

REVISIÓN

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA GLOMERULAR PRIMARIA: UBI SUMUS ET QUO EAMUS?

Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Ubi Sumus Et Quo Eamus?

Trimarchi H.

Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (3) Pág. 155 - 165

RESUMEN.

La esclerosis focal y segmentaria glomerular primaria es una causa frecuente de síndrome nefrótico con alta morbilidad que con frecuencia lleva a la insuficiencia renal terminal debido a que sus esquemas terapéuticos no son exitosos, ya que sus mecanismos fisiopatológicos a la actualidad han sido parcialmente descifrados. Éstos son heterogéneos, complejos de integrar, y además el término agrupa bajo la misma denominación -la cual evoca una descripción histológica- a un variado número de causas moleculares con distinta fisiopatogenia. En esta revisión se describen los últimos adelantos respecto a la fisiopatología de esta compleja entidad y los últimos adelantos en su terapéutica.

Palabras Clave: Esclerosis focal y segmentaria glomerular primaria, suPAR, proteinuria, podocito

SUMMARY.

Primary focal and segmental glomerulosclerosis is a common cause of nephrotic syndrome with high morbidity that often leads to end-stage renal failure as the different available therapeutic approaches are unsuccessful, due in part to the fact that the pathophysiological mechanisms have not been fully deciphered, are heterogeneous and complex to integrate, and more important, the denomination employed evokes a histological description shared by a number of different causes with different molecular pathogenesis. This review describes the latest developments regarding the pathophysiology of this complex entity and describes recent advances in therapy.

Keywords: Primary focal and segmental glomerulosclerosis, suPAR, proteinuria, podocyte.

INTRODUCCIÓN.

La esclerosis focal y segmentaria glomerular (EFSG) es una causa importante de enfermedad renal crónica terminal en niños y adultos¹⁻³. Puede ocurrir como un trastorno primario (llamada EFSG primaria adquirida), como consecuencia de mutaciones genéticas en proteínas específicas de los podocitos (también llamada EFSG primaria de origen genético) o como un trastorno secundario^{4,5}. En los últimos años, gran parte de los avances sobre el discernimiento de la fisiopatología en la EFSG se ha centrado principalmente en la identificación de mutaciones genéticas de proteínas de membrana de los podocitos y de la hendidura diafragmática, en factores inmunológicos, y en las causas sistémicas de la EFSG, pero la real causa de la enfermedad primaria adquirida causada aparentemente por factores de permeabilidad circulantes sigue siendo un rompecabezas difícil de armar. En este sentido, el papel de estos factores de permeabilidad en la patogénesis de la proteinuria y en el desarrollo de la enfermedad primaria ha tenido avances en los últimos años. El factor soluble del receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa (suPAR) se ha convertido en el factor de permeabilidad más estudiado en la EFSG y supuestamente el responsable de la contracción de los podocitos y de la eventual separación de los mismos de la membrana basal glomerular, desnudándola y causando proteinuria en la mayoría

de los casos de EFGS adquirida⁶, si bien este fenómeno no es compartido por otros, quienes cuestionan si los niveles elevados de suPAR son patogénicos o si sólo son el reflejo de una escisión molecular del uPAR (CD87). Hay también otras situaciones clínicas no nefrológicas en las que el suPAR se encuentra elevado y no existe proteinuria (cáncer), en otras glomerulopatías en las que los niveles de suPAR también están elevados, y en el hecho de que no siempre se hallan niveles elevados de suPAR en la recurrencia postransplante, todas premisas en las que se apoyan estos autores para poner en duda el verdadero rol del mismo⁷⁻⁹. Por último hay quienes sostienen que es el suPAR urinario y no el plasmático el que tiene relevancia en la fisiopatología de la EFGS primaria⁹.

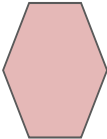
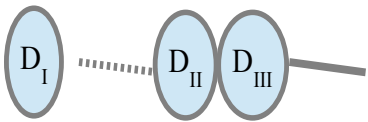
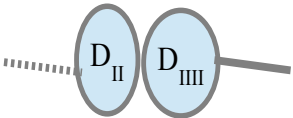
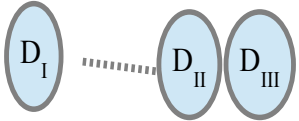
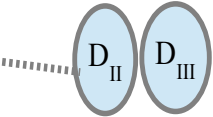

Biología del sistema uPAR/suPAR

Los receptores de urokinasa, expresados en la superficie celular de varias células, tienen como función la proteólisis pericelular dependiente del plasminógeno, imprescindible para la remodelación de la matriz extracelular, la vasculogénesis y la migración celular, entre otras funciones¹⁰. El receptor de urokinasa, que también se denomina uPAR (receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa), es una proteína de membrana ligada al glicosilfosfatidilinositol (GPI), de alrededor de 45-55 kDa (**Tabla 1**)^{10,11}. El uPAR consta de tres dominios (DI, DII y DIII) y está presente en diversas células inmunológicamente activas, incluyendo monocitos, linfocitos T activados y macrófagos, y también en las células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células musculares lisas, megacariocitos, ciertas células tumorales, podocitos y células tubulares renales¹²⁻¹⁸. De esto se desprende que el suPAR es un marcador inespecífico, si bien en el contexto de una EFGS un nivel elevado sugiere un rol protagónico como factor de permeabilidad⁸. El uPAR puede ser escindido no sólo en la porción de anclaje GPI de la proteína a la membrana celular, sino también dentro del receptor mismo (por ejemplo, la región de conexión entre DI y DII-III), dando origen a varias formas solubles de suPAR con distinto peso molecular (**Tabla 1**). La forma soluble más frecuente del suPAR se origina del clivaje y liberación del uPAR unido a la membrana celular, al desprenderse el componente de anclaje de membrana llamado GPI y está

presente en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo en diferentes concentraciones dependiendo del nivel de "activación" del sistema inmunológico¹⁹⁻²². También se ha documentado la existencia de la molécula completa de suPAR en el suero de individuos sanos y dos formas solubles truncadas de la molécula entera (suPARIII y suPARI) en la orina²³.

El uPAR puede ser activado por diversas moléculas, como el uPA (activador del plasminógeno tipo urokinasa, o simplemente urokinasa), el plasminógeno, la quimiotripsina, diversas metaloproteinasas y algunas elastasas²⁴⁻²⁷. Los estudios existentes se basan en general en la acción de estas moléculas sobre el uPAR, pero como el suPAR comparte globalmente la misma estructura, estas proteasas son proclives a escindir también el suPAR en fragmentos. Además, una vez activados el uPAR o el suPAR, catalizan la conversión del plasminógeno a plasmina, el último participante a su vez en la fibrinólisis y en la activación de varias metaloproteinasas de la matriz, aptas para el reciclado y la degradación de la matriz extracelular, la migración y la contracción celular, la activación celular, la vasculogénesis y la degradación de la vitronectina^{10,28-32}. Este fenómeno puede ocurrir en el plasma, sobre el podocito o en la luz tubular renal^{16,17} (**Figura 1**). La molécula completa de suPAR (suPAR I-III) se compone de los tres dominios (DI, DII, y DIII) del uPAR, pero como se mencionara previamente carece de la proteína de anclaje GPI; no obstante, el suPAR I-III puede competir con el uPAR I-III por el uPA³³. Otro agonista del uPAR es la vitronectina, el principal antagonista del activador del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), el inhibidor fisiológico más importante del activador del plasminógeno tisular y de la urokinasa (uPA)¹⁰. De esta manera, la vitronectina puede llevar su acción fibrinolítica y adherente de aumentar los niveles de plasminógeno y plasmina por dos vías independientes: ligando al PAI-1 y activando el uPAR. Además, la vitronectina logra su acción adherente a la matriz celular por medio de las integrinas, en particular aquéllas que poseen el dominio $\alpha 5$ ¹⁰. Si bien este punto se abordará más adelante, cabe destacar que los pacientes con síndrome nefrótico presentan niveles séricos elevados de plasminógeno y plasmina³⁴. A su vez, luego de filtrarse a la

Tabla 1.
Detalle de los distintos tipos de uPA, uPAR y suPAR

| Molécula | Estructura | Peso Molecular kDa* | Localización | Acción |
|---------------------------------|---|---------------------|------------------|---|
| UPA |  | ~54-57 | Sangre Orina | Vitronectina Plasminógeno Urokinasa Quimiotripsina |
| uPAR _{I-III} (CD87) |  | ~55-60 | Unido a membrana | Adhesión Migración Conversión de plasmina |
| uPAR _{II-III} |  | ~45-50 | Unido a membrana | ? |
| suPAR _{I-III} |  | ~55-60 | Soluble | Unión a integrina $\alpha 5\beta 3$ Unión a UPAR |
| suPAR _{II-III} |  | ~40-45 | Soluble | ? |
| suPAR _I |  | ~16 | Soluble | ? |



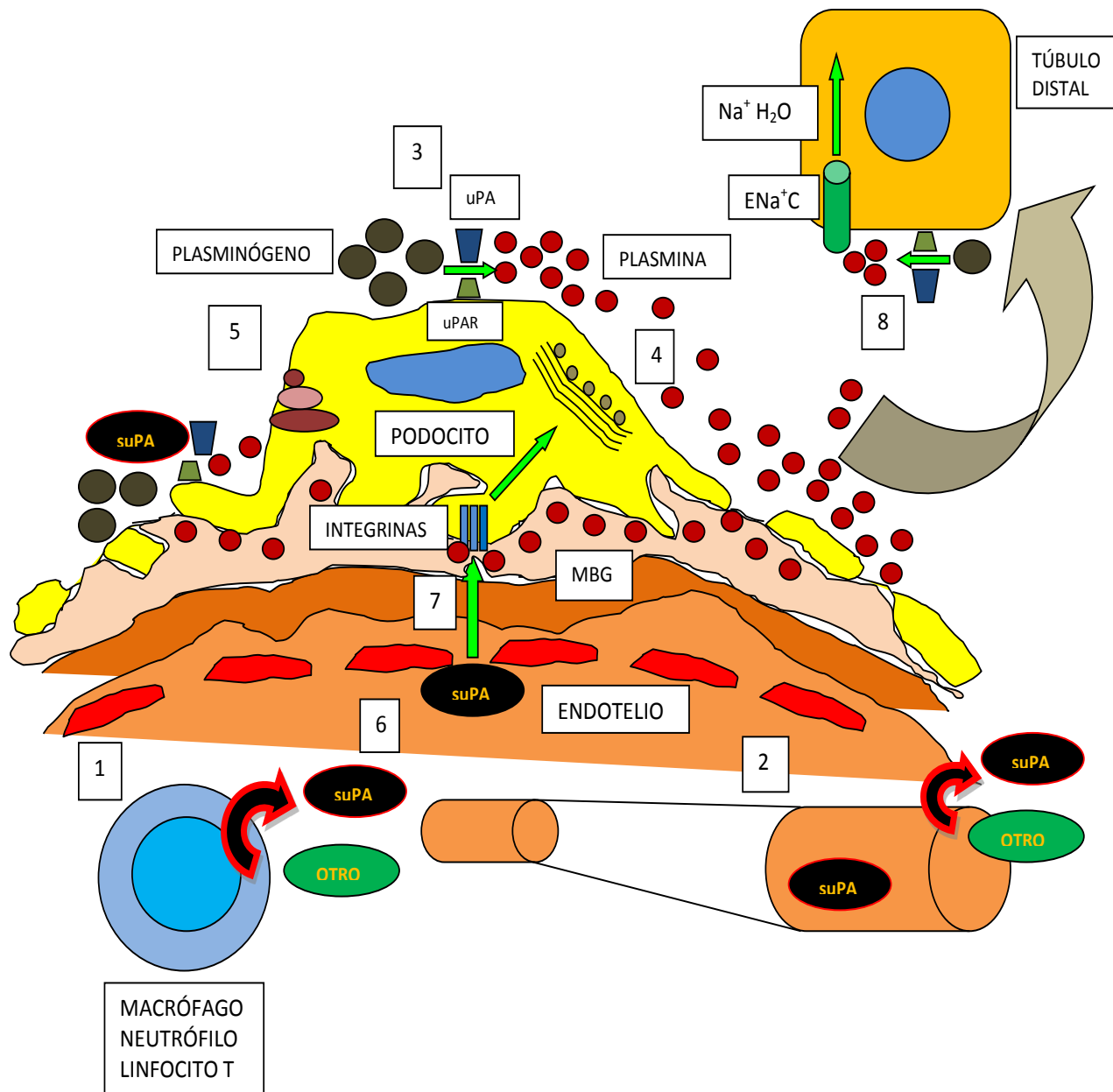
D_I: Dominio 1

D_{II}: Dominio 2

D_{III}: Dominio 3

Figura 1.

Potenciales estrategias farmacológicas para intervenir sobre la EFGS primaria

**Estrategias potenciales.**

1: Inhibición en la secreción de suPAR u otros factores de permeabilidad a la circulación o disminución del pool de células productoras de suPAR (inmunosupresión); **2:** Remoción de suPAR u otros factores de permeabilidad de la circulación (plasmaféresis, inmunoadsorción); **3:** inhibición de la activación del uPAR; **4:** antagonistas de la plasmina; **5:** estabilización de proteínas del podocito y diafragma (inmunosupresión, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II); **6:** protectores endoteliales (VEGF); **7:** inhibidores del acople de la plasmina a las integrinas (monoclonales, amiloride); **8:** inhibidores del acople de la plasmina al canal ENa+C tubular (amiloride).

orina, el plasminógeno se convierte en plasmina por el uPA/uPAR del epitelio tubular y el podocitario y ha sido reportado como un regulador del transporte de agua y sodio distal, protagonizando la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico y también en el transporte tubular de calcio^{17, 35,36}

La migración celular a través del endotelio y en los tejidos es un componente esencial en la inflamación, de la respuesta inmune frente a una infección, y en la reparación y remodelación del tejido después de una injuria. El sistema de UPA/uPAR está directamente involucrado en estos mecanismos de adhesión, migración y quimiotaxis^{18,31}. Por ejemplo, la adhesión y la migración de los monocitos implica una interacción funcional entre el uPAR celular y las integrinas de la matriz³⁷ y en los cambios dependientes de uPAR en la adhesión mediada por la integrina al fibrinógeno, al colágeno y a la vitronectina^{10,38,39}. Estos hallazgos sugieren un papel de uPAR en la adhesión celular, la migración y la señalización intercelular. Se sabe que el uPAR es necesario para activar a la integrina $\alpha 5\beta 3$ en los podocitos, la que promueve la motilidad celular y la activación de las GTPasas pequeñas que controlan la división celular, como la Cdc42⁴⁰. Si se activa la integrina $\alpha 5\beta 3$, el podocito se contrae y aparece proteinuria, como veremos más adelante. Sin embargo, se cree que el suPAR tiene propiedades inhibitorias sobre la adhesión uPAR dependiente en la migración pero no de la contracción celular, ya que sería capaz de dirigir a la integrina $\alpha 5\beta 3$, plasmina o vitronectina a los contactos focales¹⁸. Finalmente, se ha visto que el suPAR II-III es un agente quimiotáctico^{41,42} y que los niveles de sus fragmentos circulantes reflejan el estado de activación y de regulación del sistema inmune¹⁸. Se han relacionado los niveles circulantes anormalmente elevados de suPAR a la patogénesis de la EFSG, ya que aproximadamente dos tercios de los pacientes con EFSG primaria de tipo adquirida tendrían niveles circulantes aumentados de suPAR⁶. El suPAR se une y activa a la integrina $\alpha 5\beta 3$ en los podocitos por un mecanismo lípido-dependiente¹⁶, conduciendo a alteraciones en la morfología y en la dinámica del metabolismo de los podocitos, y borramiento de los pedicelos, resultando finalmente en proteinuria y en el inicio de la esclerosis glomerular, agravándose luego con

síndrome nefrótico e insuficiencia renal^{16,43}. Al perder la función de anclaje que las integrinas poseen adhiriendo al podocito a la membrana basal, surge el desprendimiento podocítico del glomérulo, y la consecuente podocituria por el denudamiento de la membrana basal glomerular.

Origen del suPAR y otros factores de permeabilidad

¿Cuál es el origen celular de este aumento del uPAR de membrana y del suPAR circulante en la EFSG? Wei et al¹⁶ sugieren que los neutrófilos y los monocitos pueden ser los responsables, pero otra posibilidad no excluyente subyace en las células T circulantes, ya que hay una asociación entre la activación de células T sistémicas y la proteinuria

A su vez, como se mencionara previamente, en no todos los casos de EFSG idiopática adquirida se han visto incrementados los niveles circulantes de suPAR. Esta es una confirmación más de que la EFSG no es una enfermedad sino una forma de daño renal caracterizada por rasgos histopatológicos comunes con vías fisiopatológicas completamente diferentes. Incluso dentro de la EFSG primaria, y más aún, dentro de la FSGS primaria por factores circulantes, en las que puede haber más de un péptido como causante de daño de la membrana basal glomerular. Entre otros factores de permeabilidad se encuentran la angiopoetina-4 secretada por el podocito y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que pueden operar a través de mecanismos autocrinos y paracrinos⁴³⁻⁴⁵. Los niveles urinarios y no plasmáticos de CD80 proveniente de los linfocitos T en su interacción con el podocito están elevados en la EFSG primaria adquirida; potencialmente el CD80 podría aportar al diagnóstico y al nivel de daño de la EFSG, y ser otra herramienta para distinguir la EFSG de la nefropatía por cambios mínimos, en la cual la hemoexina sería el factor circulante de permeabilidad^{46,47}. Otra molécula que ha sido identificada en la EFSG primaria adquirida recurrente es la CLC-1 (citoquina-1 tipo cardiotrofina), un miembro de la familia de la IL-6, ya que se encuentra presente en el plasma de los pacientes con enfermedad activa. La CLC-1 disminuye la expresión de la nefrina en glomérulos y podocitos en cultivo. La concentración de CLC-1 en la

circulación de pacientes con EFSG recurrente puede ser de hasta 100 veces mayor que en sujetos normales⁴⁸. Para complicar aún más la disección de la fisiopatología de la EFSG primaria adquirida, se ha identificado actividad del suPAR en la recurrencia después del trasplante en algunos pacientes con mutaciones genéticas en las proteínas de los podocitos^{49,50}. Sólo se puede especular sobre la relación y coexistencia entre mutaciones podocitarias y factores circulantes de permeabilidad en esta entidad. Puede ser que la ocurrencia de ambos fenómenos sea atribuible a la mera casualidad, pero lo más probable es que las anomalías genéticas de los podocitos provoquen daños estructurales e inflamatorios consecuentes que induzcan la estimulación leucocitaria por la vía del uPAR, y que tendrá como corolario final la secreción de moléculas circulantes con acción de permeabilidad, dando origen a la enfermedad renal grave y recurrente⁴⁸. ¿Qué relación hay entre la etiología de la nefropatía por cambios mínimos y la esclerosis focal y segmentaria primaria?. Si la EFSG es de origen genético, en principio la relación sería nula. Si la nefropatía crónica por cambios mínimos conlleva a un estado inflamatorio que induzca cambios histológicos de esclerosis focal, ésta es de origen secundario, y nada tiene que ver entonces con la EFSG primaria adquirida. Si se trata de establecer un factor de permeabilidad como causal primario, en la nefropatía por cambios mínimos una de las moléculas identificadas hasta el momento con mayor evidencia es la hemopexina. La hemopexina es una proteasa que activa a la proteinkinasa B y a la GTPasa pequeña llamada RhoA (ras homolog gene family, member A) e induce una reorganización nefrina-dependiente del citoesqueleto de la actina de los podocitos cultivadas⁵¹; reduce el glucocálix endotelial y aumenta la difusión de albúmina a través de monocapas de células endoteliales glomerulares⁵¹. La inyección de hemopexina en ratas provoca proteinuria glomerular y alteraciones características de nefropatía por cambios mínimos^{48,52}. Otro candidato es el factor de permeabilidad vascular (VPF, vascular permeability factor). El VPF es una linfocina que se elabora por linfocitos T estimulados por la concanavalina A de pacientes con síndrome nefrótico idiopático. El VPF actúa sobre capilares sistémicos y en la membrana basal

glomerular⁵³. Su secreción se ve facilitada por la IL-2, IL-15, IL-12, e IL-18 y es inhibida por el TGF β_1 ⁵⁴. Su daño histológico es el de una nefropatía por cambios mínimos⁴⁸. Si ambos o más factores de permeabilidad como el suPAR pueden coexistir en estas situaciones tampoco ha sido reportado. En el curso temprano de un síndrome nefrótico idiopático, los cambios histológicos pueden no estar presentes incluso a la microscopía electrónica, haciendo a su vez más problemática y dificultosa la distinción entre la nefropatía por cambios mínimos y la EFSG primaria. Por último, la histología de una EFSG primaria ocasionada por un factor de permeabilidad en comparación a una causada de inicio por una mutación (podocitopatía) es en principio indistinguible, si bien en el último caso los daños microscópicos pueden ser focales en un comienzo. Además, ninguno de los factores de permeabilidad mencionados en el caso de la nefropatía por cambios mínimos o en la EFSG se miden actualmente en los laboratorios clínicos. En el futuro, quizá se puedan examinar las muestras de sangre u orina de estos pacientes por medio de un panel diagnóstico.

Tratamiento

Respecto al tratamiento, no hay a la fecha ensayos aleatorizados controlados de un número suficiente de pacientes que estén disponibles para proporcionar información suficiente como para guiarnos en el tratamiento de la EFSG primaria en riñones nativos o en aloinjertos renales. El tratamiento actual resulta en remisiones completas o parciales en aproximadamente el 50% de los casos. Los tratamientos que se han utilizado a la fecha incluyen corticosteroides con o sin ciclosporina^{55,56}, ciclosporina⁵⁷, micofenolato⁵⁸, rituximab^{59,60} y plasmaféresis^{61,62}. Si la proteinuria puede ser disminuida por estos agentes o por terapias no específicas tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, estatinas, antiagregación plaquetaria y/o reducción de la ingesta de sal, la progresión de la disfunción renal es en general más lenta^{63,64}. Independientemente de los debates que siempre se generan respecto de la verdadera etiología de un síndrome nefrótico por una EFSG primaria, las terapias actuales y propuestas incluyen estrategias

generales, tales como la identificación y la reversión de la causa primaria de la lesión renal (en general no es posible lograr este crítico punto), la disminución de la proteinuria por intervenciones relacionadas con factores hemodinámicas y/o celulares a nivel glomerular y sistémico, y la desaceleración de la fibrosis renal por la acción de los agentes no específicos.

En un estudio realizado por Wei et al⁶ en el que se analizaron los sueros de 164 pacientes pediátricos y adultos con EFSG primaria resistente a esteroides y suPAR, las principales conclusiones a las que arribaron los investigadores fueron que los niveles de suPAR circulantes fueron significativamente elevados en la mayoría de los pacientes con EFSG primaria en los dos grupos, tanto el de niños como el de adultos; el 84.3% de los pacientes del cohorte americano (CT) y el 55.3% de los que pertenecían al grupo europeo (PodoNet) presentaban niveles elevados de suPAR; la elevación de suPAR en pacientes con EFSG no estaba relacionada con un fenómeno inflamatorio sistémico debido a que los niveles de PCR eran bajos y no diferentes a los controles; el tratamiento con micofenolato/dexametasona se asoció con niveles circulantes más bajos de suPAR que en el resto de los sujetos con EFSG que fueron tratados con ciclosporina A; una disminución sostenida de los niveles de suPAR sobre el curso de las 26 semanas de tratamiento se asoció con una reducción de la proteinuria, y con mayores probabilidades de remisión completa; los niveles séricos de suPAR fueron más altos en los casos familiares, incluyendo aquellos con un trastorno genético, como fue el diagnóstico de una mutación definida en la podocina (coexistencia de una podocitopatía genética y niveles elevados del factor circulante suPAR)⁶. El hecho de que el 15%-45% de los pacientes en los dos grupos presentaron niveles normales de suPAR demuestra que la EFSG primaria es un trastorno heterogéneo y que existen factores adicionales que contribuyen al daño renal y a la proteinuria. Es posible que los pacientes con EFSG primaria expresen niveles más altos de suPAR en respuesta a un estímulo patológico con características independientes o relacionadas a un instigador inflamatorio primario⁶. Los niveles de corte del suPAR es otro tema controvertido. Wei et al propusieron 3000 pg/ml como el nivel de corte de su población con

EFSG primaria, ya que en un estudio previo se establecieron para una población normal valores de corte de 2710 pg/ml⁶⁵.

Por otro lado, tanto la plasmaféresis crónica como la absorción de plasma del suPAR son tratamientos de soporte que pueden ayudar a mantener niveles normales en sangre, lo que conllevaría a un menor daño podocitario y a una resolución parcial del síndrome nefrótico con un eventual enlentecimiento de progresión a la insuficiencia renal^{61,62}.

La ciclosporina puede ser útil al estabilizar a la sinaptopodina podocitaria, al inhibir su defosforilación; de esta manera, la interacción de la sinaptopodina con la actina podocitaria quedaría bloqueada, y la contracción podocítica se inhibiría⁶⁶. Salomon et al buscaron niveles basales de ciclosporina entre 250 y 300 ng/ml para lograr una remisión rápida de la proteinuria (dosis intravenosa promedio 3 mg/kg/día)⁶⁷, si bien en general el tratamiento es ciclosporina-dependiente y conlleva a daño renal crónico⁶⁸⁻⁷⁰. El rituximab podría ser otra opción en casos refractarios, no sólo por disminuir la población de CD20, sino porque se uniría a otras moléculas como la proteína SMPDL-3b (sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b). En la EFSG primaria, esta molécula (que actúa sobre la remodelación de la actina podocitaria) se encuentra disminuida. El rituximab aumentaría los niveles del SMPDL-3b, estabilizando al podocito⁷¹.

Un estudio reciente ha demostrado que la expresión podocitaria de uPAR puede reducirse empleando amiloride. El amiloride tiene un papel significativo en la reducción de la motilidad celular del podocito tanto in vitro como la reducción de la proteinuria en ratones⁷². El amiloride inhibe la inducción de la síntesis proteica de uPAR y el ARNm de uPAR y consecuentemente la activación de la integrina $\alpha 5\beta 3$ mediada por el uPAR, como se mencionara previamente. La capacidad del amiloride para inhibir la secreción de uPAR/suPAR de los linfocitos T es de particular interés en la EFSG, ya que la inhibición de su activación inhibiría la activación de la integrina $\alpha 5\beta 3$ y el desarrollo de proteinuria y disfunción renal^{16,73}. Además, el amiloride puede disminuir la proteinuria en forma adicional actuando a nivel de la nefrona distal sobre los canales ENaC, ya que la la

proteinuria nefrótica estimula la actividad de estos canales, promoviendo la reabsorción de agua y sodio¹⁷. La plasmina tubular, de por sí elevada en los sujetos con síndrome nefrótico, sería este mediador y el amiloride inhibiría su acción, quizá al bloquear su acción sobre el uPAR^{17,34,72,74}. Esta sería otra estrategia no inmunosupresora adicional y relevante para contribuir a la caída de la proteinuria en estos pacientes, si es tolerado hemodinámicamente y no hay hiperkalemia.

RESUMEN

En conclusión, estas observaciones tratan de explicar la posibilidad de que el suPAR sea el factor circulante más destacado en la fisiopatología de la FSGS primaria adquirida por sus niveles elevados en sangre y orina, activando a la integrina $\alpha 5\beta 3$, contrayendo al podocito y provocando proteinuria por un lado, y actuando en la reabsorción de agua y sodio a nivel tubular distal. Por otro lado, se explica la relevancia de la urokinasa y su receptor uPAR en los mecanismos de migración y de adhesión celular, siendo la plasmina el efector final. Si el suPAR logra elevar los niveles de plasminógeno y plasmina, con la consecuente acción final sobre las integrinas del podocito y de la célula tubular, tanto la proteinuria como la formación de edema en la FSGS tendrían al suPAR como un gatillo para la activación de la plasmina, el efector final, y al amiloride como un potencial y novedoso agente antiproteinúrico adyuvante en esta compleja nefropatía

Bibliografía

- 1- Benchimol C. Focal segmental glomerulosclerosis: Pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 171–180.
- 2- Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2301–2310.
- 3- Boyer O, Moulder JK, Somers MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: A longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1159–1166.
- 4- Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: Implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 201–216.
- 5- Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, Ruíz P, Ballarín J, Torra R, Ars E. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1139–1148.
- 6- Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, McMahan JL, Radeva M, Heil KM, Trautmann A, Anarat A, Emre S, Ghiggeri GM, Ozaltin F, Haffner D, Gipson DS, Kaskel F, Fischer DC, Schaefer F, Reiser J; PodoNet and FSGS CT Study Consortia. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2051–2059.
- 7- Rutger J. H. Maas, Jeroen K. J. Deegens, Jack F. M. Wetzels Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure?. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1041-1048.
- 8- Naesens M, Meijers B, Sprangers B. suPAR and FSGS: The gap between bench and bedside. *Transplantation* 2013; 96: 368-369.
- 9- Palacios CRF, Lieske JC, Waddei HM. Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. *Transplantation* 2013; 96: 394-398.
- 10- Weil Y, Waltz DA, Raon N, Drummondll RJ, Rosenbergl S, Chapman HA. Identification of the urokinase receptor as an adhesion receptor for vitronectin. *J Biol Chem* 1994; 269: 32380-32388.
- 11- Ploug, M., Rønne, E., Behrendt, N., Jensen, A. L., Blasi, F., and Danø, K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol *J Biol Chem* 1991; 266: 1926–1933.
- 12- De Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. *Medicinal Res Rev* 2004; 24: 13–39.
- 13- Estreicher A, Miihlhauser J, Carpentier JL, Orci L, Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J Cell Biol* 1990; 111: 783-792.
- 14- Florquin S, Van Den Berg J, Claessen N, Opal SM, Weening JJ, Van Der Poll T. Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. *Kidney International* 2001; 59: 2054–2061.
- 15- J. Grøndahl-Hansen, L.R. Lund, E. Ralfkiaer, V. Ottevanger, K. Danø. Urokinase- and tissue-type plasminogen activators in keratinocytes during wound reepithelialization in vivo. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 790–795.
- 16- Wei C, Moller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, Xie L, Henger A, Schmid H, Rastaldi MP, Cowan P, Kretzler M, Parrilla R, Bendayan M, Gupta V, Nikolic B, Kalluri R, Carmeliet P, Mundel P, Reiser J: Modification of kidney barrier function by the urokinase

- receptor. *Nat Med* 2008; 14: 55–63.
- 17- Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, Stubbe J, Jensen ON, Thieson HC, Uhrenholt TR, Jespersen B, Jensen BL, Korbmacher C, Skøtt O. Plasmin in Nephrotic Urine Activates the Epithelial Sodium Channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 299–310
- 18- Tuhno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR. The molecular crystal ball. *Disease markers* 2009; 27: 157-172.
- 19- Huai Q, Mazar AP, Kuo A, Parry GC, Shaw DE, Callahan J, Li Y, Yuan C, Bian C, Chen L, Furie B, Furie BC, Cines DB, Huang M. Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor. *Science* 2006; 311: 656– 659.
- 20- Sier CF, Sidenius N, Mariani A, Aletti G, Agape V, Ferrari A, Casetta G, Stephens RW, Brünner N, Blasi F. Presence of urokinase-type plasminogen activator receptor in urine of cancer patients and its possible clinical relevance. *Lab Invest* 1999; 79: 717–722.
- 21- Stephens RW, Pedersen A, Nielsen HJ, Hamers M, Høyer-Hansen G, Rønne E, Dybkjær E, Danø K, Brünner N. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients *Clin Chem* 1997; 43: 1868–1876.
22. Østergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 14–19
- 23- Sidenius N, Sier CFM, Blasi F. Shedding and cleavage of the urokinase receptor (uPAR): identification and characterisation of uPAR fragments in vitro and in vivo. *FEBS Letters* 2000; 475: 52–56.
- 24- Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB, Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Medical Virology* 2008; 80: 209–216.
- 25- Cunningham O, Andolfo A, Santovito ML, Luzzolino L, Blasi F, Sidenius N. Dimerization controls the lipid raft partitioning of uPAR/CD87 and regulates its biological functions. *The EMBO Journal* 2003; 22: 5994–6003.
- 26- Fazioli F, Resnati M, Sidenius N, Higashimoto Y, Appella E, Blasi F. A urokinase-sensitive region of the human urokinase receptor is responsible for its chemotactic activity. *EMBO J* 1997; 16: 7279–7286
- 27- Høyer-Hansen G, Ploug M, Behrendt N, Rønne E, Danø K. Cell-surface acceleration of urokinase-catalyzed receptor cleavage. *Eur J Biochem* 1997; 243: 21–26.
- 28- Beaufort N, Leduc D, Rousselle JC, Magdolen V, Luther T, Namane A, Chignard M, Pidard D. Proteolytic regulation of the urokinase receptor/CD87 on monocytic cells by neutrophil elastase and cathepsin G. *J Immunol* 2004; 172: 540–549.
- 29- Ossowski, L, Aguirre-Ghiso JA. Urokinase receptor and integrin partnership: coordination of signaling for cell adhesion, migration and growth *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 613–620
- 30- Chapman HA. Plasminogen activators, integrins, and the coordinated regulation of cell adhesion and migration. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9:714–724.
- 31- Blasi F. uPA, uPAR, PAI-1. Key intersection of proteolytic, adhesive and chemotactic highways? *Immunol Today* 1997; 18: 415–417.
- 32- Waltz DA, Natkin LR, Fujita RM, Wei Y, Chapman HA. Plasmin and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Promote Cellular Motility by Regulating the Interaction between the Urokinase Receptor and Vitronectin *J Clin Invest* 1997; 100: 58-67.
- 33- Behrendt N, Ploug M, Patthy L, Houen G, Blasi F, Danø K. The ligand-binding domain of the cell surface receptor for urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1991; 266: 7842–7847.
34. Vaziri ND, Gonzales EC, Shayestehfar B, Barton CH. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 118–124.
- 35- Tudpor K, Laínez S, Kwakernaak AJ, Kovalevskaya NV, Verkaart S, van Genesen S, van der Kemp A, Navis G, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Urinary Plasmin Inhibits TRPV5 in Nephrotic-Range Proteinuria *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1824-1834
- 36- Skøtt O. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 299-310
- 37- May AE, Kanse SM, Lund LR, Gisler RH, Imhof BA, Preissner KT. Urokinase receptor (CD87) regulates leukocyte recruitment via beta 2 integrins in vivo. *J Exp Med* 1998; 188: 1029–1037.
- 38- Wei Y, Yang X, Liu Q, Wilkins JA, Chapman HA, A role for caveolin and the urokinase receptor in integrin-mediated adhesion and signaling. *J Cell Biol* 1999; 144: 1285–1294.
- 39- Wei Y, Eble JA, Wang Z, Kreidberg JA, Chapman HA. Urokinase receptors promote beta1 integrin function through interactions with integrin alpha3beta1 *Mol Biol Cell* 2001; 12: 2975–2986.
- 40- Welsh papel Welsh GI, Sallem MA. The podocyte cytoskeleton-key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 14-21.

- 41- Resnati M, Guttinger M, Valcamonica S, Sidenius N, Blasi F, Fazioli F. Proteolytic cleavage of the urokinase receptor substitutes for the agonist-induced chemotactic effect. *EMBO J* 1996;15: 1572–1582.
- 42- Resnati M, Pallavicini I, Wang JM, Oppenheim J, Serhan CN, Romano M, Blasi F, The fibrinolytic receptor for urokinase activates the G protein-coupled chemotactic receptor FPRL1/LXA4R. *PNAS* 2002; 99: 13513–64.
- 43- Stuart J, Shankland & Martin R Pollak. A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nat Med* 2011; 17: 926–927.
- 44- Sison K, Eremina V, Baelde H, Min W, Hirashima M, Fantus IG, Quaggin SE. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1691–1701.
- 45- Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, Chugh SS. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17: 117–122.
- 46- Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, Johnson RJ. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 260–266
- 47- Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, Johnson RJ. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010; 78: 296–302.
- 48- Ellen T, McCarthy, Mukut Sharma, Savin VJ. Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2115–2121
- 49- Ghiggeri GM, Aucella F, Caridi G, Bisceglia L, Ghio L, Gigante M, Perfumo F, Carraro M, Gesualdo L. Posttransplant recurrence of proteinuria in a case of focal segmental glomerulosclerosis associated with WT1 mutation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2208–2211.
- 50- Srivastava T, Garola RE, Kestila M, Tryggvason K, Ruotsalainen V, Sharma M, Savin VJ, Jalanko H, Warady BA. Recurrence of proteinuria following renal transplantation in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 711–718.
- 51- Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, Mathieson PW, Bakker WW, Saleem MA. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2140–2149.
- 52- Bakker WW, Borghuis T, Harmsen MC, van den Berg A, Kema IP, Niezen KE, Kapoos JJ. Protease activity of plasma hemopexin. *Kidney Int* 2005; 68: 603–610.
- 53- Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G, Weil B. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975; 23: 37–40.
- 54- Matsumoto K, Kanmatsuse K. Transforming growth factor- β 1 inhibits vascular permeability factor release by T cells in normal subjects and in patients with minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 2001; 87: 111–117.
- 55- Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 824–832.
- 56- Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 496–502
- 57- Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429–1447
- 58- Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: Current status and future directions. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1376–1381.
- 59- Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1660–1663.
- 60- Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, Groothoff J, Llanas B, Niaudet P, Nivet H, Raynaud N, Taque S, Ronco P, Bouissou F. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: A multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1269–1279.
- 61- Keith DS. Therapeutic apheresis rescue mission: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Semin Dial* 2012; 25: 190–192.
- 62- Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 25–31.
- 63- Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, Gibson K, Thomas DB. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 344–349.
- 64- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis. Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol*

- 65- Gao W, Wang Z, Bai X, Xi X, Ruan C. Detection of soluble urokinase receptor by immunoradiometric assay and its application in tumor patients. *Thromb Res* 2001;102: 25–31
- 66- Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-938.
- 67- Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation* 2003; 75: 810–814.
- 68- Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporine therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 50–56.
- 69- Ingulli E, Tejani A, Butt KM, et al. High-dose cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 219–221.
- 70- Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Recurrent and de novo renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporine A. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 524–531.
- 71- Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW 3rd. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 85ra46.
- 72- Zhang B, Xie S, Shi W, Yang Y. Amiloride off-target effect inhibits podocyte urokinase receptor expression and reduces proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1746–1755.
- 73- Wei C, Hindi SE, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maignel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952–960.
- 74- Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berrios H, Tofovic SP, Hughey RP, Kleyman TR: Plasmin activates epithelial Na⁺ channels by cleaving the gamma subunit. *J Biol Chem* 2008; 283: 36586–36591.