

## Il metabolismo renale dei lipidi nelle collagenopatie

### In depth review

**Claudia Lo Re<sup>1,2</sup>, Domenico Santoro<sup>1</sup>, Alessia Fornoni<sup>2</sup>**

1 Unit of Nephrology and Dialysis, Department of Clinical and Experimental Medicine, A.O.U. "G. Martino", University of Messina, Italy

2 Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center, University of Miami Miller School of Medicine, USA



Claudia Lo Re

#### Corrispondenza a:

Domenico Santoro  
Prof. Ordinario di Nefrologia Università degli Studi di Messina  
98125 Messina, Italy  
Tel-fax: 090 2212331  
E-mail: dsantoro@unime.it

#### ABSTRACT

A partire da un vecchio concetto di "degenerazione grassa del rene", sono stati condotti numerosi studi che hanno avuto come oggetto il metabolismo dei lipidi nella malattia renale cronica. Oggi è noto che le collagenopatie e in generale le patologie con alterazione della membrana basale glomerulare, siano caratterizzate dall'accumulo intrapodocitario di droplets lipidiche, indipendentemente dai livelli sierici di colesterolo. Pertanto, le ultime evidenze scientifiche si sono concentrate sul link tra il rene e le goccioline lipidiche, organelli ubiquitari ma unici, amici e al contempo nemici per le cellule renali.

**PAROLE CHIAVE:** metabolismo lipidico, efflusso di colesterolo, insufficienza renale cronica, lipotossicità, Sindrome di Alport

## Introduzione

Il metabolismo lipidico renale è stato oggetto di numerosi studi fin dagli anni '80, quando la descrizione di casi in cui il tessuto renale sembrava essere sostituito da tessuto adiposo portò a sviluppare il concetto di “degenerazione grassa del rene” [1].

Più recentemente, una serie di studi sperimentali hanno dimostrato che la malattia renale cronica può essere influenzata nella sua progressione da anomalie del metabolismo renale dei lipidi.

In particolare, è stato descritto lo sviluppo di una microaterosclerosi glomerulare in patologie renali di origine metabolica e non metabolica, e sembrerebbe, tra l'altro, essere indipendente dalla presenza di dislipidemia [2–4]. Tra i vari meccanismi descritti, l'endocitosi podocitaria di acidi grassi o di LDL ossidata, ma anche l'alterazione dell'efflusso di colesterolo, sono stati considerati come meccanismi chiave di patologie con un'alterazione della membrana basale glomerulare come la Sindrome di Alport o la Nefropatia Diabetica [5, 6].

Dal 2013 ad oggi, sono stati condotti numerosi studi che hanno avuto come oggetto principale le gocce “droplets” lipidiche, un tempo considerate come serbatoi passivi di lipidi, oggi ritenute organelli dinamici in grado di inglobare lipidi tossici, proteine in eccesso e fattori di stress ossidativi, limitando eventuali danni cellulari [7]. Tali organelli, una volta fagocitate queste sostanze, neutralizzano il loro contenuto e ammortizzano lo stress ossidativo cellulare.

Questo meccanismo fisiologico, talvolta, può essere modificato da alterazioni del traffico lipidico cellulare con conseguente accumulo delle droplets e lipotossicità [3].

È possibile che l'alterazione della membrana basale glomerulare in patologie come la Sindrome di Alport o la Nefropatia Diabetica funga da stimolo o stress iniziale per causare una risposta cellulare metabolica sproporzionata alle esigenze fisiologiche [8].

In questa review discuteremo le alterazioni che intercorrono nel metabolismo renale dei lipidi, e che favoriscono la progressione dell'insufficienza renale nei soggetti affetti, accennando inoltre alle emergenti strategie terapeutiche.

## Le lipoproteine

Le lipoproteine sono strutture sferiche, per questo chiamate “goccioline lipidiche”, insolubili in acqua, che trasportano lipidi come colesterolo e trigliceridi, attraverso il sangue, in modo sicuro e funzionale. Hanno due componenti principali: una parte lipidica e una parte proteica.

Sulla loro superficie si trovano le apolipoproteine, proteine che servono per mantenere l'integrità di membrana, che permettono il legame con i recettori specifici sulle altre cellule e riconoscono le diverse classi di lipoproteine regolando il loro assorbimento o metabolismo [9].

Didatticamente vengono suddivise in Chilomicroni, che sono lipoproteine a bassa densità che trasportano trigliceridi dall'intestino ai tessuti; in VLDL, che sono lipoproteine a bassissima densità e trasportano trigliceridi dal fegato ai tessuti; in IDL, che sono lipoproteine a densità intermedia e sono i prodotti di degradazione delle VLDL; in LDL, lipoproteine a bassa densità, nonché i prodotti di degradazione delle VLDL, che trasportano principalmente colesterolo ai tessuti periferici e il cui eccesso favorisce la malattia aterosclerotica e renale cronica; in HDL, infine, che sono lipoproteine ad alta densità. Esse raccolgono colesterolo in eccesso dai tessuti e dalle pareti arteriose e lo riportano al fegato. Questo meccanismo è noto come trasporto inverso del colesterolo o efflusso del colesterolo.

Le lipoproteine in eccesso, come i chilomicroni residui e le LDL, vengono catturate dai recettori epatici attraverso meccanismi di endocitosi. Nel fegato, i lipidi possono essere riutilizzati o eliminati attraverso la bile. La regolazione dei recettori delle LDL e delle HDL è fondamentale per mantenere un equilibrio lipidico sano [10].

### **Le goccioline lipidiche nell'insufficienza renale cronica**

Nella malattia renale cronica le goccioline lipidiche "lipid droplets" diventano un segno distintivo. Queste ultime svolgono un ruolo importante nella regolazione del metabolismo lipidico, e la loro disfunzione è strettamente collegata alla malattia renale cronica. Nei podociti e negli epatociti immagazzinano trigliceridi e colesterolo, proteggendo le cellule dall'accumulo tossico di lipidi liberi.

Infatti, l'accumulo di lipidi non regolato, in particolare di colesterolo esterificato e trigliceridi, può risultare in lipotossicità e può contribuire a un'alterazione della funzione mitocondriale, con produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e stress ossidativo, che possono peggiorare la funzione mitocondriale e promuovere l'apoptosi delle cellule renali [8, 11].

### **Il ruolo dei lipidi nel filtro renale**

I lipidi giocano un ruolo significativo nella struttura e funzione del filtro glomerulare, che è una parte cruciale del rene. Il filtro glomerulare è composto da tre strati principali: l'endotelio capillare, la membrana basale glomerulare e i podociti. I lipidi sono coinvolti nel mantenimento dell'integrità di queste strutture e contribuiscono anche alla regolazione della filtrazione glomerulare.

I podociti e le cellule endoteliali hanno membrane ricche di fosfolipidi, colesterolo e glicolipidi, che sono essenziali per mantenere la fluidità e la stabilità delle membrane [12].

La membrana basale glomerulare è composta da lipidi e proteine che contribuiscono alla sua funzione di barriera selettiva. I podociti, inoltre, che sono cellule epiteliali specializzate, hanno prolungamenti (pedicelli) che formano uno strato critico nella filtrazione glomerulare.

Queste cellule si affidano a domini di membrana ricchi di colesterolo chiamati zattere lipidiche, che sono essenziali per il mantenimento della struttura del diaframma a fessura, che è la barriera di filtrazione chiave nel glomerulo. Proteine come la podocina interagiscono con il colesterolo per supportare questa barriera. Un altro ruolo dei lipidi è quello di prevenire il danno ossidativo e infiammatorio nelle cellule del glomerulo, contribuendo alla protezione delle cellule filtranti contro agenti nocivi [13].

La disregolazione della sintesi, dell'afflusso o dell'efflusso del colesterolo può portare a un accumulo patologico di lipidi, che compromette la funzione dei podociti e può accelerare le malattie renali proteinuriche. La biologia lipidica del podocita rappresenta un campo in rapida evoluzione che offre nuove prospettive per comprendere e trattare le malattie renali [14].

### **Il metabolismo lipidico renale e le sue alterazioni**

Per soddisfare le esigenze energetiche dell'organismo, ogni cellula nel citoplasma sintetizza e scompone i trigliceridi in acidi grassi liberi e glicerolo. Gli acidi grassi che ne derivano vengono sottoposti al processo di  $\beta$ -ossidazione nei mitocondri per la formazione dell'acetil-CoA, mentre il glicerolo partecipa alla glicolisi. Un eccesso di acetil-CoA, come prodotto del ciclo di Krebs, può generare corpi chetonici che in assenza di glucosio fungono da fonti energetiche, ma in uno stato di iperglicemia, iniziano a far parte del processo di lipogenesi, trasformandosi in acidi grassi,

colesterolo e trigliceridi. L'immagazzinamento di acidi grassi che da un lato protegge il rene dallo stress ossidativo e aiuta nella biosintesi di lipidi di membrana e molecole di segnalazione (come prostaglandine, leucotrieni e trombossani), al contempo, se eccessivo, provoca la conversione in metaboliti tossici come ceramidi e diacilgliceroli e diventa dannoso per i podociti e le cellule tubulari causando stress mitocondriale, infiammazione, rimodellamento del citoscheletro cellulare e morte apoptotica [8, 15].

I mitocondri sono organelli essenziali per il rene, perché servono a soddisfare la richiesta di energia che serve all'organo per il riassorbimento di soluti e acqua, la secrezione e il mantenimento dell'omeostasi. Pertanto, quando vengono alterati, riducendo l'efficienza della fosforilazione ossidativa e la conseguente produzione di ATP, viene ridotta anche l'energia disponibile per i processi cellulari e aumenta la produzione di radicali liberi dell'ossigeno. L'accumulo di lipidi, inoltre, attiva le chinasi che fosforilano componenti del citoscheletro, come l'actina [16].

I podociti sono cellule altamente specializzate con un citoscheletro dinamico di actina, fondamentale per l'integrità dei loro pedicelli. Questo porta a un'alterazione della sua organizzazione, destabilizzando la struttura cellulare e provocando una perdita della forma cellulare e della loro funzione. La somma di questo provocherà apoptosi cellulare e progressione della malattia renale [17].

### **L'omeostasi renale del colesterolo**

Il flusso del colesterolo nel rene è un processo strettamente regolato, che coinvolge l'assorbimento, il trasporto, l'efflusso e la sintesi del colesterolo nelle cellule che compongono l'organo come podociti, cellule epiteliali tubulari e cellule endoteliali.

L'alterazione di uno di questi meccanismi contribuisce alla progressione della malattia renale cronica e aumenta il rischio cardiovascolare, favorendo, tra l'altro, l'aterosclerosi.

Il rilevamento del colesterolo intracellulare è regolato da SREBP, una proteina del reticolo endoplasmatico legante l'elemento regolatore dello sterolo.

Sembrerebbe che nelle malattie con alterazioni della membrana basale glomerulare ci sia una sua aumentata espressione, e che favorisca l'accumulo glomerulare di droplets lipidiche.

Il colesterolo può entrare nelle cellule renali attraverso diverse vie, una delle più importanti è il trasporto mediato dalle LDL (lipoproteine a bassa densità). Le LDL, una volta legate al loro recettore specifico (LDL-R) sulla superficie cellulare, vengono internalizzate tramite endocitosi, portando alla liberazione di colesterolo libero all'interno delle cellule renali, in particolare nei podociti [18].

Una volta all'interno dei podociti, il colesterolo può essere esterificato per lo stoccaggio nei lipidi intracellulari sotto forma di droplets tramite l'attivazione della "SOAT1" sterolo-O-aciltrasferasi 1 (chiamata anche "ACAT1" acil-CoA:colesterolo aciltransferasi) o essere utilizzato per la sintesi di membrane cellulari e altre molecole lipidiche essenziali.

Recentemente è stato dimostrato che la soppressione genetica di SOAT1 potrebbe ridurre l'accumulo di droplets renali [14].

L'efflusso del colesterolo dalle cellule renali, infine, serve per mantenere l'omeostasi lipidica cellulare e smaltire il colesterolo in eccesso. Esso è regolato da diverse proteine di trasporto, come l'ABCA1, proteina cellulare che normalmente facilita il passaggio del colesterolo cellulare alle HDL ricche di ApoA-1, ed è essenziale per prevenire l'accumulo di colesterolo e la lipotossicità nelle cellule renali.

Sono stati eseguiti diversi studi in cui l'ABCA1 sembrerebbe essere poco espressa in patologie metaboliche e non-metaboliche, come la Sindrome di Alport. Al contrario, un'aumentata attivazione di tale proteina, attraverso una sua sovra-espressione genetica o farmacologicamente indotta, proteggerebbe dall'accumulo dei lipidi a livello a glomerulare e rallenterebbe la progressione della malattia renale cronica [19].

La soppressione dell'ABCA1 potrebbe essere indotta dallo sviluppo, in patologie come la Sindrome di Alport o la Nefropatia Diabetica, di uno stato pro-infiammatorio, indotto dall'espressione di TNF- $\alpha$ . Questa citochina è nota per innescare una cascata di segnalazioni infiammatorie all'interno delle cellule renali, e quando viene reclutata agisce sinergicamente con altre citochine pro-infiammatorie come l'IL-1 $\beta$  e l'IL-6 e può attivare vie intracellulari come il fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B, che a sua volta riduce l'attività di geni coinvolti nel metabolismo lipidico, incluso ABCA1, favorendo il danno alle membrane cellulari e la disfunzione del citoscheletro [20].

L'aumento del colesterolo, conseguenza della carenza cellulare di ABCA1, influenzerà anche la composizione delle membrane mitocondriali, essenziali per la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. In particolare, è stato dimostrato che quando il colesterolo si accumula la fluidità della membrana mitocondriale cambia, compromettendo l'integrità della cardiolipina, essenziale per la stabilità delle proteine della catena di trasporto degli elettroni e per la produzione di ATP. Questo squilibrio può causare disfunzione nella respirazione mitocondriale e aumentare la produzione di radicali liberi, promuovendo lo stress ossidativo. Queste alterazioni insieme innescano un circolo vizioso che esita nella lipotossicità renale.

Analizzando i recenti dati che abbiamo a disposizione e unendo i vari studi, possiamo affermare che dismetabolismo lipidico locale e l'accumulo di droplets all'interno dei glomeruli favoriscano, indipendentemente dai livelli di colesterolo totale, la progressione dell'insufficienza renale anche nelle collagenopatie [21, 22].

### **In che modo, quindi, il colesterolo influisce sulle collagenopatie come la Sindrome Alport?**

Il colesterolo può giocare un ruolo importante nella Sindrome di Alport, una malattia genetica che colpisce principalmente i reni provocando proteinuria ed ematuria, ma danneggia anche l'udito e la vista. La sindrome di Alport è causata da mutazioni nei geni che codificano per il collagene di tipo IV, un componente chiave della membrana basale glomerulare, che porta a un progressivo deterioramento della funzione renale.

Nella Sindrome di Alport, il danno alla membrana basale glomerulare compromette la capacità del rene di filtrare adeguatamente il sangue. Questo favorisce la comparsa di proteinuria e l'accumulo di colesterolo. L'eccesso di lipidi, inclusi LDL e colesterolo, nelle cellule renali può peggiorare il danno alla membrana basale e contribuire alla progressione della malattia [23].

I pazienti con malattia renale cronica, come quelli affetti da Sindrome di Alport, spesso sviluppano dislipidemia con un aumento dei livelli di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) e una riduzione del colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità), che aggravano il danno renale attraverso processi come l'infiammazione e la fibrosi, favorendo un'accelerazione del processo aterosclerotico glomerulare.

Tali lesioni aterosclerotiche possono essere indotte, a loro volta, dalle LDL ossidate e prodotte in seguito a un eccesso di  $\beta$ -ossidazione mitocondriale. L'accumulo di LDL ossidate sotto forma di goccioline lipidiche, infatti, innesca una risposta infiammatoria con reclutamento di macrofagi che infiltrano il tessuto glomerulare e fagocitano le LDL ossidate, trasformandosi in "foam cells", cellule schiumose. Successivamente si attivano segnali pro-infiammatori che portano a fibrosi e

ispessimento delle pareti dei vasi glomerulari, tipici dell'aterosclerosi [24].

Lo squilibrio lipidico contribuisce allo stress ossidativo e a un ulteriore danno alle cellule endoteliali dei capillari glomerulari che favorisce l'adesione di cellule infiammatorie e l'accumulo di materiale lipidico nei capillari, innescando il processo aterosclerotico.

Il danno endoteliale riduce la produzione di ossido nitrico (NO), una molecola che ha un ruolo protettivo contro l'aterosclerosi, poiché mantiene la vasodilatazione e riduce l'infiammazione. La disfunzione endoteliale accelera il processo di aterosclerosi nel glomerulo e la progressione verso l'insufficienza renale cronica.

Queste alterazioni potrebbero spiegare il riscontro, già noto, nelle biopsie dei pazienti affetti da Sindrome di Alport, di cellule schiumose nell'interstizio, ed è il risultato di una combinazione di disfunzioni genetiche legate al collagene di tipo IV e alterazioni lipidiche indotte dalla malattia renale cronica.

Il colesterolo è un componente chiave delle membrane cellulari, inclusi i lipid rafts, microdomini che regolano l'interazione tra il citoscheletro e la membrana. Un'alterazione nella composizione del colesterolo, che si verifica nei pazienti con disfunzione renale, può disorganizzare i lipid rafts, portando a instabilità del citoscheletro. Nei podociti, ciò si traduce in una perdita della loro integrità strutturale, che porta alla formazione di "effacement" dei podociti, un segno distintivo di glomerulopatie come la Sindrome di Alport [25–27].

Ultimamente è stato condotto uno studio sulla idrossipropil beta-ciclodestrina (HP $\beta$ CD) per la sua capacità di rimuovere il colesterolo in eccesso dalle cellule. Nei modelli animali, affetti da Sindrome di Alport, si è osservato che l'uso della ciclodestrina può avere un effetto protettivo sui podociti aiutando a mantenere l'integrità della membrana basale glomerulare danneggiata [5].

### **Target terapeutici: dai classici agli emergenti**

La diatriba sul trattamento migliore della dislipidemia esiste da parecchio tempo, ma negli ultimi anni è emersa una crescente attenzione verso nuovi target terapeutici che potessero avere un ruolo di nefroprotezione, favorendo l'efflusso alterato del colesterolo nella malattia renale cronica e in particolare nelle collagenopatie.

La Sindrome di Alport, ad oggi, viene trattata con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, come il ramipril, che, assunto precocemente, rallenta la progressione della malattia. Non esistono però ancora farmaci in grado di prevenirla o curarla, e quando progredisce fino allo stadio terminale, una buona alternativa resta il trapianto renale [28, 29].

È stata analizzata anche l'efficacia dei DPP-4 come il linagliptin, o dei nuovi SGLT2i come l'empaglifozina, i quali, riducendo l'accumulo dei lipidi intrarenali tramite il riassorbimento e l'escrezione di glucosio, possono rallentare il declino della funzionalità renale nella Sindrome di Alport [30].

Ugualmente sono state studiate le statine, le quali, nonostante siano fortemente consigliate per ridurre l'elevato rischio cardiovascolare dei soggetti affetti da malattia renale cronica, non hanno dati a supporto che indicano che il loro utilizzo sia utile ai fini della progressione della malattia di Alport [8, 31].

Altri studi si sono concentrati sulla funzione dell'ezetimibe o sugli anticorpi monoclonali come gli inibitori di PCSK9, che riducendo il colesterolo possono favorire il funzionamento del metabolismo

lipidico renale [32, 33].

Ormai è noto, però, che la progressione di patologie con alterata membrana basale dipenda dalle disregolazioni del metabolismo lipidico renale, a prescindere dai livelli sierici di colesterolo.

Pertanto, la ricerca si sta concentrando sullo studio di farmaci che abbiano come target enzimi o trasportatori chiave nell'omeostasi del colesterolo intrarenale.

Il nostro gruppo, quindi, ha sviluppato nuovi farmaci che correntemente vengono testati in trial clinici di fase due. In parallelo, studi meccanicistici sperimentali ci hanno consentito di identificare nuovi bersagli terapeutici, tra cui OSBPL7, la proteina legante ossisterolo tipo 7, che agisce aumentando l'attività di ABCA1 e favorendo l'efflusso del colesterolo renale, o l'apolipoproteina M che sembrerebbe essere ridotta nelle malattie glomerulari, ma che avrebbe un ruolo importante nella funzione delle HDL [34].

## Conclusioni

Inizialmente si credeva che la patogenesi delle malattie con una membrana basale alterata, come la Sindrome di Alport, dipendesse da lipoproteine circolanti in eccesso, e che una volta legate ai glicosaminoglicani della membrana basale glomerulare ne alteravano la permeabilità, favorendo la perdita di attivatori della lipoproteina lipasi, contribuendo, così, all'iperlipidemia. Secondo questa teoria, i lipidi circolanti, una volta passato il filtro glomerulare, in parte si sarebbero accumulati a livello mesangiale, stimolandone la proliferazione, in parte avrebbero raggiunto il tubulo prossimale inducendo un reclutamento di chemochine pro-infiammatorie e macrofagi, con conseguente danno tubulo-interstiziale diretto [35].

Oggi sembrerebbe che la disregolazione dei meccanismi del traffico lipidico sia d'origine finemente molecolare.

Grazie al nostro gruppo di ricerca, abbiamo ipotizzato che le alterazioni del metabolismo lipidico potrebbero essere la chiave per prevenire e/o interrompere la progressione delle malattie renali croniche anche meno frequenti, come le malattie del collagene.

La collaborazione con le fondazioni di pazienti e le loro famiglie, le associazioni renali nazionali e internazionali, gli investitori e le industrie sono state essenziali per accelerare lo sviluppo di queste nuove strategie terapeutiche per il trattamento dei disturbi dell'omeostasi cellulare del colesterolo e di conseguenza delle malattie renali.

In conclusione, comprendere meglio la biologia lipidica dei podociti permette di identificare nuovi bersagli per trattare le malattie glomerulari, offrendo opportunità per migliorare la gestione clinica delle malattie renali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rickards E. Remarks on the Fatty Transformation of the Kidney. *Br Med J*. 1883 Jul 7;2(1175):2-3. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1175.2>. PMID: 20750672; PMCID: PMC2372695.
2. Moorhead JF, Brunton C, Varghese Glomerular atherosclerosis. *Miner Elettroliti Metab*. 1997;23(3-6):287-90. PMID: 9387135.
3. Pressly JD, Gurumani MZ, Varona Santos JT, Fornoni A, Merscher S, Al-Ali Adaptive and maladaptive roles of lipid droplets in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022 Mar 1;322(3):C468-C481. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00239.2021>.
4. Zager RA, Johnson AC, Hanson Renal tubular triglyceride accumulation following endotoxic, toxic, and ischemic injury. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):111-21. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00061.x>.
5. Mitrofanova A, Molina J, Varona Santos J, Guzman J, Morales XA, et al. Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin protects from kidney disease in experimental Alport syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2018 Dec;94(6):1151-1159. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.06.031>.
6. Liu X, Ducasa GM, Mallela SK, Kim JJ, Molina J, Mitrofanova A, Wilbon SS, Ge M, Fontanella A, Pedigo C, Santos JV, Nelson RG, Drexler Y, Contreras G, Al-Ali H, Merscher S, Fornoni A. Sterol-O-acyltransferase-1 has a role in kidney disease associated with diabetes and Alport syndrome. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1275-1285. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.040>.
7. Mathiowetz AJ, Olzmann Lipid droplets and cellular lipid flux. *Nat Cell Biol*. 2024 Mar;26(3):331-345. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01364-4>. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38454048; PMCID: PMC11228001.
8. Mitrofanova A, Merscher S, Fornoni Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Oct;19(10):629-645. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00741-w>. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37500941.
9. Sandhofer Physiologie und Pathophysiologie des Stoffwechsels der Lipoproteine [Physiology and pathophysiology of the metabolism of lipoproteins]. *Wien Med Wochenschr*. 1994;144(12-13):286-90. German. PMID: 8650930.
10. Feingold Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022 Sep;51(3):437-458. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.02.008>. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35963623.
11. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol Metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):1071-82. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.028>. Epub 2015 Sep PMID: 26337134; PMCID: PMC4658227.
12. Merscher S, Fornoni Podocyte pathology and nephropathy – sphingolipids in glomerular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Jul 30;5:127. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00127>. PMID: 25126087; PMCID: PMC4115628.
13. Tolerico M, Merscher S, Fornoni A. Normal and Dysregulated Sphingolipid Metabolism: Contributions to Podocyte Injury and Cells. 2024 May 22;13(11):890. <https://doi.org/10.3390/cells13110890>. PMID: 38891023; PMCID: PMC11171506.
14. Meyer-Schwesinger The ins-and-outs of podocyte lipid metabolism. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1087-1090. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.008>. PMID: 33126971.
15. Fornoni A, Merscher S. Lipid Metabolism Gets in a JAML during Kidney Disease. *Cell* 2020 Dec 1;32(6):903-905. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.002>. PMID: 33264600; PMCID: PMC7978490.
16. Bhargava P, Schnellmann Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Oct;13(10):629-646. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.107>. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804120; PMCID: PMC5965678.
17. Forbes JM, Thorburn Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 May;14(5):291-312. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.9>. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29456246.
18. Pan X. Cholesterol Metabolism in Chronic Kidney Disease: Physiology, Pathologic Mechanisms, and Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1372:119-143. [https://doi.org/10.1007/978-981-19-0394-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-19-0394-6_9). PMID: 35503178; PMCID: PMC11106795.
19. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte – cellular cholesterol-mediated glomerular Front Endocrinol (Lausanne). 2014 Oct 14;5:169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00169>. PMID: 25352833; PMCID: PMC4196552.
20. Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, Sloan A, Mitrofanova A, Hashmi T, Molina-David J, Ge M, Lassenius MI, Forsblom C, Lehto M, Groop PH, Kretzler M, Eddy S, Martini S, Reich H, Wahl P, Ghiggeri G, Faul C, Burke GW 3rd, Kretz O, Huber TB, Mendez AJ, Merscher S, Fornoni A. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury. *J Clin Invest*. 2016 Sep 1;126(9):3336-50. <https://doi.org/10.1172/JCI85939>. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27482889; PMCID: PMC5004940.

21. Ducasa GM, Mitrofanova A, Mallela SK, Liu X, Molina J, Sloan A, Pedigo CE, Ge M, Santos JV, Hernandez Y, Kim JJ, Maugeais C, Mendez AJ, Nair V, Kretzler M, Burke GW, Nelson RG, Ishimoto Y, Inagi R, Banerjee S, Liu S, Szeto HH, Merscher S, Fontanesi F, Fornoni ATP-binding cassette A1 deficiency causes cardiolipin-driven mitochondrial dysfunction in podocytes. *J Clin Invest*. 2019 Jul 22;129(8):3387-3400. <https://doi.org/10.1172/JCI125316>. PMID: 31329164; PMCID: PMC6668702.
22. Mitrofanova A, Burke G, Merscher S, Fornoni New insights into renal lipid dysmetabolism in diabetic kidney disease. *World J Diabetes*. 2021 May 15;12(5):524-540. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.524>. PMID: 33995842; PMCID: PMC8107981.
23. Chavez E, Goncalves S, Rheault MN, Fornoni Alport Syndrome. *Adv Kidney Dis Health*. 2024 May;31(3):170-179. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2024.02.004>. PMID: 39004457.
24. Wu Y, Chen Y, Chen D, Zeng C, Li L, Liu Presence of foam cells in kidney interstitium is associated with progression of renal injury in patients with glomerular diseases. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c155-61. <https://doi.org/10.1159/000232596>. Epub 2009 Aug 12. PMID: 19672113.
25. Fornoni A, Merscher S, Kopp JB. Lipid biology of the podocyte—new perspectives offer new opportunities. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Jul;10(7):379-88. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.87>. Epub 2014 May 27. PMID: 24861084; PMCID: PMC4386893.
26. Zhang Y, Ma KL, Liu J, Wu Y, Hu ZB, Liu L, Lu J, Zhang XL, Liu BC. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation and podocyte injuries in diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2015 Dec;52(6):1045-56. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0753-9>. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25896009.
27. Kim JJ, Wilbon SS, Fornoni Podocyte Lipotoxicity in CKD. *Kidney360*. 2021 Feb 26;2(4):755-762. <https://doi.org/10.34067/KID.0006152020>. PMID: 35373048; PMCID: PMC8791311.
28. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, et al; German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int*. 2020 Jun;97(6):1275-1286. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.015>. Epub 2020 Jan 17. PMID: 32299679.
29. Chavez E, Rodriguez J, Drexler Y, Fornoni Novel Therapies for Alport Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 25;9:848389. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.848389>. PMID: 35547199; PMCID: PMC9081811.
30. Ge M, Molina J, Tamayo I, Zhang G, Kim JJ, Njeim R, Fontanesi F, Pieper MP, Merscher S, Sharma K, Fornoni A. Metabolic Analysis and Renal Protective Effects of Linagliptin and Empagliflozin in Alport Kidney360. 2024 Jul 1;5(7):1002-1011. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000472>. Epub 2024 May PMID: 38781016; PMCID: PMC11296534.
31. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1303-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552851
32. Heinrich NS, Pedersen RP, Vestergaard MB, Lindberg U, Andersen UB, Haddock B, Hansen TW, Fornoni A, Larsson HBW, Rossing Evaluation of the effects of ezetimibe on albuminuria and kidney fat in individuals with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Sep;25(9):2605-2615. <https://doi.org/10.1111/dom.15146>. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37278273.
33. Pressly J, Fornoni The Many Lives of PCSK9: Therapeutic Implications. *Kidney360*. 2022 Aug 25;3(8):1296-1298. <https://doi.org/10.34067/KID.0003272022>. PMID: 36176663; PMCID: PMC9416847.
34. Wright MB, Varona Santos J, Kemmer C, Maugeais C, et al. Compounds targeting OSBPL7 increase ABCA1-dependent cholesterol efflux preserving kidney function in two models of kidney Nat Commun. 2021 Aug 2;12(1):4662. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24890-3>. PMID: 34341345; PMCID: PMC8329197.
35. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet*. 1982 Dec 11;2(8311):1309-11. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)91513-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)91513-6). PMID: 6128601.