

# La genetica della glomerulosclerosi focale: dai geni alla fisiopatologia del glomerulo

F. Aucella<sup>1</sup>, L. Bisceglia<sup>2</sup>, C. Stallone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Divisione di Nefrologia e Dialisi, <sup>2</sup>Servizio di Genetica Medica, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, San Giovanni Rotondo (FG)

*"We have recently entered a transition period in which specific genetic knowledge is becoming critical to the delivery of effective health care for everyone" (1).  
Alan E. Guttmacher and Francis S. Collins.*

## Riassunto

Negli ultimi anni gli studi genetici hanno fornito un importante contributo alla comprensione delle forme familiari di sindrome nefrosica e glomerulosclerosi. In queste ultime sono state identificate modalità di trasmissione sia autosomiche recessive che dominanti, e sono stati identificati almeno tre geni causa di malattia: il gene NPHS1 che codifica per la nefrina; il gene NPHS2 che codifica per la podocina, infine il gene ACTN4 che sintetizza l'actinina-4. Tuttavia, la gran parte delle forme di sclerosi focale sono sporadiche, per cui il riscontro di mutazioni del gene NPHS2 in casistiche pediatriche ha suscitato notevole interesse. Rimane da definire se ciò sia valido anche per le forme adulte, e se anche il gene NPHS1 e ACTN4 siano coinvolti. Infine, gli Autori passano in rassegna le nuove conoscenze di fisiopatologia della cellula podocitaria.

**PAROLE CHIAVE:** Actinina-4, Glomerulosclerosi focale segmentaria, Nefrina, Podocita, Podocina

## **A genetic viewpoint of focal glomerular sclerosis: From genesis to glomerular pathophysiology**

*Recent studies of Mendelian disease have begun to clarify the clinical spectrum of the group of disorders that make up familial, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and nephrotic syndromes.*

*In familial forms of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), both autosomal recessive and dominant inheritance patterns have been reported. At least three genes have been identified which, when defective, cause familial FSGS or nephrosis: the NPHS1 gene, encoding nephrin; the NPHS2 gene, encoding podocin; and the ACTN4 gene, encoding  $\alpha$ -actinin-4. Because the majority of FSGS cases occur as sporadic disease, the recently described mutations in the NPHS2 gene "in approximately 25 percent of cases of apparently sporadic, steroid-resistant FSGS in children" have claimed great interest. The applicability of these observations to adults, including the possible importance of the nephrin and  $\alpha$ -actinin-4 genes in the sporadic disease, remain to be determined. Finally, the mechanisms of podocyte damage and the molecular basis of glomerulosclerosis are reviewed. (G Ital Nefrol 2003; 20: 356-67)*

**KEY WORDS:** Actinin-4, Focal segmental glomerulosclerosis, Genetics, Nephrin, Podocyte, Podocin