

ARTICOLI ORIGINALI

# I progenitori renali nella rigenerazione e nella patogenesi delle malattie glomerulari



Giulia Sansavini<sup>1,2</sup>, Fiammetta Ravaglia<sup>1,2</sup>, Francesca Becherucci<sup>1,2</sup>, Elena Lazzeri<sup>3,4</sup>, Laura Lasagni<sup>3,4</sup>,  
**Paola Romagnani<sup>1,2,4</sup>**

(1) SOD Complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer", Firenze

(2) Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze

(3) Dipartimento di Medicina Sperimentale - Università degli Studi di Firenze

(4) Centro di Eccellenza, Trasferimento ed Alta Formazione "DE NOVO Therapies" (DENOTHE), Università degli Studi di Firenze

## Introduzione

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) attualmente riveste un problema di sanità pubblica di proporzioni epidemiche, in progressiva crescita [1]. Arrestare la CKD prima che raggiunga la sua fase terminale e trovare strategie di trattamento alternative alla sostituzione della funzione renale ha spinto la ricerca scientifica verso la medicina rigenerativa. Nella maggior parte dei tessuti adulti, il processo di sostituzione di cellule danneggiate o morte avviene grazie alla presenza nel tessuto stesso di cellule staminali e progenitrici, che attraverso una fine regolazione possono essere in grado di produrre nuove cellule permettendo la sopravvivenza dell'organo.

Nonostante il rene non manifesti la stessa capacità di altri organi (come il fegato, ad esempio) di rigenerare da adulto una parte di sé dopo resezione, ha dimostrato di avere la capacità di ripopolarsi di cellule nuove e, almeno parzialmente, di riparare strutture che abbiano subito un certo grado di danno [2]. Questo avviene nonostante le principali cellule responsabili del mantenimento della funzione di filtrazione glomerulare, i podociti, siano cellule terminalmente differenziate che, come i neuroni, hanno limitate o nulle capacità di proliferare e di autorigenerarsi [3].

## Rigenerazione renale

Il fenomeno rigenerativo a seguito di danno renale si osserva in numerosi modelli sperimentali animali e perfino nell'uomo [4] [5] (full text). Si distinguono due tipi di fenomeni rigenerativi differenti: la rigenerazione cellulare e la neogenesi del nefrone [6].

La rigenerazione cellulare consiste nella ripopolazione di porzioni danneggiate del nefrone, esistente dopo la distruzione da parte di un insulto delle cellule residenti, è il fenomeno rigenerativo a cui si assiste in caso di danno tubulare acuto ed è caratterizzata dal recupero di funzionalità del nefrone grazie alla sostituzione delle cellule danneggiate da parte di nuove cellule epiteliali che restituiscono l'integrità tubulare. Questa capacità è presente fin dalle forme evolutive più ancestrali, ed è conservata in tutte le specie animali [7] (full text).

Al contrario, la neogenesi del nefrone, ovvero la capacità di generare intere nuove unità funzionali, è stata descritta nel pesce e in altre specie animali meno evolute, ma non avviene nei mammiferi adulti, in cui si arresta alla nascita [8] (full text), [9] (full text), [10], [11] (full text).

È interessante osservare come l'attenuazione della capacità rigenerativa nell'evoluzione delle specie sia un fenomeno generalizzato che coinvolge tutti i tessuti e gli organi e si esprima sempre di più al crescere della complessità degli organismi, che si trovano a dover gestire un gran numero di linee cellulari e funzioni sempre più specializzate a scapito del potenziale rigenerativo [11] (full text).

Parte della capacità rigenerativa in questi organismi viene mantenuta grazie alla presenza di particolari tipi cellulari che possono essere reclutati per mantenere l'integrità tissutale [11] (full text). Le cellule deputate alla rigenerazione dei tessuti prendono il nome di cellule staminali o progenitori [11] (full text), [12], [13], [14], [15]. Le cellule staminali sono state identificate in tutti gli organi maturi, nell'uomo come in altri organismi multicellulari, e condividono tra loro due proprietà universali: la capacità di autorinnovamento (*self-renewal*), per cui tali cellule affrontano numerosi cicli di divisione cellulare mantenendo però un fenotipo indifferenziato attraverso un processo che prende il nome di divisione simmetrica, e la capacità di differenziazione in molteplici linee cellulari (*multilineage differentiation*). Una volta attive, le cellule staminali possono infatti andare incontro ad un processo di divisione asimmetrica, che conduce alla generazione di una cellula staminale figlia e di un progenitore (dal latino *pro gignere*) commissionato [12], [13], [14], [15]. Tale progenie proliferante di progenitori può dividersi attivamente e poi differenziarsi verso una particolare linea cellulare per generare un tessuto [4]. I progenitori condividono con le cellule staminali la capacità di generare diverse progenie di cellule differenziate, ma, a differenza di queste ultime, possiedono nulle o limitate capacità di autorinnovamento. Le cellule staminali risiedono in ogni tessuto all'interno di un particolare micro-ambiente che prende il nome di "nicchia", costituito da tutti i fattori, cellulari e molecolari, che interagiscono con queste, regolandone le funzioni e presiedendo al loro mantenimento [16].

Recenti studi suggeriscono che le cellule staminali e i progenitori rivestano anche nel rene un ruolo di primaria importanza nello sviluppo e nella rigenerazione dell'organo [10], [11] (full text), [12], [13], [14], [15], [17] (full text).

Per comprendere la capacità rigenerativa del rene è essenziale conoscere lo sviluppo dettato dagli adattamenti evolutivi a cui esso è andato incontro fino a diventare la complessa struttura che conosciamo nei mammiferi.

## Cenni di filogenesi e ontogenesi renale

Il primo organo emuntore è comparso nella scala evuzionistica per permettere il mantenimento dell'equilibrio osmotico in ambiente acquoso, dove la vita ebbe inizio. Questo organo escretorio, ancora caratteristico di certe specie di pesci, è rappresentato dal pronefro, un singolo nefrone gigante che filtra gli scarti della cavità celomatica e li elimina all'esterno, garantendo l'efficace equilibrio dei fluidi [18].

In specie di pesci più evolute, il pronefro è funzionante solo nelle prime fasi dello sviluppo, essendo poi sostituito nella vita adulta dal mesonefro, che è composto da dozzine a centinaia di nefroni e svolge, oltre alla funzione depurativa, anche funzioni endocrine ed emopoietiche [17] (full text), [18].

Circa 340 milioni di anni fa, si assiste al passaggio della vita dall'acqua alla terraferma grazie alla comparsa di animali anfibi, vincolati all'ambiente acquoso solo per la fase riproduttiva

(deposizione di uova e nascita della progenie). Gli anfibi, come i pesci, sviluppano inizialmente il pronefro, presente durante lo stadio di larva in ambiente acquoso, mentre il mesonefro compare dopo la metamorfosi, durante la vita adulta [18]. Compaiono quindi gli insetti, le prime specie animali capaci di ciclo vitale completamente terrestre, ma in questi animali le piccole dimensioni hanno permesso un sistema escretorio alternativo per la produzione di urina, senza necessità di ultrafiltrazione, ma basato solo sul trasporto attivo, non riproducibile in animali più grandi [19] (full text).

I primi animali di taglia superiore capaci di vita esclusivamente terrestre sono stati i rettili, grazie alla deposizione di uova con guscio che permette l'omeostasi dell'embrione sulla terraferma. Essi ripercorrono le stesse tappe evolutive dei pesci e degli anfibi, sviluppando prima il pronefro, poi il mesonefro, che poi degenerano, per assistere allo sviluppo di un ulteriore organo, il metanefro, che rappresenta la forma di rene adulto non solo dei rettili, ma di tutti gli animali amnioti [20]. Strutturalmente il metanefro è molto simile al mesonefro, ma è caratterizzato da un numero di nefroni molto maggiore, che permette di far fronte ad una superficie corporea molto più grande (propria dei rettili rispetto agli insetti o agli anfibi) [18].

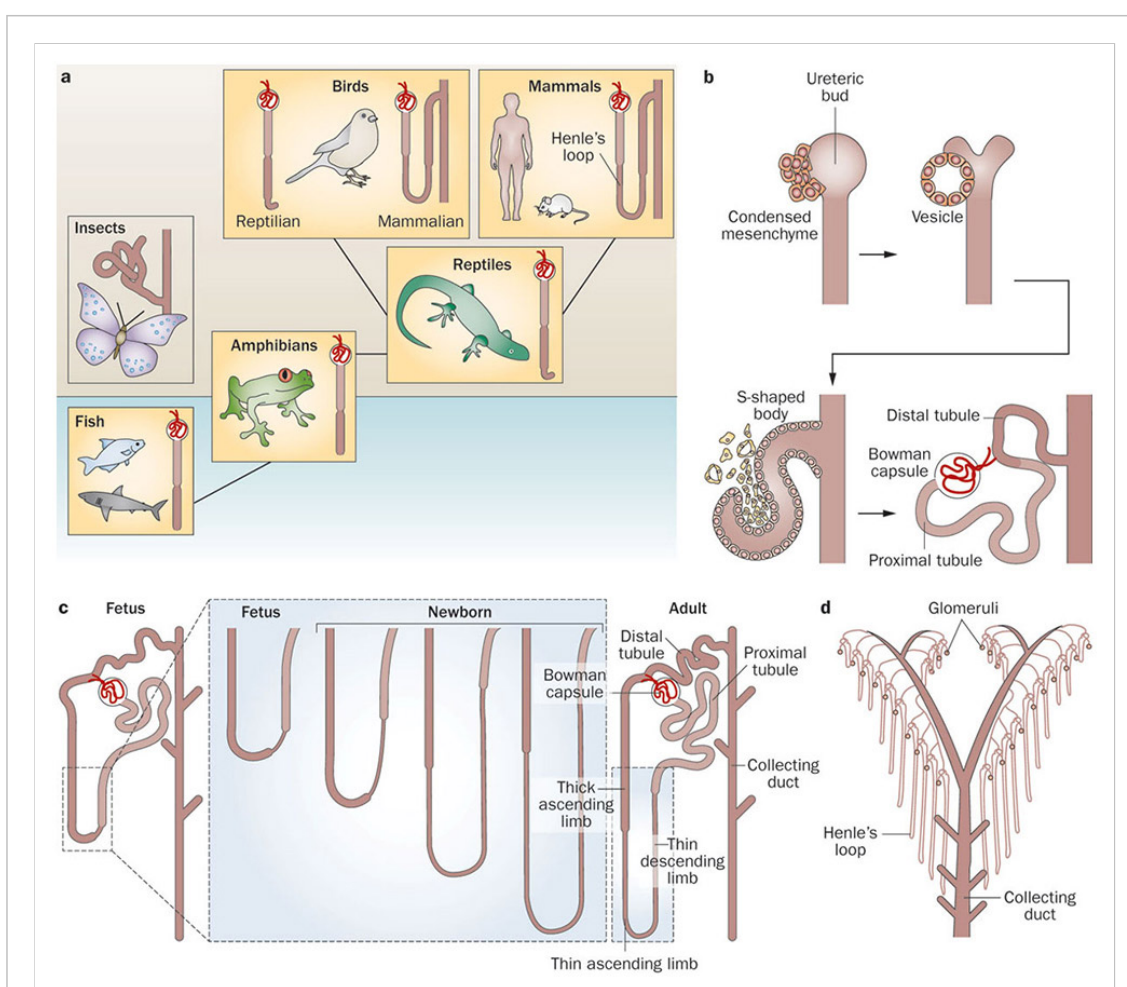
Infine sono comparsi mammiferi e uccelli, entrambi derivati dai rettili, con la comune caratteristica di mantenere una temperatura corporea costante (si parla infatti di animali a sangue caldo) grazie all'isolamento termico con pelliccia o piume [20], [21]. Anche in essi lo sviluppo del rene avviene per le stesse tappe di pronefro, mesonefro e metanefro, ma infine il metanefro si arricchisce di una nuova struttura situata tra il tubulo prossimale e distale, l'ansa di Henle (Figura 1 a). Questa struttura permette la generazione di un gradiente osmolare per il riassorbimento di acqua nel dotto collettore e rende il rene capace di concentrare le urine, contribuendo così sensibilmente all'affermazione della vita dei mammiferi sulla Terra [18].

Nonostante le necessità evolutive abbiano richiesto al rene nel suo complesso una morfologia e un'organizzazione molto differenti tra le specie, l'unità funzionale renale, il nefrone, è altamente conservata nella sua struttura dalle prime specie comparse sulla Terra fino all'uomo. In tutte le specie animali, lo sviluppo del rene prende inizio dal mesenchima metanefrico, un gruppo di cellule del mesoderma intermedio, attraverso una reciproca interazione con il dotto di Wolff, una struttura epiteliale che ne induce la condensazione attorno alla gemma ureterale e la successiva transizione mesenchimo-epiteliale [17] (full text). Queste primitive cellule epiteliali formano quindi una cisti sferica, che prende il nome di vescicola renale [22], [23]. Progressivamente, una serie di invaginazioni ed allungamenti trasformano la vescicola renale in "corpi a forma di virgola" e successivamente in "corpi a forma di esse", la cui estremità prossimale viene invasa dai vasi sanguigni, dando origine al glomerulo capillare [22], [23]. Contemporaneamente, le porzioni media e distale del corpo a forma di esse, rimaste in rapporto con la gemma ureterale, si fondono dando origine ad un'unica struttura rivestita da un unico tipo cellulare che comincia ad esprimere caratteristiche dell'epitelio tubulare [22], [23] (Figura 1 b). Il tubulo dunque si allunga e assume caratteristiche diverse nelle porzioni prossimale e distale, specializzandosi ulteriormente, mentre la gemma ureterale continua a crescere e ramificarsi, formando il sistema collettore che dai glomeruli confluisce fino all'uretere [20], [21]. Questo schema di crescita conferisce il tipico aspetto di piramide renale, in cui i nefroni più vecchi si trovano centrali, mentre i più nuovi crescono verso la periferia (Figura 1d). In alcune specie animali, come pesci, anfibi e rettili, questo processo può proseguire occasionalmente anche nella vita adulta, mentre nei mammiferi e negli uccelli si arresta alla nascita. In queste stesse specie, nel periodo perinatale, si assiste alla maturazione dell'ansa di Henle [24] (full text) [25] (full text). Infatti, alla nascita il rene dei mammiferi mostra attenuata la caratteristica differenziazione cortico-mi-

dollare, tipica dell'organo adulto, proprio per l'assenza dell'ansa ascendente sottile, ancora non sviluppatasi [25] (full text). Immediatamente dopo la nascita, contemporaneamente allo sviluppo della papilla renale, la porzione ascendente sottile dell'ansa di Henle prende origine allungandosi dal segmento S3 del tubulo prossimale e dalla porzione di tubulo distale vicina al polo vascolare (Figura 1c); tale cambiamento conferisce al rene adulto dei mammiferi la caratteristica distinzione tra la porzione corticale e midollare [25] (full text).

## Progenitori renali embrionali

Nonostante, come appena visto, la struttura base del nefrone sia altamente conservata nel percorso evolutivo, sembrava che le strategie rigenerative fossero solo parzialmente condivise tra le varie specie animali. Recenti studi invece suggeriscono che le cellule staminali e i progenitori renali rivestano un ruolo di primo piano nella rigenerazione renale in tutto il



**Figura 1.**

Il nefrone attraverso l'evoluzione. **a)** La struttura del nefrone è abbastanza conservata nel corso dell'evoluzione. Nei vertebrati esso è composto dal glomerulo, che si connette al tubulo prossimale, per continuare nel segmento intermedio e nel tubulo distale, che sfocia nel sistema escretorio. I mammiferi presentano in aggiunta l'ansa di Henle, che permette la concentrazione delle urine, mentre gli uccelli presentano due tipi di nefroni, con ansa di Henle ("tipo mammifero") o senza ansa di Henle ("tipo rettile"). **b)** Fasi dello sviluppo del rene negli animali: il mesenchima metanefrico si condensa intorno alla gemma ureterale che lo induce alla transizione mesenchimo-epiteliale, generando prima una vescicola e poi un corpo a forma di esse. Il corpo a forma di esse viene quindi invaso dai capillari sanguigni ad un'estremità, mentre si allunga e segmenta all'estremità opposta, generando l'intero nefrone; questo processo si verifica in tutte le specie animali. **c)** Negli uccelli e nei mammiferi, dopo il completamento dello sviluppo del nefrone e contemporaneamente allo sviluppo della papilla renale nel neonato, si forma la porzione ascendente sottile dell'ansa di Henle prendendo origine dal segmento S3 del tubulo prossimale e dal tubulo distale primitivo. **d)** La classica morfologia a piramide del rene umano adulto dettata dalla distribuzione dei nefroni lungo i dotti collettori. From: Romagnani P. et al. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. Nat. Rev. Nephrol. 2013. (Copyright by the author)

percorso evolutivo. Tralasciando il ruolo delle cellule staminali e dei progenitori nelle varie specie animali e concentrandosi sui mammiferi, e in particolare sull'uomo, è stato possibile tracciare l'albero genealogico di queste cellule dall'embrione fino all'adulto. Studi condotti in topi transgenici per il gene *Six2* hanno dimostrato l'esistenza di una popolazione di progenitori multipotenti a livello del mesenchima metanefrico, capace di autorinnovamento e in grado di generare ciascuna porzione dell'intero nefrone corticale [26]. Nel rene embrionale umano, le cellule staminali renali, sono state identificate valutando l'espressione di markers di staminalità, come CD133, marker delle cellule staminali ematopoietiche e di altri tipi di cellule staminali adulte [27] (full text) [28] (full text), CD24, molecola di superficie ampiamente usata per l'identificazione di diversi tipi di cellule staminali nell'uomo [27] (full text) [29], [30] (full text), *Bmi-1*, fattore di trascrizione critico per il mantenimento della capacità autorigenerativa delle cellule staminali [31] (full text) [32], e *Oct-4*, fattore di trascrizione cellula staminale-specifico [33] (full text). In particolare, l'espressione superficiale di CD133 e CD24 ha permesso di identificare nel nefrone primordiale una sottopopolazione cellulare che esprimeva potenziale autorigenerativo e multidifferenziativo, che, quando iniettata in topi con danno renale acuto, rigenerava le cellule danneggiate in diverse parti del nefrone, riduceva la necrosi tissutale e la fibrosi, determinando un miglioramento della funzione renale [34] (full text). Queste cellule progenitrici si localizzano nelle strutture primordiali derivate dal mesenchima metanefrico, ovvero nelle vescicole primitive, nei corpi a forma di virgola e nei corpi a forma di esse, da cui prenderanno origine sia le strutture glomerulari che tubulari, che andranno a costituire il rene adulto [34] (full text) (Figura 2a-2d).

Alla 8°-9° settimana gestazionale, quando si forma il metanefro, si assiste alla massima espressione dei progenitori renali, che successivamente diminuiscono progressivamente fino a rappresentare il 2% delle cellule costituenti il rene adulto [35]. È interessante osservare che nello stadio di corpi a forma di esse i progenitori renali già presentano un fenotipo commissionato verso linee cellulari di tipo o glomerulare o tubulare [34] (full text), per cui è possibile tracciare un percorso differenziativo che dalle cellule staminali renali, capaci di generare tutte le cellule renali, porta progressivamente a progenitori commissionati verso un tipo sempre più specializzato di cellule [27] (full text) [34] (full text) [36] (full text) [37] (full text), [38] (full text), [39] (full text), [40] (full text).

Questa progressiva scala differenziativa si rispecchia nella localizzazione delle diverse linee progenitrici nel rene in via di sviluppo e successivamente nel rene adulto.

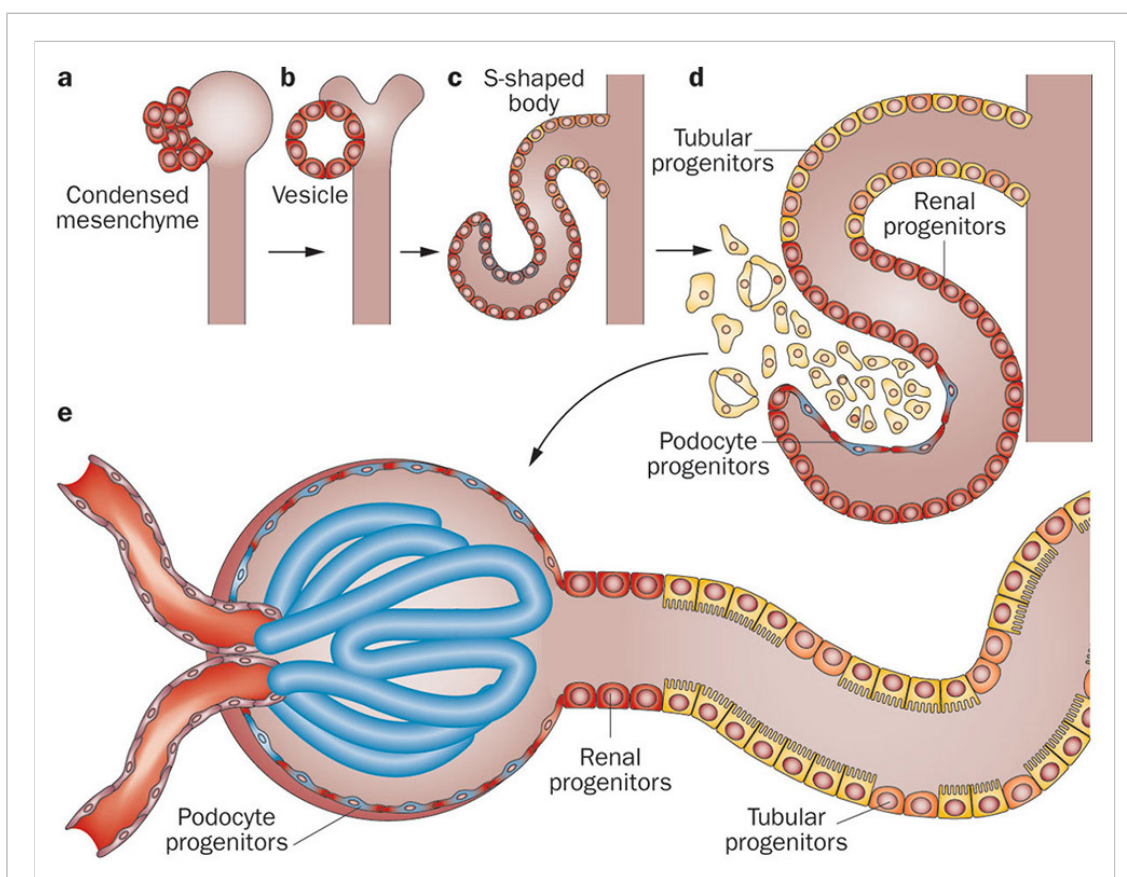
## L'identificazione e l'organizzazione dei progenitori renali adulti: il "sistema renopoietico"

La prima identificazione di cellule staminali in tessuti umani adulti è avvenuta nel midollo osseo, dove progenitori multipotenti sono responsabili della produzione costante di nuovi elementi figurati del sangue [41]. Tali cellule progenitrici vengono generate durante la vita embrionale e colonizzano il midollo osseo, dando origine al sistema ematopoietico adulto. Questo modello è di basilare importanza nella biologia delle cellule staminali e dei progenitori, ed ha guidato l'approccio alla loro identificazione in vari tessuti adulti.

Il rene ha presentato non poche difficoltà nell'identificazione di un *pool* di cellule staminali/progenitori residenti, nonostante la stessa anatomia del rene, composta da circa un milione di unità nefroniche anatomicamente e funzionalmente indipendenti, suggerisse che ogni singola unità possedesse un proprio nucleo rigenerativo che le consentisse di riparare autonomamente il danno [42] (full text).

Inoltre, l'osservazione che durante l'organogenesi i nefroni siano generati ripetitivamente da un'unica popolazione di progenitori multipotenti induce a pensare che un piccolo numero di tali progenitori sia ancora presente nel tessuto renale adulto [17] (full text). Le stesse considerazioni vanno fatte in relazione all'osservazione filogenetica dell'esistenza di progenitori renali nei reni adulti di alcune specie animali, come nel pesce, in cui si assiste a neogenesi dei nefroni a seguito di un danno renale [7] (full text).

Negli ultimi anni sono poi emerse alcune evidenze che hanno mostrato che il danno renale può almeno in parte regredire anche nei mammiferi, e che sia l'integrità che la funzionalità della porzione danneggiata del nefrone possono essere recuperate, rafforzando l'idea di una popolazione di progenitori residenti. Infatti, diversi studi condotti in modelli animali di nefropatia diabetica e di altro tipo hanno dimostrato che il trattamento con ACE-inibitori (*Angiotensin Converting Enzyme inhibitors*, ACE-i), con sartani (*Angiotensin II Receptor Blockers*, ARBs) o con la loro associazione, non solo previene la progressione del danno renale, ma promuove anche la regressione della glomerulosclerosi, attraverso il rimodellamento dell'architettura glomerulare e la rigenerazione dei podociti [2], [4], [43] (full text), [44], [45], [46] (full text). Lo stesso fenomeno è stato osservato anche nei pazienti trattati cronicamente con inibitori del sistema renina-angiotensina [47], [48] (full text), [49] (full text),



**Figura 2.**

Eventi morfologici e localizzazione dei progenitori renali durante lo sviluppo renale nel rene umano adulto. Le cellule mesenchimali adiacenti alle estremità della gemma ureterale in ramificazione vanno incontro ad una transizione epiteliale e differenziano attraverso una serie di strutture composte da progenitori renali (rosso): **a**) mesenchima condensato e **b**) vescicola renale. **c**) I progenitori renali si localizzano anche nei corpi a forma di esse (rosso), ma in questa fase si possono già vedere sia i progenitori commissionati in senso podocitario (rosso + blu) che tubulare (arancione). **d**) Nel nefrone maturo, i progenitori renali (rosso), i progenitori commissionati in senso podocitario (rosso + blu) e i progenitori commissionati in senso tubulare (arancione) sono distribuiti lungo il nefrone. **e**) Nel glomerulo i progenitori renali (rosso) sono localizzati al polo urinario della capsula di Bowman. I progenitori commissionati in senso podocitario (rosso + blu) si localizzano lungo la capsula di Bowman. From: Romagnani P. et al. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. (Copyright by the author)

[50] (full text). Da più di 15 anni sono inoltre emerse forti evidenze che anche il rene umano adulto possa andare incontro a rigenerazione, con regressione delle lesioni glomerulari e tubulari in pazienti affetti da nefropatia diabetica. Fioretto *et al.* hanno infatti dimostrato, che nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 con nefropatia diabetica, che andavano incontro a trapianto di pancreas, si assisteva ad una regressione delle lesioni renali dopo 10 anni di normoglicemia [51] (full text).

Sulla base di queste evidenze negli ultimi anni sono state condotte numerose ricerche volte ad identificare una popolazione di progenitori che garantisse tale processo rigenerativo nel rene.

Nel 2006, è stata per la prima volta identificata nel rene umano adulto una popolazione di cellule progenitrici risiedenti a livello del polo urinario della capsula di Bowman [36] (full text). Tali cellule sono state identificate attraverso la valutazione della co-espressione di due marcatori proteici di superficie: CD133, marker proprio di diversi tipi di cellule staminali di tessuti adulti, e CD24, molecola di superficie fortemente espressa nei progenitori renali embrionali umani durante lo sviluppo. Una volta isolate, queste cellule hanno mostrato la capacità di differenziarsi sia verso la linea cellulare glomerulare che tubulare, attraverso una serie graduale di progenitori commissionati [17] (full text) [34] (full text) [36] (full text), [37] (full text), [38] (full text), [39] (full text) [52]. Infatti, una volta trapiantate in un modello murino di glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS), queste cellule si sono dimostrate in grado di integrarsi nel tessuto renale danneggiato, e successivamente di proliferare e differenziare generando nuovi podociti e nuove cellule tubulari, sia prossimali che distali [38] (full text).

Le cellule CD133+ CD24+ rappresentano, come visto precedentemente, anche una popolazione di progenitori comuni di podociti e cellule tubulari durante le fasi dello sviluppo renale [34] (full text). A sviluppo completo, un *cluster* di queste cellule rimane localizzato al polo urinario della capsula di Bowman [17] (full text) [34] (full text), sede di connessione tra l'epitelio glomerulare e quello tubulare, mentre in parte vanno a localizzarsi come cellule sparse nel nefrone in allungamento [39] (full text) (Figura 2e). Le cellule localizzate presso il polo urinario sono quindi in grado di differenziare sia verso la linea cellulare glomerulare che tubulare [38] (full text). Queste generano i progenitori commissionati verso la linea cellulare podocitaria, gerarchicamente organizzati nella capsula di Bowman tra il polo urinario e il polo vascolare, che co-esprimono marcatori sia dei progenitori che dei podociti e che possono differenziare solo a podocita. Al contrario, i progenitori commissionati verso la linea cellulare tubulare, che mostrano caratteristiche intermedie tra i progenitori e le cellule tubulari, si distribuiscono come cellule sparse lungo il tubulo prossimale e il tubulo convoluto distale/segmento connettore e possono differenziarsi solo in cellule tubulari [53].

Cellule con caratteristiche simili a quelle dei progenitori umani e con una simile localizzazione anatomica sono state identificate anche nel topo e nel ratto, ma condividono solo parzialmente marcatori con le cellule umane [54] (full text) [55]. Sostanziosi esperimenti di trapianto e di marcatura genetica in modelli murini hanno dimostrato che i progenitori renali localizzati lungo la capsula di Bowman sono in grado di generare progenitori commissionati verso la linea cellulare podocitaria, che a loro volta possono differenziare in podociti maturi [38] (full text) [54] (full text). Studi recenti hanno suggerito anche la possibilità che i progenitori renali migrino dalla capsula di Bowman verso il *tuft* capillare in regioni diverse dal polo vascolare [56] (full text). Infatti, la generazione di ponti da parte dei progenitori renali, come nuovi percorsi migratori rapidamente percorribili tra queste due strutture allo scopo di sostituire i podociti perduti, è stata recentemente dimostrata anche utilizzando la microscopia multifotone *in vivo* in modelli di ratto affetti da nefrite indotta dall'aminonucleoside della puromicina [57] (full text). Dunque, ad oggi sussistono ormai nu-

merose evidenze che dimostrano la presenza di una popolazione di cellule staminali adulte nella capsula di Bowman, in grado di sostituire i podociti persi attraverso multipli meccanismi di rigenerazione glomerulare.

I progenitori renali mostrano anche la capacità di rigenerare il tubulo, migrando progressivamente e differenziando in cellule del tubulo prossimale a livello della giunzione tubulo-glomerulare [36] (full text). Tuttavia, diversi studi suggeriscono anche l'esistenza di una popolazione di progenitori commissionati in senso tubulare localizzata a livello del tubulo prossimale e distale nel rene umano [39] (full text) [40] (full text). Queste cellule, come i progenitori della capsula di Bowman, esprimono nell'uomo CD133 e CD24 ma possono essere da essi distinte in quanto non esprimono il marcatore di superficie CD106 (*Cluster of Differentiation 106* o *vascular adhesion molecule 1*, *VCAM-1*) [39] (full text). Le cellule progenitrici renali che esprimono CD106, localizzate presso il polo urinario della capsula di Bowman, mostrano la capacità di differenziare sia a podocita che a cellula tubulare, mentre i progenitori renali che non esprimono CD106 hanno già un fenotipo commissionato in senso tubulare [39] (full text). Sebbene entrambe queste popolazioni progenitrici mostrino la capacità di rigenerare le strutture tubulari e di ridurre il danno renale morfologico e funzionale a seguito di danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI), il loro contributo alla rigenerazione tubulare può essere diverso. Infatti le cellule CD133+ CD24+ CD106+ aumentano nel rene di pazienti affetti sia da danno renale acuto che cronico [39] (full text), mentre durante l'AKI, la riparazione delle cellule epiteliali per lo più dipende dalle cellule direttamente derivate dall'epitelio tubulare adiacente che diventano in grado di migrare e proliferare dopo il danno tubulare [58], [59]. Infatti, studi condotti su roditori, hanno dimostrato che, durante lo sviluppo del rene sottoposto a danno cronico e durante l'invecchiamento, si assiste ad un incremento numerico a livello della giunzione glomerulo-tubulare delle cellule esprimenti un fenotipo misto tra cellula parietale e cellula tubulare [58], [59], [60], [61], [62]. Al contrario, Humphreys *et al.* hanno dimostrato che, nei roditori, la proliferazione dell'epitelio tubulare rigenerante dopo un danno ischemico acuto è stocasticamente distribuita tra le cellule tubulari sopravvissute, e non è limitata ad una rara sottopopolazione che ripetutamente si divide in risposta al danno [63] (full text). Studi effettuati nell'uomo [35], [39] (full text) e nel topo [64] (full text) hanno inoltre recentemente dimostrato che i progenitori tubulari sono resistenti all'apoptosi, e la loro percentuale tra le cellule sopravvissute aumenta proporzionalmente alla gravità delle lesioni [39] (full text).

Nell'uomo, queste cellule progenitrici tubulari, si localizzano prevalentemente nel tubulo prossimale, e precisamente nel segmento S3, che è altamente suscettibile all'ischemia e agli insulti tossici, ma mostra una notevole capacità di riparare la sua struttura e la sua funzione [65] (full text), oltre che nel tubulo distale e nel segmento connettore [39] (full text).

Dunque, la recente scoperta di questo complesso sistema di cellule progenitrici dedicato al rinnovamento delle cellule renali epiteliali all'interno del rene, definito come "sistema renopoietico", ha consentito di comprendere come possa avvenire il processo rigenerativo nel rene adulto.

## Non soltanto rigenerazione: i progenitori renali come causa di patologia.

L'identificazione di una popolazione di cellule progenitrici capaci di rigenerare il rene danneggiato e le crescenti conoscenze sulle sue caratteristiche e sulle basi molecolari dello sviluppo renale, hanno intensificato la possibilità di conoscenza degli eventi molecolari che stanno alla base delle malattie renali. Questo si applica soprattutto nei disordini che in-



sorgono in età pediatrica, tanto che attualmente molte patologie renali ad insorgenza infantile possono essere interpretate come disordini dei progenitori renali [66].

Tali disordini si esprimono nella capacità sia di generare una numerosità originale adeguata di progenitori, che di rispondere correttamente agli stimoli proliferativi e differenziativi a cui queste cellule sono sottoposte.

Se una deplezione di cellule staminali è responsabile dell'insorgenza di malattia in numerosi sistemi, è oggi noto che tale condizione viene raggiunta anche in seguito ad un'alterazione della loro capacità di proliferare e differenziare. Numerosi studi suggeriscono infatti che un'alterazione del bilanciamento tra la capacità di crescita e di differenziazione dei progenitori renali possa essere responsabile dell'insorgenza di alcuni quadri patologici [53], [56] (full text). Ciò è ormai largamente noto in altri sistemi di cellule staminali; le malattie mieloproliferative, ad esempio, insorgono come risultato della proliferazione aberrante delle cellule staminali ematopoietiche [67], [68], mentre il numero di tali cellule è notevolmente ridotto nell'anemia aplastica, a cui consegue il ripopolamento del midollo osseo da parte di cellule adipose con conseguente pancitopenia [69]. Tali disordini del compartimento staminale sono generati o da alterazioni genetiche intrinseche, o dall'alterazione del micro-ambiente circostante [67], [68], [69].

### Ipoplasia renale

Secondariamente alla crescente conoscenza acquisita negli ultimi anni delle basi genetiche che orchestrano lo sviluppo renale durante l'embriogenesi, è ormai ben chiaro che alterazioni nell'espressione dei geni coinvolti nell'organogenesi renale durante la vita embrionale e fetale siano di cruciale importanza nel determinare alterazioni morfo-funzionali dello sviluppo di questo complesso organo [66]. In questo ambito si colloca l'ipoplasia renale, una condizione che fa parte di uno spettro di disordini congeniti del rene e del tratto urinario (*Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract*, CAKUT) comunemente causa di CKD e di insufficienza renale terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) nei bambini. Essa è classicamente definita dalla presenza di reni congenitamente di piccole dimensioni con un ridotto numero di nefroni ma con normale architettura, anche se spesso è associata a displasia, in cui si riscontrano porzioni di tessuto renale malformato [70]. Si pensa che questo disordine sia dovuto ad un arresto nello sviluppo del mesenchima metanefrico tra la 14° e la 20° settimana di vita intrauterina, che determina una riduzione del numero di nefroni in formazione, generalmente con ipertrofia dei nefroni rimanenti [66]. Durante la vita fetale, le cellule progenitrici del mesenchima metanefrico, sono indotte a differenziare dando origine ai singoli nefroni attraverso segnali prodotti dalla gemma ureterale in ramificazione. Nell'uomo il numero finale di nefroni varia ampiamente ed è determinato dall'estensione raggiunta dalla gemma ureterale prima della 36° settimana di gestazione, quando la nefrogenesi si arresta [6], [71] (full text). Questa variabilità interindividuale sembra legata a variazioni polimorfiche nei geni che regolano non soltanto il processo di ramificazione della gemma ureterale e la conseguente transizione mesenchimo-epiteliale, ma anche, come recentemente dimostrato, le dimensioni del pool di cellule progenitrici [66]. Ad oggi, è stato ampiamente dimostrato il ruolo di geni come *RET* o *PAX2* [72] (full text), [73], [74] (full text) e di complesse vie di segnalazione come *GDNF/Ret* [75] (full text) e, ancora, di geni coinvolti nella loro espressione e regolazione [76], [77] (full text), nella patogenesi di anomalie congenite come l'ipoplasia renale, probabilmente in relazione alla loro funzione nello sviluppo e nella ramificazione della gemma ureterale. Ancora, la via di segnalazione  $\beta$ -catenina/Wnt è funzionalmente coinvolta in varie fasi dello sviluppo renale, come durante la transizione mesenchimo-epiteliale. Topi *knock-out* per Wnt o  $\beta$ -catenina mostrano infatti un fenotipo simile, caratterizzato da reni di ridotte dimensioni scarsamente funzionanti

[78], [79] (full text), [80] (full text). È interessante notare che Grouls *et al.* hanno recentemente descritto che quando le cellule progenitrici della capsula di Bowman non esprimono  $\beta$ -catenina, queste vengono sostituite da podociti maturi e terminalmente differenziati a seguito di un loro *switch* differenziativo verso la linea cellulare podocitaria, dimostrando definitivamente come la via di segnalazione  $\beta$ -catenina/Wnt sia di cruciale importanza nelle ultime fasi della nefrogenesi e nella definizione della popolazione di cellule staminali/progenitrici residenti [81] (full text). Inoltre, la recente identificazione di *OSR1* come gene essenziale per il mantenimento del *pool* di cellule staminali durante le prime fasi della nefrogenesi, permette di dimostrare come nell'uomo il numero di nefroni finali può essere anche determinato da geni deputati alla definizione o al mantenimento di tale popolazione [72] (full text). *OSR1* è infatti uno dei più precoci markers genetici delle cellule staminali embrionali nel mesoderma intermedio [75] (full text), e, in modelli murini, la sua inattivazione impedisce la formazione del mesenchima metanefrico, con conseguente agenesia renale [82]. Ancora, l'identificazione di varianti alleliche di *OSR1* in bambini con reni ipoplasici e ipofunzionanti alla nascita, supporta ulteriormente il ruolo fondamentale di questo gene nella determinazione del *pool* di progenitori renali durante la vita embrionale e nel loro mantenimento durante la vita adulta, opponendosi alla loro differenziazione [72] (full text). È quindi facile comprendere come mutazioni a carico di geni critici per il corretto svolgimento della nefrogenesi, ed in particolare della transizione mesenchimo-epiteliale, siano responsabili della riduzione del numero dei progenitori renali, che conduce in ultima analisi allo sviluppo di ipoplasia. Studi recenti suggerirebbero inoltre il ruolo di fattori esterni, come l'acido retinoico, che influenza la crescita e la differenziazione dei progenitori renali, nella regolazione di diversi passaggi chiave della nefrogenesi [83], [84], [85]. Non è pertanto possibile escludere il ruolo di fattori micro-ambientali nella perturbazione della fisiologia dei progenitori renali e quindi nello sviluppo di malattia.

## Glomerulosclerosi focale e segmentale

In accordo con ciò che è stato descritto in altri sistemi di cellule staminali adulte, numerosi studi hanno mostrato che la capacità rigenerativa delle cellule progenitrici renali ha dei limiti [17] (full text) [54] (full text) [86], [87] (full text). Il grado di danno glomerulare sembra essere grandemente influenzato dalla capacità rigenerativa dei progenitori residenti, e la glomerulosclerosi, che conduce ad ESRD, può presentarsi in quei disordini glomerulari in cui la quota di danno podocitario eccede la possibilità di rigenerazione [51] (full text) [88]. Inoltre, tali cellule mostrano un diverso potenziale rigenerativo nelle diverse età della vita, che è massimamente espresso durante l'infanzia mentre decresce con l'invecchiamento, quando incrementa infatti la prevalenza di glomerulosclerosi [54] (full text). Ad ogni modo il più importante fattore modulante il potenziale rigenerativo dei progenitori sembra essere il micro-ambiente circostante, che è capace di favorire, o al contrario di inibire, tale capacità rigenerativa [89] (full text), [90], [91] (full text).

Nella GSFS si ha una perdita massiva di podociti, superiore al 40-60%, solo lievemente associata alla comparsa di lesioni iperplastiche glomerulari [3] [92] (full text). Questo suggerisce che la GSFS possa essere il risultato di una insufficiente proliferazione o differenziazione delle cellule progenitrici renali, che impedisce la corretta sostituzione dei podociti danneggiati e che conduce alla deposizione di matrice extracellulare [93] (full text). Da alcuni anni è stata descritta la presenza di cellule progenitrici all'interno di aree sclerotiche di glomeruli affetti da GSFS [94]. A tal proposito è interessante notare come l'esposizione al TGF- $\beta$  secreto dai podociti in seguito a proteinuria, induca le cellule progenitrici renali a produrre e depositare maggiori quantità di matrice extracellulare [93] (full text) [95], [96], [97] (Figura 3a). Smeets *et al.* hanno inoltre recentemente dimostrato in tre distinti modelli di GSFS, che il danno podocitario si associa ad attivazione focale dei progenitori renali,

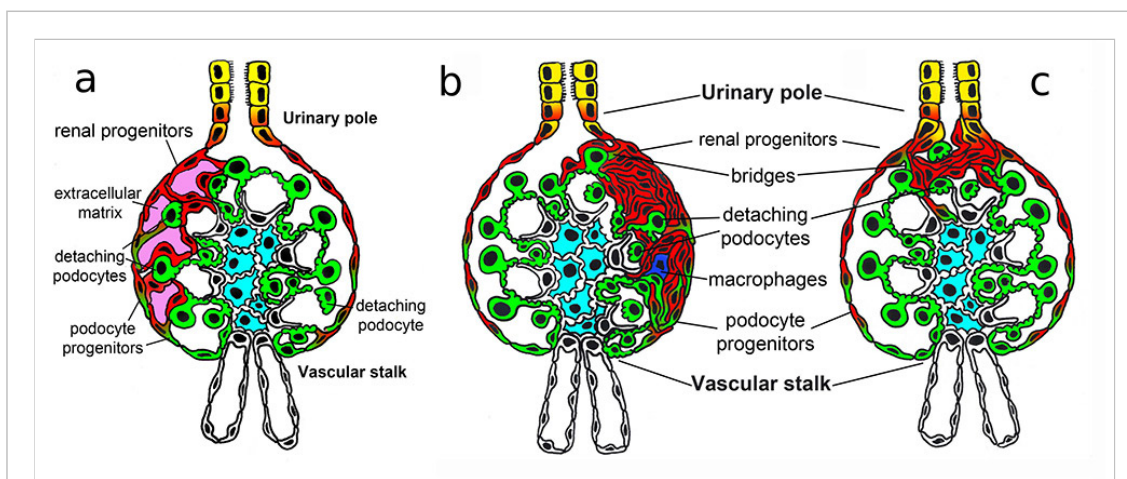
i quali partecipano alla formazione delle lesioni sclerotiche, invadendo la porzione danneggiata del *tuft* glomerulare e depositando matrice extracellulare [98] (full text). Le molecole della matrice inizialmente si accumulano lungo la membrana basale della capsula di Bowman determinandone l'ispessimento, e successivamente formano ponti di connessione tra la capsula e il *tuft* glomerulare. Questi ponti prendono il nome di "sinechie" e rappresentano, da un punto di vista isto-patologico, un segno distintivo di GSFS. Si suppone, infatti, che queste strutture abbiano un ruolo facilitativo nella migrazione dei progenitori renali attivati produttori di matrice extracellulare, dalla capsula alle porzioni più interne del glomerulo, dove condurrebbero alla formazione delle lesioni sclerotiche avanzate [99]. Inoltre, dati recenti dimostrano che la perdita di albumina attraverso la barriera di filtrazione glomerulare danneggiata compromette la rigenerazione dei podociti sequestrando l'acido retinoico, e promuove la generazione delle lesioni sclerotiche [85]. L'albumina è infatti un trasportatore plasmatico specifico ad alta affinità dell'acido retinoico, che è riconosciuto come fattore protettivo in numerosi modelli sperimentali di malattia renale [83], [100] (full text), in grado di up-regolare l'espressione di proteine podocitarie nelle cellule progenitrici [84], [85]. I risultati di questo studio suggeriscono che la comparsa di GSFS possa dipendere dalla mancata differenziazione delle cellule progenitrici renali, che si attivano e proliferano per sostituire i podociti persi. La differenziazione verrebbe compromessa dalla perdita di albumina, che sequestrerebbe fattori indispensabili per il mantenimento della corretta capacità differenziativa dei progenitori verso il fenotipo podocitario. Infatti, il trattamento con l'acido retinoico induce l'espressione di markers podocitari nei progenitori renali, riducendo la proteinuria e incrementando il numero di podociti maturi [85]. Questi dati possono spiegare come la riduzione della proteinuria rallenti la progressione della CKD e forniscono inoltre un razionale biologico per l'utilizzo clinico di specifici modulatori farmacologici che promuovano la regressione della malattia glomerulare.

### ***Collapsing glomerulopathy* e glomerulonefrite a semilune**

Nella *collapsing glomerulopathy* (CG) o nella glomerulonefrite a semilune, due patologie glomerulari caratterizzate da prognosi sfavorevole e progressione rapida verso glomerulosclerosi ed ESRD, una risposta eccessiva ad un danno podocitario provoca proliferazione aberrante dei progenitori renali con perdita della loro polarità, formazione di lesioni ipercellulari, e obliterazione dello spazio di Bowman per la formazione di *pseudocrescent* e di *crescent* [93] (full text) [101] (full text), [102], [103] (full text). Tali lesioni cellulari iperplastiche risulterebbero infatti da una risposta proliferativa aberrante dei progenitori renali nei diversi stadi di differenziazione verso il fenotipo di podociti maturi [104] (full text), [105] (full text), [106], [107], [108] (full text), [109] (full text), [110] (full text), [111], [112] (full text), [113] (full text), [114] (Figura 3b, 3c). Infatti, la maggior parte delle cellule presenti nelle lesioni iperplastiche dei pazienti affetti da CG o da glomerulonefrite a semilune esprimono i markers di staminalità CD133 e CD24, in presenza o meno della co-espressione di markers podocitari [93] (full text). Un'ulteriore conferma di questa ipotesi viene da esperimenti di marcatura genetica condotti in topi transgenici con cellule progenitrici marcate geneticamente affetti da nefrite nefrotossica, modello sperimentale di glomerulonefrite a semilune, e in topi transgenici Thy-1.1, modello di CG. In entrambi i modelli sperimentali, le cellule progenitrici geneticamente marcate costituiscono la maggioranza delle cellule che compongono le prime lesioni extracapillari proliferative e la quasi totalità delle cellule proliferanti [101] (full text). Le Hir *et al.* suggeriscono inoltre che lo sviluppo dei *crescent* sia favorito dalla generazione dei ponti cellulari formati tra il *tuft* e la capsula di Bowman [115] (full text). Avendo dimostrato, tramite esperimenti di *lineage-tracing*, che tali ponti sono generati dalle cellule progenitrici [57] (full text), è stato possibile ipotizzare che a seguito di un danno podocitario massivo, tali cellule formino ponti cellulari con il *tuft* in varie porzioni del glo-

merulo per rimpiazzare velocemente i podociti perduti [56] (full text) (Figura 3b). Inoltre, un danno podocitario massivo associato alla proliferazione dei progenitori renali, comporta il grave sovvertimento dell'architettura glomerulare, alterando in questo modo la polarità della divisione delle cellule progenitrici [56] (full text). Per la corretta differenziazione di queste cellule, assume un ruolo critico la loro capacità di proliferare in maniera polarizzata [89] (full text), [90], [116] (full text). Ciò potrebbe dunque spiegare il fatto che la perdita della polarità dei progenitori induca una loro proliferazione abnorme e quindi lo sviluppo di lesioni iperplastiche glomerulari, impedendo lo svolgimento del corretto processo rigenerativo [56] (full text) (Figura 3b). È infatti interessante notare che sia la glomerulonefrite a semilune che la CG sono caratterizzate dalla morte di un ingente numero di podociti in un breve intervallo di tempo, seguita da proliferazione aberrante delle cellule progenitrici [117]. Ciò suggerirebbe che queste due patologie potrebbero rappresentare due diversi aspetti dello stesso disordine piuttosto che due patologie patogeneticamente distinte [117], in cui la prima è secondaria ad un danno podocitario nel contesto di un substrato infiammatorio ed è caratterizzata da esordio nefritico [107], [108] (full text), mentre la seconda spesso si presenta con aspetti nefrosici [117], [118] (full text).

Nel loro insieme, queste osservazioni suggeriscono che la risposta dei progenitori renali al danno podocitario sia un determinante cruciale nella progressione verso la glomerulosclerosi e che il tipo di presentazione clinico-patologica delle malattie glomerulari, o persino la loro prognosi, possa dipendere dal bilanciamento tra il danno e la rigenerazione da parte del compartimento staminale. Le diverse caratteristiche cliniche e isto-patologiche dei vari disordini glomerulari rappresenterebbero quindi più probabilmente distinti *patterns* di danno o di riparazione glomerulare piuttosto che quadri caratteristici di singole patologie [56] (full text).



**Figura 3.**

*I progenitori renali come causa di patologia. a) I limiti del potenziale rigenerativo dei progenitori renali. Fattori ambientali, alterazioni genetiche e l'invecchiamento limitano la risposta rigenerativa dei progenitori renali (rosso), compromettendo così la sostituzione dei podociti (verde) quando la quota di cellule danneggiate è elevata. Se la rigenerazione è compromessa, la perdita di podociti si traduce tipicamente nella deposizione di matrice extracellulare (rosa), che può essere prodotta dalle cellule progenitrici in risposta al TGF- $\beta$  secreto dai podociti danneggiati. b) e c) La proliferazione aberrante dei progenitori può generare lesioni iperplastiche. b) Dopo un danno podocitario massivo i progenitori (rosso) generano ponti cellulari con il tuft glomerulare in diverse aree del glomerulo per sostituire velocemente i podociti persi (verde). La presenza di numerose porzioni danneggiate distorce l'integrità strutturale del glomerulo, alterando così la polarità dei progenitori renali e inducendo la loro proliferazione anomala e lo sviluppo di lesioni iperplastiche extracapillari, così come la formazione di semilune. Processi di questo tipo possono accadere nella glomerulonefrite a semilune e nella collapsing glomerulopathy. c) I progenitori renali (rosso) possono anche proliferare e migrare dal polo urinario della capsula di Bowman verso il tuft glomerulare nel tentativo di sostituire i podociti (verde) persi in risposta a proteinuria massiva, generando così le tip lesions. Modified from: Lasagni L. et al. Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. JASN. 2013. (Copyright by the American Society of Nephrology)*

## Nefropatia diabetica

Il danno podocitario è un importante meccanismo patologico che promuove la progressione della glomerulosclerosi anche nella nefropatia diabetica [3], e varie evidenze suggeriscono che anche in questo caso la risposta dei progenitori renali a tale danno possa avere un ruolo nella progressione del danno glomerulare [27] (full text) [119]. Le cellule progenitrici sono state infatti individuate come principale costituente delle così dette *tip lesions* [93] (full text), lesioni iperplastiche intraglomerulari descritte in numerosi disordini proteinurici, tra cui la stessa nefropatia diabetica [120] (full text), la nefropatia membranosa [121], la glomerulonefrite post-infettiva [122], e la GSFS, che insorgono probabilmente in risposta a condizioni di proteinuria massiva e prolungata, come ipotizzato da Haas e Yousefzadeh [123] (Figura 3c). Inoltre, modelli sperimentali di malattia sia *in vivo* che *in vitro* hanno evidenziato come l'eccessivo carico di proteine plasmatiche promuova la disfunzione e il danno podocitario, seguiti da adesione del *tuft* glomerulare e da sclerosi segmentale al polo urinario della capsula di Bowman [124], [125] (full text), inducendo probabilmente la proliferazione e la migrazione dei progenitori renali, dal polo urinario verso il *tuft*, nel tentativo di sostituire i podociti persi a seguito di proteinuria massiva e generando in tal modo le *tip lesions* [56] (full text).

Sia le *tip lesions*, generate da una proliferazione anomala dei progenitori renali spesso associate ad atrofia tubulare nella nefropatia diabetica, che altre anomalie della giunzione glomerulo-tubulare associate a danno podocitario e alla presenza di proteinuria, rappresentano lesioni isto-patologiche ben riconosciute nelle fasi avanzate della nefropatia diabetica [123], [120] (full text), [126] (full text), [127], [128] (full text), [129]. Numerosi studi sottolineano l'importanza delle anomalie della giunzione glomerulo-tubulare e dei glomeruli atubulari nello sviluppo e nella progressione dell'insufficienza renale nella nefropatia diabetica [120] (full text), [126] (full text), [127], [128] (full text), [129], in quanto la generazione di glomeruli atubulari conduce alla perdita dei progenitori renali della capsula di Bowman, con conseguente perdita della possibilità di autorinnovamento [53]. Ciò è stato osservato anche in altri sistemi di cellule staminali, in cui, una volta perduta la popolazione di cellule progenitrici più immatura, l'intero sistema dei progenitori va incontro a completa deplezione ed il tessuto viene colonizzato da cellule differenziate, come accade nel midollo osseo, in cui l'area vuota lasciata dalle cellule staminali ematopoietiche deplete viene ripopolata da adipociti differenziati [130]. Allo stesso modo, i glomeruli atubulari determinano una perdita della funzionalità del nefrone e sono caratterizzati dal rivestimento della capsula di Bowman da parte dei podociti differenziati [127].

È interessante notare che il trattamento con ACE-inibitori, che riduce la proteinuria e aiuta a preservare la funzione renale nella nefropatia diabetica, previene la disconnessione glomerulo-tubulare e la generazione di glomeruli atubulari e potenzia selettivamente la rigenerazione del glomerulo [131]. Il rimodellamento della capsula di Bowman ed il ristabilimento della normale architettura glomerulare, in seguito alla ridotta attivazione delle cellule renali progenitrici e al ripristino della loro corretta distribuzione, come dimostrato in modelli murini di GSFS, rappresenterebbe infatti una caratteristica chiave della renoprotezione fornita dagli ACE-inibitori [55], configurando i progenitori renali come nuovo possibile target d'azione. Infatti, il trattamento con ACE-inibitori, non solo induce la regressione delle lesioni glomerulosclerotiche ed interrompe la perdita podocitaria età-correlata, ma incrementa anche il numero di podociti parietali e glomerulari [55]. Queste osservazioni possono anche spiegare i dati ottenuti dallo studio di follow-up *Captopril and Ramipril Efficacy In Nephropathy* (REIN), il quale suggerisce che se la riduzione della proteinuria (non solo marker di danno glomerulare, ma principale determinante della progressione del danno per soppressione della rigenerazione podocitaria) è raggiunta tramite il trattamento con

ACE-inibitori, il recupero della funzione renale è possibile sia nella nefropatia diabetica che in altri tipi di nefropatie [132] (full text), [133] (full text), [134]. Tale concetto viene rafforzato da un recentissimo studio condotto da Pichaiwong *et al.* che dimostra la completa regressione delle lesioni renali, la scomparsa della proteinuria ed il recupero della funzione renale, in un modello murino di nefropatia diabetica BTBR *ob/ob* leptina-deficiente a seguito della somministrazione di leptina [135]. È stato ipotizzato che la leptina agisca sia restaurando un normale stato metabolico, con risoluzione sia della patologia diabetica che dell'obesità, che tramite un meccanismo diretto attraverso vie di segnalazione leptina-dipendenti. Questo studio, oltre a fornire un nuovo modello reversibile di nefropatia diabetica secondaria a diabete mellito tipo 2, dimostra ulteriormente che il rene è in grado di rigenerare la propria struttura e la propria funzione, come già osservato oltre 15 anni fa nei pazienti diabetici sottoposti a trapianto di pancreas. La somministrazione di leptina in questi topi è accompagnata da un miglioramento della loro situazione metabolica e da una rapida e quasi completa regressione delle anomalie renali sia strutturali che funzionali, con ripristino della popolazione podocitaria precedentemente perduta. Ancora una volta, gli autori suggeriscono che la fonte dei nuovi podociti siano le cellule progenitrici della capsula di Bowman. Infatti, l'espressione *de novo* di WT-1 e p57, due markers specifici dei podociti differenziati, è presente in numerose cellule della capsula esprimenti anche claudina-1, marcatore delle cellule progenitrici, nei topi che andavano incontro a regressione delle lesioni, configurando queste cellule come progenitori commissionati in senso podocitario attivamente proliferanti, in transizione dallo stato di progenitore a quello di podocita terminalmente differenziato [135].

Considerati nel loro insieme, questi studi dimostrano ancora una volta che la rigenerazione di cellule terminalmente differenziate, come i podociti, è possibile, e la conseguente reversibilità della nefropatia diabetica è un obiettivo raggiungibile.

## Osservazioni conclusive

Il rene è stato a lungo considerato un organo incapace di reale rigenerazione. Tuttavia, il danno renale può almeno in parte regredire, e sia l'integrità che la funzionalità della porzione danneggiata del nefrone possono essere recuperate. Negli ultimi anni, studi condotti sul rene hanno supportato l'esistenza di progenitori renali con la capacità di rigenerare sia le cellule epiteliali glomerulari che tubulari, individuati sia nell'uomo che successivamente nel topo e nel ratto. Recentemente, i progenitori renali sono stati identificati anche nel rene adulto di *zebrafish* [136]. L'esistenza di tali cellule in diverse linee evolutive è una conferma della capacità rigenerativa del rene. Un'alterata crescita e/o differenziazione dei progenitori renali è stata riportata in varie patologie renali, dall'ipoplasia renale, dove si assiste ad un disordine dello sviluppo embrionale, ad un ampio spettro di quadri patologici caratterizzati in ultima analisi da un danno a carico del podocita, come la GSFS, la glomerulonefrite a semilune, la CG o la nefropatia diabetica, in cui si assiste alla progressione della malattia glomerulare verso la glomerulosclerosi. Evidenze preliminari suggeriscono che la rigenerazione renale può essere promossa attraverso appropriati trattamenti farmacologici che puntano a colpire i progenitori renali, aprendo una nuova prospettiva per un approccio alternativo al trattamento delle malattie renali. Infatti, recenti studi condotti su modelli murini affetti da GSFS, hanno dimostrato che la rigenerazione glomerulare può essere modulata con l'uso di inibitori di Notch [137] (full text), che è un recettore facente capo ad un sistema di segnalazione cellulare altamente conservato tra le specie. A seguito di studi condotti su modelli murini di nefropatia diabetica, è stato inoltre recentemente suggerito che anche il blocco del fattore chemochinico 1 derivato dalle cellule stromali (SDF-1/CXCL 12) tramite uno specifico antagonista, conduca ad un incremento nel numero di podociti

riducendo la proteinuria e migliorando la funzionalità renale, potenziando la differenziazione dei progenitori renali verso il fenotipo podocitario [138], [139]. Il blocco di CXCL12 incrementa infatti l'espressione renale dei livelli di mRNA di nefrina e podocina, che sono due proteine dello *slit diaphragm* usate come markers di differenziazione podocitaria, suggerendo ancora una volta che la crescita e/o la differenziazione dei progenitori renali può essere così modulata [138]. Infine, dati recenti suggeriscono che la riduzione della proteinuria favorisce la rigenerazione podocitaria promuovendo la differenziazione dei progenitori renali a podociti maturi.

La scoperta del così detto "sistema renopoietico" avanza l'innovativo concetto che la rigenerazione renale sia possibile; la comprensione dei meccanismi che controllano il destino e la funzione dei progenitori renali rappresenta quindi il passo cruciale verso l'inizio dell'era della nefrologia rigenerativa.

---

## Bibliografia

- [1] United States Renal Data System: 2012 Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2012;
- [2] Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A et al. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. The Journal of clinical investigation 2006 Feb;116(2):288-96
- [3] Wiggins RC The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. Kidney international 2007 Jun;71(12):1205-14
- [4] Remuzzi A, Gagliardini E, Sangalli F et al. ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. Kidney international 2006 Apr;69(7):1124-30
- [5] Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC et al. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2005 Apr;16(4):966-76 (full text)
- [6] Romagnani P, Lasagni L, Remuzzi G et al. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. Nature reviews. Nephrology 2013 Mar;9(3):137-46
- [7] Reimschuessel R A fish model of renal regeneration and development. ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources 2001;42(4):285-91 (full text)
- [8] Reimschuessel R, Bennett RO, May EB et al. Development of newly formed nephrons in the goldfish kidney following hexachlorobutadiene-induced nephrotoxicity. Toxicologic pathology 1990;18(1 Pt 1):32-8 (full text)
- [9] Elger M, Hentschel H, Litteral J et al. Nephrogenesis is induced by partial nephrectomy in the elasmobranch *Leucoraja erinacea*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2003 Jun;14(6):1506-18 (full text)
- [10] Davidson AJ Uncharted waters: nephrogenesis and renal regeneration in fish and mammals. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2011 Sep;26(9):1435-43
- [11] Romagnani P From Proteus to Prometheus: learning from fish to modulate regeneration. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2010 May;21(5):726-8 (full text)
- [12] Blanpain C, Horsley V, Fuchs E et al. Epithelial stem cells: turning over new leaves. Cell 2007 Feb 9;128(3):445-58
- [13] Shahragim T. Stem cell: what's in a name? Nature Reports Stem Cells. 2009;
- [14] He S, Nakada D, Morrison SJ et al. Mechanisms of stem cell self-renewal. Annual review of cell and developmental biology 2009;25:377-406
- [15] Weissman IL, Anderson DJ, Gage F et al. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. Annual review of cell and developmental biology 2001;17:387-403
- [16] Walker MR, Patel KK, Stappenbeck TS et al. The stem cell niche. The Journal of pathology 2009 Jan;217(2):169-80
- [17] Romagnani P Toward the identification of a "renopoietic system"? Stem cells (Dayton, Ohio) 2009 Sep;27(9):2247-53 (full text)
- [18] Dantzman WH, Braun J. Vertebrate renal system in Handbook of Physiology. Section 13: Comparative Physiology (1997, Oxford University Press, New York)
- [19] Dow JA, Romero MF *Drosophila* provides rapid modeling of renal development, function, and disease. American journal of physiology. Renal physiology 2010 Dec;299(6):F1237-44 (full text)
- [20] Gascoigne B. History of Evolution. 2001; HistoryWorld [online]
- [21] Barraclough G. The Times Atlas of World History (1978, Times Books, London)
- [22] Dressler GR The cellular basis of kidney development. Annual review of cell and developmental biology 2006;22:509-29
- [23] Schedl A Renal abnormalities and their developmental origin. Nature reviews. Genetics 2007 Oct;8(10):791-802

- [24] Liu W, Morimoto T, Kondo Y et al. "Avian-type" renal medullary tubule organization causes immaturity of urine-concentrating ability in neonates. *Kidney international* 2001 Aug;60(2):680-93 (full text)
- [25] Cha JH, Kim YH, Jung JY et al. Cell proliferation in the loop of henle in the developing rat kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001 Jul;12(7):1410-21 (full text)
- [26] Kobayashi A, Valerius MT, Mugford JW et al. Six2 defines and regulates a multipotent self-renewing nephron progenitor population throughout mammalian kidney development. *Cell stem cell* 2008 Aug 7;3(2):169-81
- [27] Coskun V, Wu H, Bianchi B et al. CD133+ neural stem cells in the ependyma of mammalian postnatal forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008 Jan 22;105(3):1026-31 (full text)
- [28] Kania G, Corbeil D, Fuchs J et al. Somatic stem cell marker prominin-1/CD133 is expressed in embryonic stem cell-derived progenitors. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2005 Jun-Jul;23(6):791-804 (full text)
- [29] Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006 Jan 5;439(7072):84-8
- [30] Kubota H, Avarbock MR, Brinster RL et al. Spermatogonial stem cells share some, but not all, phenotypic and functional characteristics with other stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003 May 27;100(11):6487-92 (full text)
- [31] Rajasekhar VK, Begemann M Concise review: roles of polycomb group proteins in development and disease: a stem cell perspective. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2007 Oct;25(10):2498-510 (full text)
- [32] Kozakowski N, Soleiman A, Pammer J et al. BMI-1 expression is inversely correlated with the grading of renal clear cell carcinoma. *Pathology oncology research : POR* 2008 Mar;14(1):9-13
- [33] Pesce M, Schöler HR Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2001;19(4):271-8 (full text)
- [34] Lazzeri E, Crescioli C, Ronconi E et al. Regenerative potential of embryonic renal multipotent progenitors in acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Dec;18(12):3128-38 (full text)
- [35] Lindgren D, Boström AK, Nilsson K et al. Isolation and characterization of progenitor-like cells from human renal proximal tubules. *The American journal of pathology* 2011 Feb;178(2):828-37
- [36] Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Sep;17(9):2443-56 (full text)
- [37] Mazzinghi B, Ronconi E, Lazzeri E et al. Essential but differential role for CXCR4 and CXCR7 in the therapeutic homing of human renal progenitor cells. *The Journal of experimental medicine* 2008 Feb 18;205(2):479-90 (full text)
- [38] Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Feb;20(2):322-32 (full text)
- [39] Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2012 Aug;30(8):1714-25 (full text)
- [40] Sallustio F, De Benedictis L, Castellano G et al. TLR2 plays a role in the activation of human resident renal stem/progenitor cells. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2010 Feb;24(2):514-25 (full text)
- [41] Cumano A, Godin I Ontogeny of the hematopoietic system. *Annual review of immunology* 2007;25:745-85
- [42] Little MH Regrow or repair: potential regenerative therapies for the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Sep;17(9):2390-401 (full text)
- [43] Gagliardini E, Corna D, Zoja C et al. Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes. *American journal of physiology. Renal physiology* 2009 Nov;297(5):F1448-56 (full text)
- [44] Marinides GN, Groggel GC, Cohen AH et al. Enalapril and low protein reverse chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *Kidney international* 1990 Feb;37(2):749-57
- [45] Ikoma M, Kawamura T, Kakinuma Y et al. Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. *Kidney international* 1991 Aug;40(2):195-202
- [46] Adamczak M, Gross ML, Krtil J et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotaly nephrectomized rats. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Nov;14(11):2833-42 (full text)
- [47] Björck S, Mulec H, Johnsen SA et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ (Clinical research ed.)* 1992 Feb 8;304(6823):339-43
- [48] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001 Sep 20;345(12):861-9 (full text)
- [49] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine* 1993 Nov 11;329(20):1456-62 (full text)
- [50] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001 Sep 20;345(12):851-60 (full text)
- [51] Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *The New England journal of medicine* 1998 Jul 9;339(2):69-75 (full text)
- [52] Sagrinati C, Ronconi E, Lazzeri E et al. Stem-cell approaches for kidney repair: choosing the right cells. *Trends in molecular medicine* 2008 Jul;14(7):277-85
- [53] Romagnani P, Remuzzi G Renal progenitors in non-diabetic and diabetic nephropathies. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2013 Jan;24(1):13-20
- [54] Appel D, Kershaw DB, Smeets B et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Feb;20(2):333-43 (full text)
- [55] Benigni A, Morigi M, Rizzo P et al. Inhibiting angiotensin-converting enzyme promotes renal repair by limiting progenitor cell proliferation and restoring the glomerular architecture. *The American journal of pathology* 2011 Aug;179(2):628-38



- [56] Lasagni L, Romagnani P Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2010 Oct;21(10):1612-9 (full text)
- [57] Peti-Peterdi J, Sipos A A high-powered view of the filtration barrier. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2010 Nov;21(11):1835-41 (full text)
- [58] Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell stem cell* 2008 Mar 6;2(3):284-91
- [59] FINCKH ES, JOSKE RA The occurrence of columnar epithelium in Bowman's capsule. *The Journal of pathology and bacteriology* 1954 Oct;68(2):646-8
- [60] NACHMAN RL Metaplasia of parietal capsular epithelium of renal glomerulus. Report of an autopsied case of carcinoma of the liver. *Archives of pathology* 1962 Jan;73:48-52
- [61] Andrews PM The presence of proximal tubulelike cells in the kidney parietal epithelium in response to unilateral nephrectomy. *The Anatomical record* 1981 May;200(1):61-5
- [62] Castelletto L, Goya RG Sex-related incidence of tubular metaplasia in Bowman's capsule of aging rats. *Virchows Archiv. B, Cell pathology including molecular pathology* 1990;59(2):79-82
- [63] Humphreys BD, Czerniak S, DiRocco DP et al. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011 May 31;108(22):9226-31 (full text)
- [64] Langworthy M, Zhou B, de Caestecker M et al. NFATc1 identifies a population of proximal tubule cell progenitors. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2009 Feb;20(2):311-21 (full text)
- [65] Lieberthal W, Nigam SK Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *The American journal of physiology* 1998 Nov;275(5 Pt 2):F623-31 (full text)
- [66] Becherucci F, Romagnani P. Renal progenitors and childhood: from kidney development to renal disorders
- [67] Walkley CR, Olsen GH, Dworkin S et al. A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency. *Cell* 2007 Jun 15;129(6):1097-110
- [68] Walkley CR, Shea JM, Sims NA et al. Rb regulates interactions between hematopoietic stem cells and their bone marrow microenvironment. *Cell* 2007 Jun 15;129(6):1081-95
- [69] Young NS, Maciejewski J The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *The New England journal of medicine* 1997 May 8;336(19):1365-72
- [70] Weber S Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Current opinion in pediatrics* 2012 Apr;24(2):212-8
- [71] Bhat PV, Manolescu DC Role of vitamin A in determining nephron mass and possible relationship to hypertension. *The Journal of nutrition* 2008 Aug;138(8):1407-10 (full text)
- [72] Zhang Z, Iglesias D, Eliopoulos N et al. A variant OSR1 allele which disturbs OSR1 mRNA expression in renal progenitor cells is associated with reduction of newborn kidney size and function. *Human molecular genetics* 2011 Nov 1;20(21):4167-74 (full text)
- [73] Davies JA, Fisher CE Genes and proteins in renal development. *Experimental nephrology* 2002;10(2):102-13
- [74] McCarroll MN, Lewis ZR, Culbertson MD et al. Graded levels of Pax2a and Pax8 regulate cell differentiation during sensory placode formation. *Development (Cambridge, England)* 2012 Aug;139(15):2740-50 (full text)
- [75] McCampbell KK, Wingert RA Renal stem cells: fact or science fiction? *The Biochemical journal* 2012 Jun 1;444(2):153-68 (full text)
- [76] Kochhar A, Fischer SM, Kimberling WJ et al. Branchio-otorenal syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* 2007 Jul 15;143A(14):1671-8
- [77] Chai OH, Song CH, Park SK et al. Molecular regulation of kidney development. *Anatomy & cell biology* 2013 Mar;46(1):19-31 (full text)
- [78] Carroll TJ, Park JS, Hayashi S et al. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Developmental cell* 2005 Aug;9(2):283-92
- [79] Kispert A, Vainio S, McMahon AP et al. Wnt-4 is a mesenchymal signal for epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney. *Development (Cambridge, England)* 1998 Nov;125(21):4225-34 (full text)
- [80] Park JS, Valerius MT, McMahon AP et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates nephron induction during mouse kidney development. *Development (Cambridge, England)* 2007 Jul;134(13):2533-9 (full text)
- [81] Grouls S, Iglesias DM, Wentzensen N et al. Lineage specification of parietal epithelial cells requires  $\beta$ -catenin/Wnt signaling. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2012 Jan;23(1):63-72 (full text)
- [82] Wang Q, Lan Y, Cho ES et al. Odd-skipped related 1 (Odd 1) is an essential regulator of heart and urogenital development. *Developmental biology* 2005 Dec 15;288(2):582-94
- [83] Vaughan MR, Pippin JW, Griffin SV et al. ATRA induces podocyte differentiation and alters nephrin and podocin expression in vitro and in vivo. *Kidney international* 2005 Jul;68(1):133-44
- [84] Zhang J, Pippin JW, Vaughan MR et al. Retinoids augment the expression of podocyte proteins by glomerular parietal epithelial cells in experimental glomerular disease. *Nephron. Experimental nephrology* 2012;121(1-2):e23-37
- [85] Peired A, Angelotti ML, Ronconi E et al. Proteinuria Impairs Podocyte Regeneration by Sequestering Retinoic Acid. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2013 Aug 15;
- [86] Fogo AB Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2007 Dec;22(12):2011-22
- [87] Romagnani P, Kalluri R Possible mechanisms of kidney repair. *Fibrogenesis & tissue repair* 2009 Jun 26;2(1):3 (full text)
- [88] Macconi D, Sangalli F, Bonomelli M et al. Podocyte repopulation contributes to regression of glomerular injury induced by ACE inhibition. *The American journal of pathology* 2009 Mar;174(3):797-807
- [89] Liang Y, Van Zant G, Szilvassy SJ et al. Effects of aging on the homing and engraftment of murine hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 2005 Aug 15;106(4):1479-87 (full text)
- [90] Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005 Feb 17;433(7027):760-4

- [91] Brack AS, Conboy MJ, Roy S et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science (New York, N.Y.)* 2007 Aug 10;317(5839):807-10 (full text)
- [92] Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Oct;16(10):2941-52 (full text)
- [93] Smeets B, Angelotti ML, Rizzo P et al. Renal progenitor cells contribute to hyperplastic lesions of podocytopathies and crescentic glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Dec;20(12):2593-603 (full text)
- [94] Ohtaka A, Ootaka T, Sato H et al. Significance of early phenotypic change of glomerular podocytes detected by Pax2 in primary focal segmental glomerulosclerosis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Mar;39(3):475-85
- [95] Abbate M, Zoja C, Morigi M et al. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *The American journal of pathology* 2002 Dec;161(6):2179-93
- [96] Fatima H, Moeller MJ, Smeets B et al. Parietal epithelial cell activation marker in early recurrence of FSGS in the transplant. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Nov;7(11):1852-8
- [97] Hodgin JB, Borczuk AC, Nasr SH et al. A molecular profile of focal segmental glomerulosclerosis from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *The American journal of pathology* 2010 Oct;177(4):1674-86
- [98] Smeets B, Kuppe C, Sicking EM et al. Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Jul;22(7):1262-74 (full text)
- [99] Shankland SJ, Anders HJ, Romagnani P et al. Glomerular parietal epithelial cells in kidney physiology, pathology, and repair. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2013 Mar 20;
- [100] Wagner J, Dechow C, Morath C et al. Retinoic acid reduces glomerular injury in a rat model of glomerular damage. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000 Aug;11(8):1479-87 (full text)
- [101] Smeets B, Uhlig S, Fuss A et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Dec;20(12):2604-15 (full text)
- [102] Ryu M, Migliorini A, Miosge N et al. Plasma leakage through glomerular basement membrane ruptures triggers the proliferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glomerular injury. *The Journal of pathology* 2012 May 3;
- [103] Sicking EM, Fuss A, Uhlig S et al. Subtotal ablation of parietal epithelial cells induces crescent formation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Apr;23(4):629-40 (full text)
- [104] Barisoni L, Kriz W, Mundel P et al. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1999 Jan;10(1):51-61 (full text)
- [105] Thorner PS, Ho M, Eremina V et al. Podocytes contribute to the formation of glomerular crescents. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Mar;19(3):495-502 (full text)
- [106] Kriz W, Lemley KV The role of the podocyte in glomerulosclerosis. *Current opinion in nephrology and hypertension* 1999 Jul;8(4):489-97
- [107] Barisoni L, Nelson PJ Collapsing glomerulopathy: an inflammatory podocytopathy? *Current opinion in nephrology and hypertension* 2007 May;16(3):192-5
- [108] Albuqumi M, Barisoni L Current views on collapsing glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Jul;19(7):1276-81 (full text)
- [109] Bariéty J, Nochy D, Mandet C et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney international* 1998 Apr;53(4):918-25 (full text)
- [110] Moeller MJ, Soofi A, Hartmann I et al. Podocytes populate cellular crescents in a murine model of inflammatory glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Jan;15(1):61-7 (full text)
- [111] Nagata M, Horita S, Shu Y et al. Phenotypic characteristics and cyclin-dependent kinase inhibitors repression in hyperplastic epithelial pathology in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 2000 Jun;80(6):869-80
- [112] Smeets B, Te Loeke NA, Dijkman HB et al. The parietal epithelial cell: a key player in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1 transgenic mice. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Apr;15(4):928-39 (full text)
- [113] Asano T, Niimura F, Pastan I et al. Permanent genetic tagging of podocytes: fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Aug;16(8):2257-62 (full text)
- [114] Smeets B, Dijkman HB, Wetzels JF et al. Lessons from studies on focal segmental glomerulosclerosis: an important role for parietal epithelial cells? *The Journal of pathology* 2006 Nov;210(3):263-72
- [115] Le Hir M, Keller C, Eschmann V et al. Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: an early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001 Oct;12(10):2060-71 (full text)
- [116] Rizvi AZ, Wong MH Epithelial stem cells and their niche: there's no place like home. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2005 Feb;23(2):150-65 (full text)
- [117] Kain R, Exner M, Brandes R et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nature medicine* 2008 Oct;14(10):1088-96
- [118] Tipping PG, Holdsworth SR T cells in crescentic glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 May;17(5):1253-63 (full text)
- [119] Weil EJ, Lemley KV, Yee B et al. Podocyte detachment in type 2 diabetic nephropathy. *American journal of nephrology* 2011;33 Suppl 1:21-4
- [120] Najafian B, Kim Y, Crosson JT et al. Atubular glomeruli and glomerulotubular junction abnormalities in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Apr;14(4):908-17 (full text)

- [121] Howie AJ Changes at the glomerular tip: a feature of membranous nephropathy and other disorders associated with proteinuria. *The Journal of pathology* 1986 Sep;150(1):13-20
- [122] Howie AJ, Ferreira MA, Majumdar A et al. Glomerular prolapse as precursor of one type of segmental sclerosing lesions. *The Journal of pathology* 2000 Mar;190(4):478-83
- [123] Haas M, Yousefzadeh N Glomerular tip lesion in minimal change nephropathy: a study of autopsies before 1950. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Jun;39(6):1168-75
- [124] Suzuki T, Matsusaka T, Nakayama M et al. Genetic podocyte lineage reveals progressive podocytopenia with parietal cell hyperplasia in a murine model of cellular/collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *The American journal of pathology* 2009 May;174(5):1675-82
- [125] Abbate M, Zoja C, Corna D et al. Complement-mediated dysfunction of glomerular filtration barrier accelerates progressive renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Jun;19(6):1158-67 (full text)
- [126] Chevalier RL, Forbes MS Generation and evolution of atubular glomeruli in the progression of renal disorders. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Feb;19(2):197-206 (full text)
- [127] Gibson IW, Downie TT, More IA et al. Atubular glomeruli and glomerular cysts--a possible pathway for nephron loss in the human kidney? *The Journal of pathology* 1996 Aug;179(4):421-6
- [128] White KE, Marshall SM, Bilous RW et al. Prevalence of atubular glomeruli in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Nov;23(11):3539-45 (full text)
- [129] Howie AJ, Lee SJ, Sparke J et al. Pathogenesis of segmental glomerular changes at the tubular origin, as in the glomerular tip lesion. *The Journal of pathology* 1995 Oct;177(2):191-9
- [130] Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature* 2009 Jul 9;460(7252):259-63
- [131] Benigni A, Gagliardini E, Remuzzi A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents glomerular-tubule disconnection and atrophy in passive Heymann nephritis, an effect not observed with a calcium antagonist. *The American journal of pathology* 2001 Nov;159(5):1743-50
- [132] Hu B, Gadegbeku C, Lipkowitz MS et al. Kidney function can improve in patients with hypertensive CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Apr;23(4):706-13 (full text)
- [133] Ruggenti P, Perna A, Benini R et al. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1999 May;10(5):997-1006 (full text)
- [134] Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1999 Aug;34(2):308-14
- [135] Pichaiwong W, Hudkins KL, Wietecha T et al. Reversibility of structural and functional damage in a model of advanced diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013 Jun;24(7):1088-102
- [136] Diep CQ, Ma D, Deo RC et al. Identification of adult nephron progenitors capable of kidney regeneration in zebrafish. *Nature* 2011 Feb 3;470(7332):95-100
- [137] Lasagni L, Ballerini L, Angelotti ML et al. Notch activation differentially regulates renal progenitors proliferation and differentiation toward the podocyte lineage in glomerular disorders. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2010 Sep;28(9):1674-85 (full text)
- [138] Darisipudi MN, Kulkarni OP, Sayyed SG et al. Dual blockade of the homeostatic chemokine CXCL12 and the proinflammatory chemokine CCL2 has additive protective effects on diabetic kidney disease. *The American journal of pathology* 2011 Jul;179(1):116-24
- [139] Sayyed SG, Hägele H, Kulkarni OP et al. Podocytes produce homeostatic chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12, which contributes to glomerulosclerosis, podocyte loss and albuminuria in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 Nov;52(11):2445-54