Monitoring Risk of Mortality during TB Treatment. *PLOS ONE* 2012; 7(8):e43933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043933>
39. Nebuloni, et al. HIV-1 Infected Lymphoid Organs Upregulate Expression and Release of the Cleaved Form of uPAR That Modulates Chemotaxis and Virus Expression. *PLoS ONE* 2013; 8(7):e70606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070606>
40. Ivancsó, et al. Relationship of Circulating Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels to Disease Control in Asthma and Asthmatic Pregnancy. *PLoS ONE* 2013; 8(4):e60697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060697>
41. Slot, N. Brünner, H. Locht, P. Oxholm, e R. W. Stephens. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(8):488-492.
42. Enocsson, J. Wetterö, T. Skogh, e C. Sjöwall. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus. *Transl Res J Lab Clin Med* 2013; 162(5):287-296. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.07.003>
43. Legány, et al. Increased plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in systemic sclerosis: possible association with microvascular abnormalities and extent of fibrosis. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(11):1799-1805. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0079>
44. Liu, J. Fan, e J. Wu. Prognostic Role of Circulating Soluble uPAR in Various Cancers: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lab* 2017. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170110>
45. Lyngbæk, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clin Chem* 2013; 59(11):1621-1629. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.203778>

46. Sehestedt, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with subclinical organ damage and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2011; 216(1):237-243. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.049>
47. S. Hayek, et al. Cardiovascular Disease Biomarkers and suPAR in Predicting Decline in Renal Function: A Prospective Cohort Study. *Kidney Int Rep* 2017; 2(3):425-432. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.001>
48. S. Hayek, et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2015; 373(20):1916-1925. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506362>
49. Meijers, et al. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 87(1):210-216. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.197>
50. Xu, et al. Induction of Urokinase Receptor Expression in Nephrotoxic Nephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2001; 9(6):397-404. <https://doi.org/10.1159/000052638>
51. Wei, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14(1):55-63. <https://doi.org/10.1038/nm1696>
52. Wei, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17(8):952-960. <https://doi.org/10.1038/nm.2411>
53. Wei, et al. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(12):2051-2059. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030302>
54. Li, et al. Relationship between Serum Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Level and Steroid Responsiveness in FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(11):1903-1911. <https://doi.org/10.2215/CJN.02370314>
55. J. H. Maas, J. F. M. Wetzels, e J. K. J. Deegens. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. *Kidney Int* 2012; 81(10):1043-1044. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.32>
56. J. H. Maas, J. K. J. Deegens, e J. F. M. Wetzels. Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure? *Pediatr Nephrol* 2013; 28(7):1041-1048. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2452-5>
57. E. Bock, H. E. Price, L. Gallon, e C. B. Langman. Serum Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels and Idiopathic FSGS in Children: A Single-Center Report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(8):1304-1311. <https://doi.org/10.2215/CJN.07680712>
58. Meijers, et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014; 85(3):636-640. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.505>
59. Wada, et al. A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014; 85(3):641-648. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.544>
60. Sinha, et al. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014; 85(3):649-658. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.546>
61. M. Spinale, et al. A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease. *Kidney Int* 2015; 87(3):564-574. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.346>
62. Musetti, et al. Circulating suPAR levels are affected by glomerular filtration rate and proteinuria in primary and secondary glomerulonephritis. *J Nephrol* 2015; 28(3):299-305. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0137-1>
63. Huang, et al. Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013; 84(2):366-372. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.55>
64. Schlöndorff. Are serum suPAR determinations by current ELISA methodology reliable diagnostic biomarkers for FSGS? *Kidney Int* 2014; 85(3):499-501. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.549>
65. A. Sims. Cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1) and neuropoietin (NP) signalling and their roles in development, adulthood, cancer and degenerative disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26(5):517-522. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.014>
66. Senaldi, et al. Regulatory Effects of Novel Neurotrophin-1/B Cell-Stimulating Factor-3 (Cardiotrophin-Like Cytokine) on B Cell Function. *J Immunol* 2002; 168(11):5690-5698. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5690>
67. M. Schmidt-Ott, et al. Novel Regulators of Kidney Development from the Tips of the Ureteric Bud. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7):1993-2002. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121127>
68. Sharma, et al. Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 inhibitors attenuate the effect of cardiotrophin-like cytokine factor 1 and human focal segmental glomerulosclerosis serum on glomerular filtration barrier. *Transl Res* 2015; 166(4):384-398. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.03.002>
69. Pace, P. Paladugu, B. Das, J. C. He, e S. K. Mallipattu. Targeting STAT3 Signaling in Kidney Disease. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2019; 316(6):F1151-F1161. <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00034.2019>
70. Pasquin, et al. Effect of human very low-density lipoproteins on cardiotrophin-like cytokine factor 1 (CLCF1) activity. *Sci Rep* 2018; 8(1):3990. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22400-y>
71. gov. Post Approval Study of Liposorber LA-15 System for the Treatment of Focal Segmental

- Glomerulosclerosis in Children. (NCT02235857). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235857>
72. S. Grewal e R. A. Flavell. CD40 AND CD154 IN CELL-MEDIATED IMMUNITY. *Annu Rev Immunol* 1998; 16(1):111-135. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.111>
73. Delville, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014; 6(256):ID256ra136. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008538>
74. Doublier, et al. Soluble CD40 ligand directly alters glomerular permeability and may act as a circulating permeability factor in FSGS. *PLOS ONE* 2017; 12(11):e0188045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188045>
75. J. Yellin, et al. Immunohistologic analysis of renal CD40 and CD40L expression in lupus nephritis and other glomerulonephritides. *Arthritis Rheum* 1997; 40(1):124-134. <https://doi.org/10.1002/art.1780400117>
76. -L. Kuo, C.-C. Huang, T.-Y. Lin, e C.-Y. Lin. IL-17 and CD40 ligand synergistically stimulate the chronicity of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(2):248-256. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw397>
77. Zhang Shungang, et al. Renal Fibrosis Is Significantly Attenuated Following Targeted Disruption of Cd40 in Experimental Renal Ischemia. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(7):e014072. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014072>
78. Li, et al. Dendritic cell-targeted CD40 DNA vaccine suppresses Th17 and ameliorates progression of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J Leukoc Biol* 2019; 105(4):809-819. <https://doi.org/10.1002/JLB.5A0818-333R>
79. Lepori, L. Zand, S. Sethi, G. Fernandez-Juarez, e F. C. Fervenza. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J* 2018; 11(2):179-190. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx143>
80. Feehally, J. Flöge, M. Tonelli, e R. J. Johnson. Comprehensive clinical nephrology, Sixth edition. Edinburgh: Elsevier, 2019.
81. Parsa, et al. APOL1 Risk Variants, Race, and Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2013; 369(23):2183-2196. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310345>
82. Genovese, et al. Association of Trypanolytic ApoL1 Variants with Kidney Disease in African Americans. *Science* 2010; 329(5993):841-845. <https://doi.org/10.1126/science.119032>
83. E. Sadowski, et al. A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6):1279-1289. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050489>
84. Lovric, S. Ashraf, W. Tan, e F. Hildebrandt. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(11):1802-1813. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv355>
85. Giglio, et al. Heterogeneous Genetic Alterations in Sporadic Nephrotic Syndrome Associate with Resistance to Immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(1):230-236. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111155>
86. Trautmann, et al. Spectrum of Steroid-Resistant and Congenital Nephrotic Syndrome in Children: The PodoNet Registry Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4):592-600. <https://doi.org/10.2215/CJN.06260614>
87. G. Hinkes, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007; 119(4):e907-919. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2164>
88. Kestilä, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell* 1998; 1(4):575-582.
89. J. Cooper, N. T. Dutta, C. E. Martin, T. D. Piscione, P. S. Thorner, e N. Jones. Characterization of a novel disease-associated mutation within NPHS1 and its effects on nephrin phosphorylation and signaling. *PLoS ONE* 2018; 13(9):e0203905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203905>
90. Boute, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24(4):349-354. <https://doi.org/10.1038/74166>
91. Hinkes, et al. Specific Podocin Mutations Correlate with Age of Onset in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(2):365-371. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007040452>
92. Tory, et al. Mutation-dependent recessive inheritance of NPHS2-associated steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2014; 46(3):299-304. <https://doi.org/10.1038/ng.2898>
93. Barbaux, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997; 17(4):467-470. <https://doi.org/10.1038/ng1297-467>
94. Pelletier, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991; 67(2):437-447. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90194-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90194-4)
95. Hall, et al. A Novel Missense Mutation of Wilms' Tumor 1 Causes Autosomal Dominant FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(4):831-843. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101053>
96. Zenker, et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13(21):2625-2632. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh284>
97. J. Brown, et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis.

- Nat Genet 2010; 42(1):72-76. <https://doi.org/10.1038/ng.505>
98. P. Winn. A Mutation in the TRPC6 Cation Channel Causes Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308(5729):1801-1804. <https://doi.org/10.1126/science.1106215>
99. M. Kaplan, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24(3):251-256. <https://doi.org/10.1038/73456>
100. Riehle, et al. TRPC6 G757D Loss-of-Function Mutation Associates with FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(9):2771-2783. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030318>
101. Reiser, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005; 37(7):739. <https://doi.org/10.1038/ng1592>
102. Ashraf, et al. Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment. *Nat Commun* 2018; 9(1):1960. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04193-w>
103. Y. Gee, et al. Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 94(6):884-890. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.04.010>
104. Vivante e F. Hildebrandt. Exome Sequencing Frequently Reveals the Cause of Early-Onset Chronic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(3):133-146. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.205>
105. S. De Vries, S. Sethi, K. A. Nath, R. J. Glasscock, e F. C. Fervenza. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:759-774. <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2017090958>
106. Landini, et al. Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(1):89-100. <https://doi.org/10.2215/CJN.06060519>
107. A. Kibrd e C. M. Clase. Cumulative Risk for Developing End-Stage Renal Disease in the US Population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(6):1635-1644. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000014251.87778.01>
108. Kruzel-Davila, W. G. Wasser, S. Aviram, e K. Skorecki. APOL1 nephropathy: from gene to mechanisms of kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(3):349-358. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu391>
109. Vanhamme, et al. Apolipoprotein L-1 is the trypanosome lytic factor of human serum. *Nature* 2003; 422(6927):83-87. <https://doi.org/10.1038/nature01461>
110. Pays, B. Vanhollebeke, L. Vanhamme, F. Paturiaux-Hanocq, D. P. Nolan, e D. Pérez-Morga. The trypanolytic factor of human serum. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4(6):477-486. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1428>
111. B. Kopp, et al. APOL1 Genetic Variants in Focal Segmental Glomerulosclerosis and HIV-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(11):2129-2137. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011040388>
112. N. Kasembeli, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(11):2882-2890. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050469>
113. Kanji, et al. Genetic Variation in APOL1 Associates with Younger Age at Hemodialysis Initiation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(11):2091-2097. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121234>
114. Tzur, S. Rosset, K. Skorecki, e W. G. Wasser. APOL1 allelic variants are associated with lower age of dialysis initiation and thereby increased dialysis vintage in African and Hispanic Americans with non-diabetic end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(4):1498-1505. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr796>
115. Lan, et al. APOL1 risk variants enhance podocyte necrosis through compromising lysosomal membrane permeability. *Am J Physiol – Ren Physiol* 2014; 307(3):F326-F336. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00647.2013>
116. Divers, et al. Gene-gene interactions in APOL1-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(3):587-594. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft423>
117. L. Gasser, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is associated with a PDSS2 haplotype and, independently, with a decreased content of coenzyme Q10. *Am J Physiol – Renal Physiol* 2013; 305(8):F1228-1238. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00143.2013>
118. G. Rennke e P. S. Klein. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13(6):443-456.
119. Hughson, A. B. Farris, R. Douglas-Denton, W. E. Hoy, e J. F. Bertram. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003; 63(6):2113-2122. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x>
120. M. Schmidt, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005; 68(2):731-740. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00451.x>
121. Zucchelli, L. Cagnoli, S. Casanova, U. Donini, e S. Pasquali. Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 1983; 24(5):649-655. <https://doi.org/10.1038/ki.1983.207>
122. D'Agati, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(8):453-471. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.75>

123. Morgan, M. Al-Akabi, e G. Garcia Guerra. Chronic kidney disease in congenital heart disease patients: a narrative review of evidence. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2:27. <https://doi.org/10.1186/s40697-015-0063-8>
124. Aygun, N. A. Mortier, M. P. Smeltzer, J. S. Hankins, e R. E. Ware. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger* 2011; 26(8):1285-1290. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1857-2>
125. J. Hanly e S. B. Ahmed. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest* 2014; 146(4):1114-1122. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0596>
126. C. Herlitz, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1):163-172. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040450>
127. K. Rao, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310(11):669-673. <https://doi.org/10.1056/NEJM198403153101101>
128. A. Bruggeman, et al. Renal Epithelium Is a Previously Unrecognized Site of HIV-1 Infection. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2079-2087.
129. R. Swanepoel, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; 93(3):545-559. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.007>
130. Barisoni, W. Kriz, P. Mundel, e V. D'agati. The Dysregulated Podocyte Phenotype: A Novel Concept in the Pathogenesis of Collapsing Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis and HIV-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(1):51-61. <https://jasn.asnjournals.org/content/10/1/51>
131. Albaqumi, T. J. Soos, L. Barisoni, e P. J. Nelson. Collapsing Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(10):2854-2863. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030225>
132. E. Rosenstiel, et al. HIV-1 Vpr inhibits cytokinesis in human proximal tubule cells. *Kidney Int* 2008; 74(8):1049-1058. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.303>
133. Dossier, et al. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger* 2014; 29(12):2325-2331. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2860-1>
134. Chandra e J. B. Kopp. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review. *Clin Kidney J* 2013; 6(1):1-5. <https://doi.org/10.1093/ckj/sft002>
135. de A. Araújo, et al. First report of collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis triggered by arbovirus: dengue and Zika virus infection. *Clin Kidney J* 2019; 12(3):355-361. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy104>
136. Kissling, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int* 2020; S0085253820303951. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006>
137. Sehar, E. Gobran, e S. Elsayegh. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Patient with Acute Malaria. *Case Rep Med* 2015; 2015:ID420459. <https://doi.org/10.1155/2015/420459>
138. Martinelli, L. J. C. Pereira, E. Brito, e H. Rocha. Clinical Course of Focal Segmental Glomerulosclerosis Associated with Hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. *Nephron* 1995; 69(2):131-134. <https://doi.org/10.1159/000188427>
139. S. Markowitz, et al. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis Following Treatment with High-Dose Pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
140. W. Lee e D. C. Harris. Adriamycin nephropathy: A model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology* 2011; 16(1):30-38. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01383.x>
141. Ollero e D. Sahali. Inhibition of the VEGF signalling pathway and glomerular disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(9):1449-1455. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu368>
142. A. Daanen, R. J. H. Maas, R. H. T. Koornstra, E. J. Steenbergen, C. M. L. van Herpen, e A. E. C. A. B. Willemse. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Immunother* 2017; 40(9):345-348. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000189>
143. Mamlouk, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1):2. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0478-8>
144. Costero, M. L. Picazo, P. Zamora, S. Romero, J. Martinez-Ara, e R. Selgas. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc* 2010; 25(3):1001-1003. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp666>
145. Nichols, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. *Kidney Int* 2015; 87(2):332-342. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.270>
146. A. Jaffe e P. L. Kimmel. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4):655-667. <https://doi.org/10.2215/CJN.00300106>
147. J. Maas, J. K. Deegens, B. Smeets, M. J. Moeller, e J. F. Wetzel. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(12):768-776. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.147>
148. -C. Wiggins. The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases. *Kidney*

- Int 2007; 71(12):1205-1214. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002222>
149. Kriz, I. Shirato, M. Nagata, M. LeHir, e K. V. Lemley. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Ren Physiol* 2013; 304(4):F333-F347. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00478.2012>
150. K. J. Deegens, E. J. Steenbergen, G. F. Borm, e J. F. M. Wetzels. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population-epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1):186-192. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm523>
151. Sethi, L. Zand, S. H. Nasr, R. J. Glasscock, e F. C. Fervenza. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014; 7(6):531-537. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu100>
152. L. Wharram, et al. Podocyte Depletion Causes Glomerulosclerosis: Diphtheria Toxin-Induced Podocyte Depletion in Rats Expressing Human Diphtheria Toxin Receptor Transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10):2941-2952. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005010055>
153. Kriz. Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc. Res. Tech* 2002; 57(4):189-195. <https://doi.org/10.1002/jemt.10072>
154. Ichikawa, J. Ma, M. Motojima, e T. Matsusaka. Podocyte damage damages podocytes: autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(3):205-210. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000165884.85803.e1>
155. Remuzzi, A. Fassi, T. Bertani, N. Perico, e G. Remuzzi. ACE inhibition induces regression of proteinuria and halts progression of renal damage in a genetic model of progressive nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(4):626-632. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70385-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70385-9)
156. Schiffer, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest* 2001; 108(6):807-816. <https://doi.org/10.1172/JCI12367>
157. Eremina, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111(5):707-716. <https://doi.org/10.1172/JCI17423>
158. Kronbichler, J. Leierer, J. Oh, B. Meijers, e J. I. Shin. Immunologic Changes Implicated in the Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *BioMed Res Int* 2016; 2016:1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/2150451>
159. A. Gebeshuber, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. *Nat Med* 2013; 19(4):481-487. <https://doi.org/10.1038/nm.3142>
160. Kietzmann, et al. MicroRNA-193a Regulates the Transdifferentiation of Human Parietal Epithelial Cells toward a Podocyte Phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6):1389-1401. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014020190>
161. Macconi, et al. MicroRNA-324-3p Promotes Renal Fibrosis and Is a Target of ACE Inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(9):1496-1505. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011121144>
162. Wu, et al. Downregulation of MicroRNA-30 Facilitates Podocyte Injury and Is Prevented by Glucocorticoids. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(1):92-104. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012111101>
163. Shi, et al. Smad2-Dependent Downregulation of miR-30 Is Required for TGF- β -Induced Apoptosis in Podocytes. *PLoS ONE* 2013; 8(9):e75572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075572>
164. M. Brenner e H. S. Mackenzie. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63:S124-127.
165. Kriz e K. V. Lemley. A Potential Role for Mechanical Forces in the Detachment of Podocytes and the Progression of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(2):258-269. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030278>
166. Sato, et al. Urine Podocyte mRNAs Mark Progression of Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5):1041-1052. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007121328>
167. Meyer-Schvesinger, et al. Bone marrow-derived progenitor cells do not contribute to podocyte turnover in the puromycin aminoglycoside and renal ablation models in rats. *Am J Pathol* 2011; 178(2):494-499. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.024>
168. J. Shankland, B. Smeets, J. W. Pippin, e M. J. Moeller. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(3):158-173. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.1>
169. Fatima, et al. Parietal epithelial cell activation marker in early recurrence of FSGS in the transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(11):1852-1858. <https://doi.org/10.2215/CJN.10571011>
170. J. Shankland, H.-J. Anders, e P. Romagnani. Glomerular parietal epithelial cells in kidney physiology, pathology, and repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(3):302-309. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32835fefd4>
171. Berger, et al. The regenerative potential of parietal epithelial cells in adult mice. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4):693-705. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013050481>
172. Wanner, et al. Unraveling the role of podocyte turnover in glomerular aging and injury. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4):707-716. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013050452>
173. Smeets, et al. Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(7):1262-1274. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010090970>

174. W. Pippin, et al. Cells of Renin Lineage Are Progenitors of Podocytes and Parietal Epithelial Cells in Experimental Glomerular Disease. *Am J Pathol* 2013; 183(2):542-557.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.024>
175. W. Pippin, et al. Cells of renin lineage are adult pluripotent progenitors in experimental glomerular disease. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2015; 309(4):F341-358.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00438.2014>
176. W. Pippin, et al. Cells of renin lineage take on a podocyte phenotype in aging nephropathy. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2014; 306(10):F1198-1209. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00699.2013>
177. Lichtnekert, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition Increases Podocyte Derivation from Cells of Renin Lineage. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(12):3611-3627. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015080877>

Gene	Proteina	Funzione	Età d'esordio	SNSR	
				Manifestazioni extrarenali	
Ereditarietà AD					
<i>ACTN4</i>	α-Actinina-4	Citoscheletro e proteine regolatorie	Età adulta	–	
<i>ANLN</i>	Anillina	Citoscheletro e proteine regolatorie	Età adulta	–	
<i>ARHGAP24</i>	Proteina 24 attivante la Rho-GTPasi	Citoscheletro e proteine regolatorie	Infantile precoce	–	
<i>INF2</i>	Formina invertita 2	Citoscheletro e proteine regolatorie	Età adulta	Associazione con malattia di Charcot-Marie-Tooth	
<i>LAMA5</i>	Laminina α5	Proteine della MBG	Età adulta	–	
<i>LMX1B</i>	Fattore di trascrizione LIM homeobox 1b	Fattori di trascrizione nucleari	GSFS familiare	Sindrome Nail-Patella (ipoplasia/aplasia della rotula, anomalie ungueali, displasia del gomito, corna iliache)	
<i>MYH9</i>	Catena pesante della miosina IIA non muscolare	Citoscheletro e proteine regolatorie	Infanzia	Sindrome di Epstein-Fechtner (nefropatia, macrotrombocitopenia, inclusioni leucocitarie, sordità neurosensoriale, cataratta presenile)	
<i>TRPC6</i>	TRPC cationico 6	Diaframma di filtrazione	Età adulta, raramente infantile	–	
<i>WT1</i>	Gene soppressore del tumore di Wilms 1	Fattori di trascrizione nucleari	Infanzia, adolescenza	Sindrome di Frasier (GSFS, pseudoermafroditismo maschile, gonadoblastoma), Sindrome di Denys-Drash (SMD, pseudoermafroditismo maschile, nefroblastoma)	
Ereditarietà AR					
<i>ADCK4</i>	Chinasi 4 contenente il dominio aarF	Biosintesi del coenzima Q10	Infanzia, giovane adulto	–	
<i>ALG1</i>	Chitobiosidifosfodolicholo beta-mannosiltransferasi	Enzima glicosilante	SN congenita	–	
<i>ARHGDI</i> A	Inibitore α della dissociazione Rho GDP	Citoscheletro e proteine regolatorie	Congenita, infantile precoce	–	
<i>AVIL</i>	Advillin	Citoscheletro e proteine regolatorie	SMD infantile precoce	Associazione con distrofia retinica, sordità, cataratta, microcefalia, bassa statura, disabilità intellettiva	
<i>CD2AP</i>	Proteina CD2-associata	Diaframma di filtrazione	Infanzia, età adulta	–	
<i>COL4A3</i>	Catena α3 del collagene IV	Proteine della MBG	Infanzia, età adulta	Sindrome di Alport o GSFS familiare/sporadica	
<i>COL4A4</i>	Catena α4 del collagene IV	Proteine della MBG	Infanzia, età adulta	Sindrome di Alport o GSFS familiare/sporadica	
<i>COQ2</i>	Coenzima Q2 idrossibenzoato-polifrenil trasferasi	Biosintesi del coenzima Q10	Infanzia	Associazione con encefalopatia	
<i>COQ6</i>	Coenzima Q6 monoossigenasi	Biosintesi del coenzima Q10	Infantile precoce	Associazione con sordità	
<i>CRB2</i>	<i>Crumbs homolog 2</i>	Diaframma di	GSFS infantile	Associazione a ventricolomegalia cerebrale	

		filtrazione		
CUBN	Cubilina	Uptake vitamina B12	Infanzia	Associazione ad anemia megaloblastica
DGKE	Diacilglicerolo chinasi ε	Fosforilazione del diacilglicerolo	Infanzia	–
FAT1	FAT Tumor Suppressor Homolog 1	Proteine d'adesione	Variabile	Combinazione di SNSR, ectasia tubulare, ematuria, coinvolgimento neurologico facoltativo
ITGA3	Integrina α3	Proteine d'adesione	Infantile precoce	Associazione con epidermolisi bollosa e interstiziopatia polmonare
ITGB4	Integrina β4	Proteine d'adesione	Infantile precoce	Associazione con epidermolisi bollosa e atresia pilorica
KANK 1	<i>Kidney ankyrin repeat-containing protein 1</i>	Citoscheletro e proteine regolatorie	Infantile precoce	Associazione con disabilità intellettiva
KANK 2	<i>Kidney ankyrin repeat-containing protein 2</i>	Citoscheletro e proteine regolatorie	Infantile precoce	–
KANK 4	<i>Kidney ankyrin repeat-containing protein 4</i>	Citoscheletro e proteine regolatorie	Infantile precoce	Associazione con disabilità intellettiva, dismorfismi facciali e difetto interatriale
LAGE3	<i>L antigen family member 3</i>	Modificazione del tRNA	Infanzia	Sindrome di Galloway-Mowat (SN ad esordio precoce, microcefalia e oligofrenia)
LAMB2	Laminina β2	Proteine d'adesione	SMD o GSFS ad esordio infantile precoce	Sindrome di Pierson (SN, microcoria, difetti della giunzione neuromuscolare)
MYO1E	Miosina non muscolare 1E	Citoscheletro e proteine regolatorie	Infanzia	–
NPHS1	Nefrina	Diaframma di filtrazione	SN congenita; infanzia	–
NPHS2	Podocina	Diaframma di filtrazione	Infantile precoce, adolescenza, età adulta	–
NUP93	Nucleoporina 93 kDa	Pori nucleari	Infanzia	–
NUP107	Nucleoporina 107 kDa	Pori nucleari	Infanzia	Associazione con microcefalia
NUP205	Nucleoporina 205 kDa	Pori nucleari	Infanzia	–
OSGE1P	O-sialoglicoproteina endopeptidasi	Modificazione del tRNA	Infanzia	Sindrome di Galloway-Mowat (SN ad esordio precoce, microcefalia e oligofrenia)
PDSS2	Frenil (decafrenil) fosfato sintetasi	Biosintesi del coenzima Q10	SN steroidi-resistente precoce	Associazione con encefalomiopia
PLCE1	Fosfolipasi C ε 1	Diaframma di filtrazione	Infanzia	–
PMM2	Fosfomannomutasi 2	Glicosilazione	Infanzia	–
PTPRO	Protein tyrosine phosphatase, receptor type O	Variabile	Infanzia	–
SCARB2	Recettore	Trasporto	Giovane adulto	Sindrome mioclono d'azione insufficienza renale

	scavenger classe B 2	lisosomiale		
SMARCAL1	<i>SMARCA-like protein</i>	Fattori di trascrizione nucleari	Infanzia	Displasia immuno-ossea di Schimke (SN, displasia scheletrica, immunodeficienza)
TP53RK	Protein chinasi p53-correlata	Modificazione del tRNA	Congenita	Sindrome di Galloway-Mowat (SN ad esordio precoce, microcefalia e oligofrenia)
TPRKB	Proteina legante la TP53RK	Proteina legante	Infanzia	Sindrome di Galloway-Mowat (SN ad esordio precoce, microcefalia e oligofrenia)
WDR73	Dominio ripetuto WD 73	Organizzazione dei microtubuli	Infanzia	Sindrome di Galloway-Mowat (SN ad esordio precoce, microcefalia e oligofrenia)
XPO5	Esportina 5	Pori nucleari	Infanzia	–
Ereditarietà eterosomica				
COL4A5	Catena α5 del collagene IV	Proteine della MBG	Infanzia, età adulta	Sindrome di Alport o GSFS familiare/sporadica
NXF5	Fattore di esportazione dell'RNA nucleare 5	Fattori di trascrizione nucleari	Età adulta	Associazione con difetti di conduzione cardiaca
Ereditarietà extranucleare				
MTTL1	Gene codificante il tRNA della leucina 1	Traduzione proteica	Età adulta	MELAS (encefalomiopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi simili a ictus)
SNSD				
Ereditarietà AD				
CDK20	Ciclina chinasi dipendente 20	Interazione con RhoA/Rac/Cdk42	–	–
DLC1	<i>Deleted in liver cancer 1</i>	Interazione con RhoA/Rac/Cdk42e	–	–
EMP2	Proteina 2 delle membrane epiteliali	Composizione delle membrane cellulari	Infanzia	–
ITSN1	Intersettina 1	Interazione con RhoA/Rac/Cdk42	–	–
ITSN2	Intersettina 2	Interazione con RhoA/Rac/Cdk42	–	–

AD: autosomico dominante; AR: autosomico recessivo; MBG: membrana basale glomerulare; mtDNA: DNA mitocondriale; SMD: sclerosi mesangiale diffusa; SN: sindrome nefrosica; tRNA: RNA di trasporto; TRPC: transient receptor potential channel.

Tabella II: Mutazioni genetiche responsabili di sindrome nefrosica steroido-resistente (SNSR) e steroido-sensibile/dipendente (SNSD)