

# RÉCIDIVE DU SYNDROME NÉPHROTIQUE APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE : RÔLE DES ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES DU PODOCYTE

par

R. SALOMON, P. NIAUDET et C. ANTIGNAC\*

Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant (SNCR) est lié à une altération de la barrière de filtration glomérulaire, l'effacement des pédicelles observé en microscopie électronique indiquant un rôle crucial du podocyte dans les SNCR, soit comme cible d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire, soit comme siège d'une anomalie structurale. Le SNCR évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale. Après transplantation rénale, une récurrence du syndrome néphrotique (SN) est observée chez 20 à 40 p. 100 des patients conduisant dans la moitié des cas environ à la perte du greffon [1, 2], cette récurrence apparaît en général dès les premiers jours après la greffe, parfois plus tardivement. Le risque de récurrence est plus élevé lorsque l'âge au début de la maladie est supérieur à 6 ans [2, 3], lorsque l'évolution vers l'insuffisance rénale a été rapide en moins de deux ans [4, 5] et lorsqu'il existe des lésions de prolifération mésangiale sur la biopsie rénale initiale [3, 5].

La survenue de récurrences précoces après la transplantation et l'efficacité des échanges plasmatiques suggèrent que la maladie initiale comme sa récurrence sont liées à l'existence d'un facteur circulant [6]. Lorsque le SNCR est lié à une anomalie structurale du podocyte comme chez les patients porteurs de mutations dans des gènes codant pour la néphrine (*NPHS1*), la podocine (*NPHS2*), ou plus rarement l'alpha-actinine (*ACTN4*), ou la laminine bêta-2 (*LAMB2*) [7], le syndrome néphrotique ne peut théoriquement pas récidiver sur le rein transplanté. Cependant des récurrences du SN ont été décrites chez quelques patients porteurs de mutations ou variants dans les gènes *NPHS1* et *NPHS2*. Nous rapportons ici ces observations et discutons les mécanismes qui permettraient d'expliquer ces récurrences.

\* Inserm U574 et Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

## RÉCIDIVES DU SN ET MUTATIONS DU GÈNE CODANT POUR LA NÉPHRINE (*NPHS1*)

Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais (SNF) est caractérisé par une protéinurie massive dès la naissance et une insuffisance rénale précoce. Il est lié à des mutations dans le gène *NPHS1* codant pour la néphrine, une protéine transmembranaire exprimée spécifiquement dans le podocyte et tout particulièrement au niveau du diaphragme de fente [8]. Deux mutations communes Fin-major et Fin-minor sont retrouvées chez 90 p. 100 des patients d'origine finlandaise. La mutation Fin-major est une délétion de deux paires de bases dans l'exon 2 qui conduirait s'il y avait traduction à une protéine ne comportant que les 18 premiers acides aminés de la néphrine et 50 nouveaux acides aminés. En fait, l'ARN est instable et la protéine n'est pas synthétisée. La mutation Fin-minor est une mutation stop dans l'exon 26 qui conduirait à une protéine dont il manquerait la partie carboxy-terminale [9]. Lorsque l'une de ces deux mutations est présente, la néphrine n'est plus exprimée à la surface du podocyte et le diaphragme de fente disparaît [10]. Des récidives du syndrome néphrotique ont été décrites après transplantation rénale. Sur un total de 51 transplantations réalisées chez 45 enfants ayant un SNF, Patrakka et al ont observé une récurrence de la protéinurie 15 fois (25 p. 100) chez 9 enfants (20 p. 100) [11], ces derniers étant tous porteurs de la mutation Fin-major à l'état homozygote. L'absence d'expression de la néphrine dans le rein natif chez ces patients [10] explique la formation d'anticorps anti-néphrine après transplantation rénale [11]. Ce phénomène a également été décrit dans le syndrome d'Alport avec la formation d'anticorps dirigés contre les chaînes de collagène IV  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  de la membrane basale glomérulaire du greffon après transplantation rénale [20, 21]. Après une première greffe, les récidives du SN apparaissent après plusieurs mois (2 à 33 mois), ce délai est nécessaire pour que le receveur développe des anticorps anti-néphrine [12]. Le délai de réapparition d'un SN après une deuxième greffe est en général beaucoup plus court, de l'ordre de quelques jours. Des anticorps anti-néphrine ont pu être mis en évidence chez 8 des 9 patients chez lesquels une récurrence a été observée, mais également chez 41 p. 100 des patients qui n'ont pas eu de récurrence [11]. Les anticorps se fixent le plus souvent de façon linéaire le long de la membrane basale glomérulaire mais leur fixation est parfois plus diffuse sur le glomérule. Les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique alors qu'un effacement des pédicelles est observé en microscopie électronique. Le traitement de ces récidives consiste à renforcer le traitement immunosuppresseur par des bolus de méthylprédnisolone, des échanges plasmatiques et du cyclophosphamide [7-9]. Dans la série rapportée par Patrakka, ce traitement a été efficace 7 fois sur 15, la protéinurie disparaissant en quelques jours (4 cas) à quelques mois (3 cas), mais aucune réponse n'a été observée dans les autres cas avec une perte du greffon dans 6 cas [9].

Au total, aucune récurrence de la maladie initiale n'a été rapportée dans le cadre du SNF. L'absence de néphrine chez les patients porteurs de la mutation Fin-major homozygote explique la formation d'anticorps anti-néphrine après transplantation rénale et l'apparition chez quelques patients d'une protéinurie et de la perte du greffon dans la moitié des cas environ.

## RÉCIDIVES DU SN ET MUTATIONS OU VARIANTS DU GÈNE CODANT POUR LA PODOCINE (*NPHS2*)

La première publication rapportant des mutations du gène *NPHS2* concernait des patients ayant un syndrome néphrotique corticorésistant familial, qui n'avaient pas eu de récurrence du SN après transplantation rénale [13]. Aujourd'hui, parmi les 69 transplantations rénales rapportées dans la littérature chez des patients ayant un ou plusieurs variants du gène *NPHS2*, 11 récurrences du SN ont été décrites [14-17] (tableau I). Dans notre expérience, sur 32 patients porteurs d'une mutation sur chacun des deux allèles du gène *NPHS2*, un seul a présenté une récurrence [15]. Celle-ci est survenue après une troisième greffe avec un rein maternel, les deux premiers greffons ayant été perdus précocement par rejet aigu. La récurrence était caractérisée par l'apparition deux ans après la greffe d'un SN tandis que la biopsie rénale ne montrait pas de signes de rejet mais des lésions de hyaline segmentaire et focale et des signes de néphrotoxicité du tacrolimus. La mutation homozygote R138X observée chez ce patient empêche la synthèse de la protéine. Il est donc vraisemblable que le receveur développe après la transplantation rénale des anticorps dirigés contre la podocine. La recherche de tels anticorps par immunofluorescence indirecte sur un rein normal s'est avérée négative mais ceci ne permet pas d'exclure définitivement cette éventualité. Il est intéressant de noter qu'une récurrence tardive a été observée chez un autre patient porteur de cette même mutation homozygote (Frishberg, *communication personnelle*). Par ailleurs, l'analyse du gène *NPHS2* chez 25 patients ayant présenté une récurrence du SN après transplantation rénale a révélé la présence de variants hété-

TABLEAU I. — RÉCIDIVE DU SNICR APRÈS GREFFE ET MUTATIONS DU GÈNE *NPHS2*.

SÉRIE	NOMBRE DE GREFFES	NOMBRE TOTAL DE RÉCIDIVES <sup>1</sup>	NOMBRE TOTAL DE PATIENTS AVEC MUTATION <i>NPHS2</i>	RÉCIDIVES AVEC MUTATION SUR LES DEUX ALLÈLES <i>NPHS2</i> <sup>2</sup>	RÉCIDIVES AVEC MUTATION SUR UN SEUL ALLÈLE <i>NPHS2</i> <sup>2</sup>	RÉCIDIVES SANS MUTATION <i>NPHS2</i> <sup>3</sup>
Bertelli et al.	53	20 (38 p. 100)	13	2 (15 p. 100)	3 (23 p. 100)	15/40 (37,5 p. 100)
Ruf et al.	44	9 (20 p. 100)	24	2 (8 p. 100)	0	7/20 (35 p. 100)
Weber et al.	118	26 (22 p. 100)	32	1 (3 p. 100)	3 (11 p. 100)	22/115 (19 p. 100)
TOTAL	215	55 (25 p. 100)	69	5 (9 p. 100)	6 (9 p. 100)	44/175 (25 p. 100)

<sup>1</sup> Entre parenthèses pourcentage du nombre de greffes total ; <sup>2</sup> entre parenthèses pourcentage sur le nombre de patients greffés avec mutations *NPHS2* ; <sup>3</sup> entre parenthèses pourcentage sur le nombre total de patients greffés sans mutation *NPHS2*.

TABLEAU II. — DÉTAILS DES PATIENTS AVEC MUTATION OU VARIANTS DE LA PODOCINE AYANT EU UNE RÉCIDIVE DU SN APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE.

TYPE ET NOMBRE DE MUTATIONS	MUTATION DE NPHS2	GIF	RÉCIDIVE (DÉLAI)	BIOPSIE POST-TRANSPLANTATION	TRAITEMENT ET ÉVOLUTION	REF.
Mutation sur chaque allèle	1 R138X (H)	oui	2 ans	HSF	Pas d'anticorps anti-podocine, perte du greffon à 4 ans	[15]
	2 L347X (H)	oui	7 jours	non	Immuno-suppresseur (?)	[16]
	3 K126N/L347X	?	?	nd	?	[16]
	4 R138Q (H)	?	10 jours	non	EP(15)+ CPM > rémission	[17]
	5 R138Q (H)	?	3 mois	HSF	EP(6)+ CPM > rémission	[17]
Mutation délétère sur un allèle	6 T326fsX345 (h)	non	18 jours	HSF	Perte du greffon à 4 ans	[15]
Mutation dont la signification pathogène est incertaine	7 P20L (h)	nd	20 jours	HSF	EP(18) + CPM > IRT en 3 mois	[17]
	8 P20L (h)	nd	10 jours	nd	EP(20) > rémission	[17]
	9 P20L (h)	nd	1 jour	MAT	?	[15]
	10 S211T (h)	nd	25 jours	nd	EP(8) > rémission puis 2 <sup>e</sup> récurrence après 1 mois	[17]
Polymorphismes	11 E237Q (h)	non	18 mois	nd	?	[15]
	12 R229Q (h)	non	22 mois	HSF	?	[15]

H : homozygote, h : hétérozygote, MAT : micro-angiopathie thrombotique ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; nd : non disponible ou non déterminé, EP : échanges plasmatiques, le chiffre entre parenthèse représente le nombre d'échanges ; CPM : cyclophosphamide ; DC : donneur cadavérique ; GIF : greffe intrafamiliale ; Ref : références.

rozygotes chez quatre patients [15] (voir tableau I). Le variant T326fsX345 conduit à une protéine tronquée, mais une protéine normale est synthétisée par l'allèle non muté. La responsabilité de ce variant hétérozygote dans l'apparition du syndrome néphrotique au cours de la maladie initiale est donc incertaine. Un effet pathogène des autres variants (P20L, R229Q, R237Q) ne peut se concevoir qu'en

combinaison avec d'autres facteurs dans la mesure où ils peuvent être aussi retrouvés chez des sujets sains [15]. Dans une autre étude portant sur une série de 44 patients greffés, la fréquence des récurrences dans le groupe des patients sans mutation de *NPHS2* est de 35 p. 100 (7 sur 20) alors qu'elle n'est que de 8 p. 100 (2 sur 24) lorsqu'une mutation est retrouvée sur les deux allèles du gène *NPHS2* [16]. Dans cette cohorte, aucun variant n'est retrouvé à l'état hétérozygote. Enfin, dans une troisième série de 53 greffes rapportée par une équipe italienne [17], une récurrence du SN a été observée chez 5 patients présentant des mutations *NPHS2*, dont la mutation R138Q homozygote chez deux patients (tableau II). La récurrence est survenue durant le premier mois après la transplantation dans 4 cas et 300 jours après la transplantation dans un cas. S'agissant d'une première greffe chez ces patients, il est peu vraisemblable que les récurrences précoces puissent être secondaires à la formation d'anticorps dirigés contre la podocytine. La recherche de ces anticorps par une méthode indirecte de Western Blot s'est d'ailleurs avérée négative chez trois de ces patients [17]. La disparition du syndrome néphrotique après quelques séances de plasmaphérese suggère un rôle prépondérant pour un facteur circulant chez ces patients.

Au total, une récurrence du SN a été observée chez cinq patients porteurs d'une mutation sur les deux allèles du gène *NPHS2*, qu'il s'agisse d'une mutation homozygote (patients n° 1, 2, 4 et 5) ou d'une mutation « hétérozygote composite » (patient n° 3) (voir tableau II). Une protéinurie abondante et précoce n'a été observée que chez un patient (patient n° 4) qui n'a pas eu de biopsie rénale. Dans les autres cas, la protéinurie est modérée et/ou apparaît plusieurs mois après la transplantation. De plus, les informations sur l'histologie, le traitement et l'évolution, ne sont pas précisées. Il est donc difficile de conclure que la maladie initiale a réellement récidivé chez les patients porteurs d'une double mutation *NPHS2*.

Les autres récurrences du SN rapportées dans ces trois études apparaissent chez des patients ayant une mutation ou un variant sur un seul des deux allèles du gène *NPHS2* (patients n° 6 à 12). Le rôle de ces anomalies génétiques dans l'apparition de la maladie initiale est très discutable et ne peut se concevoir qu'en association avec d'autres facteurs.

## FACTEUR DE PERMÉABILITÉ GLOMÉRULAIRE

La récurrence du SN dès les premiers jours après la greffe et la disparition de la protéinurie après échanges plasmatiques plaident en faveur de l'existence d'un facteur circulant qui augmenterait la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire. À l'heure actuelle, ce facteur n'est pas identifié. Certains auteurs ont mis au point un test qui permettrait de quantifier *in vitro* une activité de perméabilité glomérulaire (APG), en mesurant l'augmentation du volume de glomérules isolés de rat par du sérum de patients [6, 22]. Le principe et l'interprétation de ce test sont très discutés. Les récurrences seraient surtout observées chez les patients dont l'activité de perméabilité glomérulaire (APG) est élevée [6, 7, 23, 24]. Après plusieurs séances d'échanges plasmatiques, l'APG du sérum s'estomperait alors que la protéinurie disparaîtrait [25, 26].

Dans la série italienne, une analyse de l'APG chez cinq patients porteurs de mutations sur les deux allèles du gène *NPHS2* montre une APG élevée dans tous les cas. Parmi les quatre patients transplantés, deux ont présenté une récurrence 10 et

300 jours après la greffe. Dans ces deux cas, une rémission a été obtenue après traitement par échanges plasmatiques et cyclophosphamide. L'APG évaluée régulièrement chez l'un des deux patients a diminué après quelques échanges plasmatiques alors que la protéinurie disparaissait simultanément [27]. Ces observations sont contradictoires et posent la question du rôle pathogène des mutations de la podocine chez ces patients.

## EXEMPLE DU RAT BUFFALO

Le rat Buffalo/Mna est un modèle animal qui se rapproche par plusieurs aspects de la néphrose avec HSF observée chez l'homme. Les animaux développent spontanément un syndrome néphrotique à partir du 2<sup>e</sup> mois avec des glomérules normaux en microscopie optique et un effacement des pédicelles en microscopie électronique, les lésions d'HSF n'apparaissant qu'à partir du 4<sup>e</sup> mois [28]. Il n'existe pas de réduction de la filtration glomérulaire, la tension artérielle est normale et la protéinurie est sensible aux corticoïdes, à la ciclosporine et au cyclophosphamide. Le rat Buffalo/Mna présente par ailleurs un thymome, mais la thymectomie dès la naissance n'empêche pas l'apparition de la protéinurie.

Une récurrence du SN est observée lorsqu'un rein issu d'une lignée de rats normaux (LEW.1W) est greffé sur un rat Buffalo/Mna [29]. La récurrence s'accompagne d'une fusion des pédicelles en microscopie électronique. L'absence de dépôts d'immunoglobulines dans le rein greffé suggère que la récurrence du SN n'est pas secondaire à la formation d'anticorps dirigés contre un composant du podocyte. Lorsque l'expérience inverse consistant à greffer un rein de rat Buffalo/Mna à un rat LEW.1W est réalisée, on observe une disparition du SN et une régression des lésions histologiques d'HSF [29]. Ces expériences démontrent que la récurrence du SN est liée à un facteur circulant chez le rat Buffalo/Mna. Ce modèle est intéressant car il se rapproche de la situation rencontrée en clinique, même si la récurrence est plus progressive et un peu plus tardive. Des études de ségrégation chez le rat Buffalo/Mna, ont permis de montrer que l'apparition de la protéinurie est liée à deux gènes récessifs localisés sur le chromosome 13 [30]. Cette région correspond chez l'homme à la région du gène *NPHS2*, mais aucune mutation dans la séquence codante du gène de la podocine n'a pu être mise en évidence chez le rat Buffalo/Mna.

## QUELS ENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT ?

Quels enseignements retenir des observations de récurrences du syndrome néphrotique chez des patients porteurs de variants sur le gène de la podocine ? Si l'anomalie de la podocine est nécessaire et suffisante pour expliquer le syndrome néphrotique, les récurrences ne peuvent résulter que d'une réaction immune comme cela a été montré chez quelques patients porteurs de la mutation Fin-Major de la néphrine. Si cette explication peut-être retenue lorsque la récurrence survient plusieurs mois après la greffe et pour des mutations qui entraînent l'absence de la protéine, elle est peu vraisemblable pour les récurrences survenant quelques jours après une première greffe. La recherche d'anticorps anti-podocine chez deux patients dont la

récidive était tardive s'est avérée négative, mais d'autres patients devront être étudiés pour tester cette hypothèse. Lorsque les variants de la podocine sont des polymorphismes, qu'ils sont retrouvés à l'état hétérozygote, ou quand leur effet pathogène est incertain, on peut penser que leur présence chez les patients pourrait n'être que fortuite. Dans les cas où le variant altérerait la fonction de la protéine, quelles conséquences peut-on attendre sur un rein greffé dans la mesure où la podocine n'est exprimée qu'au niveau du rein ? Seule la présence d'un variant sur la podocine du donneur pourrait rendre compte de la récurrence du SN, mais cette hypothèse est statistiquement peu vraisemblable en dehors d'une greffe intrafamiliale.

Au total, les observations que nous rapportons ici indiquent que le risque de récurrence du SN après transplantation rénale est clairement inférieur chez les patients ayant une mutation ou un variant de *NPHS2* comparé au risque chez les patients sans anomalie de ce gène. Ce risque n'est cependant probablement pas nul. Dans le cas où il existe une mutation pathogène sur les deux allèles du gène *NPHS2*, le risque de récurrence est très faible, et vraisemblablement à mettre sur le compte d'une réaction d'allo-immunisation.

### Peut-on proposer une greffe intrafamiliale ?

Concernant la greffe avec un donneur vivant apparenté, les résultats d'analyses rétrospectives sur de grandes cohortes aux États-Unis portant sur le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant sont contradictoires. Deux études réalisées sur des séries de patients adultes et enfants montrent une meilleure survie du greffon avec les donneurs vivants comparés aux greffes avec donneurs cadavériques [31] et un risque de récurrence identique dans les deux cas [32]. Ces études montrent également que les receveurs caucasiens ont un risque de récurrence du SN augmenté comparés aux receveurs à peau noire, suggérant l'intervention de facteurs génétiques dans la survenue d'une récurrence. Les résultats de ces études doivent cependant être interprétés avec précaution dans la mesure où il s'agit d'études rétrospectives qui ne permettent pas de distinguer facilement la cause des échecs de greffe. L'analyse sur une population pédiatrique aux États-Unis (NAPRTCS) indique au contraire de moins bons résultats pour les greffes intrafamiliales dans le cadre de la néphrose corticorésistante [33-35]. Concernant le problème plus particulier des patients porteur d'une mutation du gène *NPHS2*, les observations sont encore aujourd'hui trop rares pour conclure [35]. Existe-t-il un risque de récurrence du SN en dehors d'une éventuelle réaction immunitaire ? La présence d'une mutation hétérozygote de la podocine chez le donneur augmente-t-elle le risque de survenue d'une récurrence en combinaison avec un facteur circulant ? Les quelques observations de mutations ou variants *NPHS2* hétérozygotes associées à un syndrome néphrotique posent la question du devenir à long terme des donneurs hétérozygotes potentiels, même s'il n'y a pas de protéinurie au moment du don de rein. Des données expérimentales récentes étayaient cette crainte. Les souris dont les deux allèles du gène *CD2AP* ont été invalidés développent un syndrome néphrotique congénital et meurent rapidement après la naissance, alors que les souris chez lesquelles un seul allèle manque ont une concentration réduite de la protéine *CD2AP* et développent des lésions glomérulaires de type HSF à 9 mois [36]. De plus, les auteurs de cette étude ont trouvé des mutations hétérozygotes du gène *CD2AP* chez deux patients avec HSF. Ces données suggèrent qu'une haplo-insuffisance de *CD2AP* pourrait favoriser l'apparition d'une HSF.

## BIBLIOGRAPHIE

1. TEJANI A, STABLEIN DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation : a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **2**, S258-S263.
2. RIZZONI G, EHRICH JH, BRUNNER FP et al. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, 1990. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, **6**, S31-S42.
3. GAGNADOUX MF, BROYER M, HABIB R. Transplantation in children with idiopathic nephrosis. *In* : K Murakami. Recent advances in pediatric nephrology. Elsevier Science Publishers BV, 1987, 351-356.
4. ARTERO M, BIAVA C, AMEND W et al. Recurrent focal glomerulosclerosis : natural history and response to therapy. *Am J Med*, 1992, **92**, 375-383.
5. STRIEGEL JE, SIBLEY RK, FRYD DS et al. Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int*, 1986, **30**, S44-S50.
6. SAVIN VJ, SHARMA R, SHARMA M et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 1996, **334**, 878-883.
7. ANTIGNAC C. GENETIC models : clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 2002, **109**, 447-449.
8. RUOTSALAINEN V, LJUNGBERG P, WARTIOVAARA J et al. Nephtrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**, 7962-7967.
9. LENKKERI U, MANNIKKO M, MCCREADY P et al. Tryggvason K. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet*, 1999, **64**, 51-61.
10. PATRAKKA J, KESTILA M, WARTIOVAARA J et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1) : features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int*, 2000, **58**, 972-980.
11. PATRAKKA J, RUOTSALAINEN V, REPONEN P et al. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type : role of nephtrin. *Transplantation*, 2002, **73**, 394-403.
12. KESTILA M, LENKKERI U, MANNIKKO M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephtrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell*, 1998, **1**, 575-582.
13. BOUTE N, GRIBOUVAL O, ROSELLI S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*, 2000, **24**, 349-354.
14. NIAUDET P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004, **19**, 1313-1319.
15. WEBER S, GRIBOUVAL O, ESQUIVEL EL et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int*, 2004, **66**, 571-579.
16. RUF RG, LICHTENBERGER A, KARLE SM et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 722-732.
17. BERTELLI R, GINEVRI F, CARIDI G et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis*, 2003, **41**, 1314-1321.
18. BILLING H, MULLER D, RUF R et al. NPHS2 mutation associated with recurrence of proteinuria after transplantation. *Pediatr Nephrol*, 2004, **19**, 561-564.
19. CARIDI G, BERTELLI R, CARREA A et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2742-2746.
20. BRAINWOOD D, KASHTAN C, GUBLER MC et al. Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. *Kidney Int*, 1998, **53**, 762-766.
21. KALLURI R, TORRE A, SHIELD CF 3<sup>rd</sup> et al. Identification of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen as alloantigens for Alport posttransplant anti-glomerular basement membrane antibodies. *Transplantation*, 2000, **69**, 679-683.
22. SAVIN VJ, SHARMA R, LOVELL HB et al. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **3**, 1260-1269.

23. TRACHTMAN H, GREENBAUM LA, MCCARTHY ET et al. Glomerular permeability activity : prevalence and prognostic value in pediatric patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 2004, **44**, 604-610.
24. HUANG K, FERRIS ME, ANDREONI KA et al. The differential effect of race among pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 2004, **43**, 1082-1090.
25. SHARMA R, SHARMA M, MCCARTHY ET et al. Components of normal serum block the focal segmental glomerulosclerosis factor activity *in vitro*. *Kidney Int*, 2000, **58**, 1973-1979.
26. CANDIANO G, MUSANTE L, CARRARO M et al. Apolipoproteins prevent glomerular albumin permeability induced *in vitro* by serum from patients with focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 143-150.
27. CARRARO M, CARIDI G, BRUSCHI M et al. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1946-1952.
28. NAKAMURA T, OITE T, SHIMIZU F et al. Sclerotic lesions in the glomeruli of Buffalo/Mna rats. *Nephron*, 1986, **43**, 50-55.
29. LE BERRE L, GODFRIN Y, GUNTHER E et al. Extrarenal effects on the pathogenesis and relapse of idiopathic nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats, *J Clin Invest*, 2002, **109**, 491-498.
30. MURAYAMA S, YAGYU S, HIGO K et al. A genetic locus susceptible to the overt proteinuria in BUF/Mna rat. *Mamm Genome*, 1998, **9**, 886-888.
31. ABBOTT KC, SAWYERS ES, OLIVER JD 3<sup>rd</sup> et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, 366-373.
32. HARIHARAN S, ADAMS MB, BRENNAN DC et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation : a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation*, 1999, **68**, 635-641.
33. BAUM MA, STABLEIN DM, PANZARINO VM et al. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 2001, **59**, 328-333.
34. BAUM MA. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. *Pediatr Transplant*, 2004, **8**, 329-333.
35. NIAUDET P. Podocin and nephrotic syndrome : implications for the clinician. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 832-834.
36. KIM JM, WU H, GREEN G et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease Susceptibility, *Science*, 2003, **300**, 1298-1300.