

第4回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

シンポジウム：腎臓の構造と機能異常 足細胞の分子異常と糸球体疾患

Podocyte related nephropathy

野津寛大

Kandai NOZU

概要

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)は、一般に4週間のステロイド治療で寛解導入できない場合と定義されているが、その後のステロイドパルス療法や免疫抑制薬治療に反応しない場合、高頻度に腎不全へと進行することが知られている。近年の分子生物学的研究の結果、そのようなSRNS患者の約30%が足細胞(ポドサイト)に関連する単一遺伝子の異常で発症することが明らかとなった。われわれは年間100件のSRNS患者の遺伝子診断依頼をお受けするに至っており、日本人SRNS患者においても海外の報告と同様に30%で遺伝子異常を同定している。その遺伝子の種類は多様であり、家族歴がある場合を除いては臨床像からの遺伝子異常の有無の推測は非常に難しい。本総説においては、ポドサイト関連遺伝子異常によって生じるSRNSの臨床的特徴につき解説する。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と遺伝子異常

1996年にTryggvasonらのグループは、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群患者家系のゲノムDNAを用いたpositional cloningを行った結果、疾患原因遺伝子のクローニングに成功した。彼らはその遺伝子を*NPHS1* (nephrotic syndrome type 1)、その遺伝子によって産生される蛋白をネフリンと命名した。その局在および機能の解析を行った結果、ネフリンはスリット膜に局在することが示され、スリット膜の主要構成蛋白であることを世界で初めて明らか

にした^{1,2)}。その後、2000年にはAntignacらのグループがヨーロッパ人に多いSRNSの原因遺伝子として*NPHS2* (nephrotic syndrome type 2)をクローニングし、それにより産生される蛋白をポドシンと命名した。ポドシンはネフリンをポドサイト内から支える足場蛋白であることも示された^{3,4)}。

その後、以前のpositional cloningの手法から次世代シーケンサーを用いたWhole Exome Sequence法に移行するにつれ、SRNS原因遺伝子の同定が加速し、これまでに60以上の遺伝子が同定されるに至っている(表)。

遺伝子異常によるSRNSの特徴

1. 変異同定頻度

これまで神戸大学において174家系のSRNS患者において遺伝子診断を行った結果、53家系(30%)において、単一遺伝子に変異を同定した。海外からも25~30%で変異が同定されると報告されており、その頻度は国内外を問わずほぼ同等であった^{5~7)}。一方、家族性のステロイド感受性ネフローゼ症候群59家系における検討では、既知の遺伝子に変異は同定できなかったと報告されている⁸⁾。さらにネフローゼ症候群を原疾患とし末期腎不全へと進行した95例において遺伝子解析が行われた結果、13例(14%)で変異が同定されたと報告されている⁹⁾。

2. 遺伝子異常と免疫抑制薬

これまでの海外からの報告では、単一遺伝子異常に伴うネフローゼ症候群患者では、そのほとんどで免疫抑制薬による治療は抵抗性であるものの、一部では不完全寛解例も存在する。そのため、KDIGO2012年のガイドラインでは

表 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群原因遺伝子とその特徴

| 遺伝子名 | 蛋白 | 遺伝様式 | OMIM | 参考論文 PMID | 特徴 |
|----------------------|--|-------|-------------------|-----------|---|
| <i>ACTN4</i> | ACTININ, ALPHA-4 | AD | 603278 | 10700177 | FSGS1, Adult onset SRNS |
| <i>ADCK4 (COQ8B)</i> | AARF DOMAIN-CONTAINING KINASE 4 | AR | 615573 | 24270420 | NPHS9, CoQ10 deficiency. Disease onset is typically between ages 10 and 20 years |
| <i>ANKFY1</i> | ANKYRIN REPEATS- AND FYVE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1 | AR | - | 29959197 | Child onset SRNS |
| <i>ANLN</i> | ACTIN-BINDING PROTEIN ANILLIN | AD | 616032 | 24676636 | FSGS8. Both child and adult onset SRNS |
| <i>ARHGAP24</i> | RHO GTPase-ACTIVATING PROTEIN 24 | AD | - | 21911940 | Both child and adult onset SRNS? |
| <i>ARHGDI1</i> | RHO GDP-DISSOCIATION INHIBITOR ALPHA | AR | 615244 | 23867502 | NPHS8, with DMS. Onset age is younger than 3 years |
| <i>AVIL</i> | ADVILLIN | AR | - | 29058690 | A spectrum ranging from severe early-onset SRNS with DMS to a later-onset form with FSGS |
| <i>CD2AP</i> | CD2-ASSOCIATED PROTEIN | AR | 607832 | 17713465 | FSGS3. Severe early-onset SRNS |
| <i>CDK20</i> | CYCLIN-DEPENDENT KINASE 20 | AR | - | 29773874 | Steroid and immunosuppression sensitive |
| <i>COL4A3</i> | COLLAGEN, TYPE IV, ALPHA-3 | AD/AR | 104200/ 203780 | 7987396 | Alport syndrome with FSGS |
| <i>COL4A4</i> | COLLAGEN, TYPE IV, ALPHA-4 | AD/AR | 203780 | 7987396 | Alport syndrome with FSGS |
| <i>COL4A5</i> | COLLAGEN, TYPE IV, ALPHA-5 | XL | 301050 | 2349482 | Alport syndrome with FSGS |
| <i>COQ2</i> | COQ2 | AR | 607426 | 17855635 | CoQ10 deficiency. Early-onset NS |
| <i>COQ6</i> | COQ6 | AR | 614650 | 21540551 | CoQ10 deficiency. Early-onset NS. Hearing loss |
| <i>CRB2</i> | CRUMBS, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 2 | AR | 616220 | 25557779 | FSGS9. Child onset SRNS |
| <i>CUBN</i> | CUBILIN | AR | - | 21903995 | Proteinuria with no nephrotic range |
| <i>DGKE</i> | DIACYLGLYCEROL KINASE, EPSILON, 64-KD | AR | 615008 | 23274426 | NPHS7. Onset age is younger than 5 years. FSGS or MPGN |
| <i>DLC1</i> | DELETED IN LIVER CANCER 1 | AR | - | 29773874 | Steroid and immunosuppression sensitive |
| <i>EMP2</i> | EPITHELIAL MEMBRANE PROTEIN 2 | AR | 615861 | 24814193 | Steroid and immunosuppression sensitive |
| <i>FAT1</i> | FAT TUMOR SUPPRESSOR, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 1 | AR | - | 26905694 | Tubular ectasia, haematuria and facultative neurological involvement. First or second decade onset SRNS |
| <i>GAPVD1</i> | GTPase-ACTIVATING PROTEIN AND VPS9 DOMAINS 1 | AR | - | 29959197 | Early-onset SRNS |
| <i>PTPRO</i> | PROTEIN-TYROSINE PHOSPHATASE, RECEPTOR-TYPE, O | AR | 614196 | 21722858 | NPHS6. Child onset SRNS |
| <i>INF2</i> | INVERTED FORMIN 2 | AD | 613237 | 20023659 | FSGS5. Sometimes complicated by Charcot-Marie-Tooth disease E when mutations are located in exons 2 and 3 |
| <i>ITGA3</i> | INTEGRIN, ALPHA-3 | AR | 614748 | 22512483 | Congenital interstitial lung disease and mild epidermolysis bullosa. Infantile onset SRNS |
| <i>ITGB4</i> | INTEGRIN, BETA-4 | AR | - | 10873890 | Epidermolysis bullosa and pyloric atresia. Congenital or infantile onset SRNS |
| <i>ITSN1</i> | INTERSECTIN 1 | AR | - | 29773874 | Steroid and immunosuppression sensitive |
| <i>ITSN2</i> | INTERSECTIN 2 | AR | - | 29773874 | Steroid and immunosuppression sensitive |
| <i>KANK1</i> | KN MOTIF- AND ANKYRIN REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1 | AR | - | 25961457 | ? |
| <i>KANK2</i> | KN MOTIF- AND ANKYRIN REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 2 | AR | - | 25961457 | Early-onset SSNS |
| <i>KANK4</i> | KN MOTIF- AND ANKYRIN REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 4 | AR | - | 25961457 | Early-onset SRNS |
| <i>LAGE3</i> | L ANTIGEN FAMILY, MEMBER 3 | XL | 301006 | 28805828 | Galloway-Mowat syndrome 2 |

表 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群原因遺伝子とその特徴(続き)

| 遺伝子名 | 蛋白 | 遺伝様式 | OMIM | 参考論文 PMID | 特徴 |
|----------|--|------|--------|------------------|---|
| LAMA5 | LAMININ, ALPHA-5 | AR | - | 29534211 | Onset age is younger than 4 years. Usually responde to steroids |
| LAMB2 | LAMININ, BETA-2 | AR | 614199 | 16912710 | NPHS5 or Pierson syndrome |
| LMNA | LAMIN A/C | AD | - | 24080738 | Familial partial lipodystrophy |
| LMX1B | LIM HOMEBOX TRANSCRIPTION FACTOR 1, BETA | AD | 161200 | 9590288 | Nail-patella syndrome or isolated FSGS |
| MAGI2 | MEMBRANE-ASSOCIATED GUANYLATE KINASE, WW AND PDZ DOMAINS-CONTAINING, 2 | AR | 617609 | 27932480 | Steroid and immunosupression partially sensitive |
| MYH9 | MYOSIN, HEAVY CHAIN 9 | AD | - | 10973259 | Epstein syndrome, May-Hegglin anomaly, macrothrombocytopenia and granulocyte inclusions with or without nephritis or sensorineural hearing loss |
| MYO1E | MYOSIN IE | AR | 614131 | 21756023 | FSGS9. Child onset SRNS |
| NPHS1 | NEPHRIN | AR | 256300 | 9660941 | NPHS1, Congenital. Finish type. Large placenta |
| NPHS2 | PODOCIN | AR | 600995 | 10742096 | Develop ESRD in the first or second decades |
| NUP107 | NUCLEOPORIN, 107-KD | AR | 616730 | 26411495 | NPHS11. Child onset SRNS |
| NUP205 | NUCLEOPORIN, 205-KD | AR | 616893 | 26878725 | NPHS13. Early onset SRNS |
| NUP93 | NUCLEOPORIN, 93-KD | AR | 616892 | 26878725 | NPHS12. Child onset SRNS |
| OSGEP | O-SIALOGLYCOPROTEIN ENDOPEPTIDASE | AR | 617729 | 28805828 | Galloway-Mowat syndrome 3 |
| PAX2 | PAIRED BOX GENE 2 | AD | 616002 | 24676634 | FSGS7 or renal papillorenal syndrome |
| PDSS2 | PRENYL DIPHOSPHATE SYNTHASE, SUBUNIT 2 | AR | 614652 | 17186472 | CoQ10 deficiency and a defect in activity of mitochondrial complex II+III. Leigh syndrome |
| PLCE1 | PHOSPHOLIPASE C, EPSILON-1 | AR | 610725 | 17086182 | NPHS3. Infantile to child onset SRNS. One case had been reported as cyclophosphamide sensitive |
| PTPRO | PROTEIN-TYROSINE PHOSPHATASE, RECEPTOR-TYPE, O | AR | 614196 | 21722858 | NPHS6. Child onset SRNS. Partial response to immunosuppressants |
| SCARB2 | SCAVENGER RECEPTOR CLASS B, MEMBER 2 | AR | 254900 | 18424452 | Progressive myoclonic epilepsy |
| SGPL1 | SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE LYASE 1 | AR | 617575 | 28165343 | Hyperpigmentation, increased ACTH, hypoglycemia, and hypocalcemia with seizures, ichthyosis, primary hypothyroidism and developmental delay |
| SMARCAL1 | SWI/SNF-RELATED, MATRIX-ASSOCIATED, ACTIN-DEPENDENT REGULATOR OF CHROMATIN, SUBFAMILY A-LIKE PROTEIN 1 | AR | 242900 | 11799392 | Schimke immunoosseous dysplasia |
| TNS2 | TENSIN 2 | AR | - | 29773874 | Steroid and immunosupression sensitive |
| TP53RK | TP53-REGULATING KINASE | AR | 617730 | 28805828 | Galloway-Mowat syndrome 4 |
| TPRKB | TP53RK-BINDING PROTEIN | AR | 617731 | 28805828 | Galloway-Mowat syndrome 5 |
| TRPC6 | TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY C, MEMBER 6 | AD | 603965 | 15879175 | FSGS2. Both child and adult onset SRNS |
| TTC21B | TETRATRICOPEPTIDE REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 21B | AR | 613820 | 24876116 | Nephronophthisis 12 with FSGS |
| WDR4 | WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 4 | AR | 0 | 30079490 | Galloway-Mowat syndrome |
| WDR73 | WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 73 | AR | 251300 | 25466283 | Galloway-Mowat syndrome 1 |
| WT1 | WILMS TUMOR 1 | AD | 256370 | 1338906, 9398852 | Denys-Drash syndrome, Frasier syndrome, NPHS4, Wilms tumor, type 1 |
| XPO5 | EXPORTIN 5 | AR | - | 26878725 | Speech development delay. Partial response to cyclosporine |

AR : autosomal recessive, AD : autosomal dominant, XL : X-linked, NS : nephrotic syndrome, DMS : diffuse mesangial scleriosis

FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, SRNS : steroid-resistant nephrotic syndrome, SSNS : steroid-sensitive nephrotic syndrome

ESRD : end-stage renal disease

「Some patients with a genetic abnormality have responded to therapy, suggesting that the results of genetic analysis should not change treatment decisions.」と、遺伝子診断結果で治療方針を変更する必要はないと記載されている¹⁰⁾。しかしその後も、遺伝子異常を有するSRNS患者は治療抵抗性であるという大規模な研究結果が報告され⁵⁾、現在では、遺伝子異常が検出された場合、副作用の多い免疫抑制薬投与は終了しRAS系阻害薬の投与が推奨されている。一方でRho-like small GTPase関連の遺伝子異常でネフローゼ症候群を発症することが最近報告され、その一部はステロイド反応性であったとされている¹¹⁾。また、*EMP2* 遺伝子異常に伴うネフローゼ症候群においても一部ステロイド感受性と報告されており¹²⁾、また*PLCE1* 遺伝子異常によるSRNS患者も一部免疫抑制薬により寛解導入できたことが報告されている¹³⁾。

3. 遺伝子異常と移植後ネフローゼ症候群再発

SRNSにより末期腎不全に至った患者では、一般的に約30%の患者でネフローゼ症候群の移植後再発を認めるとされてきた。最近の大規模な報告において、1)免疫抑制薬に全く反応せず遺伝子異常が同定された群：移植後再発25例中0例(0%)、2)免疫抑制薬に全く反応せず遺伝子異常が同定されなかった群：移植後再発23例中11例(47.8%)、3)過去に免疫抑制薬に反応し寛解導入の既往あり群：移植後再発5例中4例(80%)と報告されており、遺伝子異常に伴うSRNS患者においては移植後再発をほとんど起こさないことが報告されている⁵⁾。同様の報告は他グループからもなされており、腎移植のリスクは低いことが知られている^{14,15)}。

4. 遺伝子異常と特異的治療法

コエンザイムQ10合成経路に関する遺伝子、*COQ2*、*COQ6*、*ADCK4*の異常によりSRNSを発症することが示され、その場合、コエンザイムQ10の投与により尿蛋白の減少を認めることが報告されている。そのため、これらの遺伝子に変異を有する患者の早期診断、早期治療開始の重要性が示されつつある^{16~19)}。

5. 遺伝子異常と腎予後

ACTN4、*TRPC6*、*INF2*、*ANLN*、*ARHGAP* 遺伝子などの異常では、SRNSを成人後に発症することがあることが知られている。また、同じ*WT1* 遺伝子の異常でもエクソン8または9にミスセンス変異を有する場合(Denys-Drash症候群)は1歳以下でSRNSを発症し10歳までに末期腎不全に至るのに対し、イントロン9のプライスサイトに変異を有する場合(Frasier症候群)は1歳以降に発症し10歳以降に

末期腎不全に至ることが知られている。このように、遺伝子の種類やその変異の種類と臨床像に相関を認めることがあり、腎予後の推測が可能となる場合がある。

6. 遺伝子異常と腎外合併症

一部の遺伝子異常に伴うSRNS患者では腎外合併症を伴うことが知られている。*WT1* 遺伝子異常による男性性分化異常、Wilms腫瘍、性腺腫瘍(Denys-Drash症候群、Frasier症候群)、*LAMB2* 遺伝子異常による精神運動発達遅滞および小瞳孔(Pierson症候群)、*INF2* 遺伝子異常によるCharcot-Marie-Tooth病、*LMX1B* 遺伝子異常に伴う爪や膝蓋骨の異常があげられる。遺伝子異常の同定により、既存の腎外症状の診断がつく場合や、将来の発症予測が可能となる場合もある。

おわりに

SRNSにおいては遺伝子診断を行うことにより、腎予後予測、腎外合併症の早期発見、治療方針の決定、移植後再発のリスクの推測および一部疾患における特異的治療法の選択など、多数のメリットがある。そのため、ステロイド抵抗性で免疫抑制薬にも抵抗性を示す症例においては早期に遺伝子診断を行うための継続的体制の整備が望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestila M, Jalanko H, Holmberg C, Tryggvason K. Nephric is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 7962-7967.
2. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephric--is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol Cell 1998; 1: 575-582.
3. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet 2000; 24: 349-354.
4. Huber TB, Simons M, Hartleben B, Sernetz L, Schmidts M, Gundlach E, Saleem MA, Walz G, Benzing T. Molecular basis of the functional podocin-nephric complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephric targeting to lipid raft microdomains. Hum Mol Genet 2003; 12: 3397-3405.

5. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 937-947.
6. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Group SS, Hildebrandt F. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1279-1289.
7. Warejko JK, Tan W, Daga A, Schapiro D, Lawson JA, Shril S, Lovric S, Ashraf S, Rao J, Hermle T, Jobst-Schwan T, Widmeier E, Majmundar AJ, Schneider R, Gee HY, Schmidt JM, Vivante A, van der Ven AT, Ityel H, Chen J, Sadowski CE, Kohl S, Pabst WL, Nakayama M, Somers MJG, Rodig NM, Daouk G, Baum M, Stein DR, Ferguson MA, Traum AZ, Soliman NA, Kari JA, El Desoky S, Fathy H, Zenker M, Bakkaloglu SA, Muller D, Noyan A, Ozaltin F, Cadnapaphornchai MA, Hashmi S, Hopcian J, Kopp JB, Benador N, Bockenhauer D, Bogdanovic R, Stajic N, Chernin G, Ettenger R, Fehrenbach H, Kemper M, Munarriz RL, Podracka L, Buscher R, Serdaroglu E, Tasic V, Mane S, Lifton RP, Braun DA, Hildebrandt F. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 ; 13 : 53-62.
8. Dorval G, Gribouval O, Martinez-Barquero V, Machuca E, Tete MJ, Baudouin V, Benoit S, Chabchoub I, Champion G, Chauveau D, Chehade H, Chouchane C, Cloarec S, Cochat P, Dahan K, Dantal J, Delmas Y, Deschenes G, Dolhem P, Durand D, Ekinci Z, El Karoui K, Fischbach M, Grunfeld JP, Guignonis V, Hachicha M, Hogan J, Hourmant M, Hummel A, Kamar N, Krummel T, Lacombe D, Llanas B, Mesnard L, Mohsin N, Niaudet P, Nivet H, Parvex P, Pietrement C, de Pontual L, Noble CP, Ribes D, Ronco P, Rondeau E, Sallee M, Tsimaratos M, Ulinski T, Salmon R, Antignac C, Boyer O. Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018 ; 33 : 473-483.
9. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB. Targeted next-generation sequencing in Brazilian children with nephrotic syndrome submitted to renal transplant. *Transplantation* 2017 ; 101 : 2905-2912.
10. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis : reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 840-856.
11. Ashraf S, Kudo H, Rao J, Kikuchi A, Widmeier E, Lawson JA, Tan W, Hermle T, Warejko JK, Shril S, Airik M, Jobst-Schwan T, Lovric S, Braun DA, Gee HY, Schapiro D, Majmundar AJ, Sadowski CE, Pabst WL, Daga A, van der Ven AT, Schmidt JM, Low BC, Gupta AB, Tripathi BK, Wong J, Campbell K, Metcalfe K, Schanze D, Niihori T, Kaito H, Nozu K, Tsukaguchi H, Tanaka R, Hamahira K, Kobayashi Y, Takizawa T, Funayama R, Nakayama K, Aoki Y, Kumagai N, Iijima K, Fehrenbach H, Kari JA, El Desoky S, Jalalah S, Bogdanovic R, Stajic N, Zappel H, Rakhmetova A, Wassmer SR, Jungraithmayr T, Strehlau J, Kumar AS, Bagga A, Soliman NA, Mane SM, Kaufman L, Lowy DR, Jairajpuri MA, Lifton RP, Pei Y, Zenker M, Kure S, Hildebrandt F. Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1960.
12. Gee HY, Ashraf S, Wan X, Vega-Warner V, Esteve-Rudd J, Lovric S, Fang H, Hurd TW, Sadowski CE, Allen SJ, Otto EA, Korkmaz E, Washburn J, Levy S, Williams DS, Bakkaloglu SA, Zolotnitskaya A, Ozaltin F, Zhou W, Hildebrandt F. Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2014 ; 94 : 884-890.
13. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soylu A, Muller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'Toole J F, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nurnberg P, Hildebrandt F. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1397-1405.
14. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F, PodoNet C. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children : the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 592-600.
15. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, Chernin G, Cortina G, Fargue S, Grimm P, Knueppel T, Kowarsch A, Neuhaus T, Pagel P, Pfeiffer KP, Schafer F, Schonermarck U, Seeman T, Toenshoff B, Weber S, Winn MP, Zschocke J, Zimmerhackl LB. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 579-585.
16. Ashraf S, Gee HY, Woerner S, Xie LX, Vega-Warner V, Lovric S, Fang H, Song X, Cattran DC, Avila-Casado C, Paterson AD, Nitschke P, Bole-Feysot C, Cochat P, Esteve-Rudd J, Haberberger B, Allen SJ, Zhou W, Airik R, Otto EA, Barua M, Al-Hamed MH, Kari JA, Evans J, Bierzynska A, Saleem MA, Bockenhauer D, Kleta R, El Desoky S, Hacıhamdioglu DO, Gok F, Washburn J, Wiggins RC, Choi M, Lifton RP, Levy S, Han Z,

- Salviati L, Prokisch H, Williams DS, Pollak M, Clarke CF, Pei Y, Antignac C, Hildebrandt F. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 5179-5189.
17. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 1369-1375.
18. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, Xie LX, Salviati L, Hurd TW, Vega-Warner V, Killen PD, Raphael Y, Ashraf S, Ovunc B, Schoeb DS, McLaughlin HM, Airik R, Vlangos CN, Gbadegesin R, Hinkes B, Saisawat P, Trevisson E, Doimo M, Casarin A, Pertegato V, Giorgi G, Prokisch H, Rotig A, Nurnberg G, Becker C, Wang S, Ozaltin F, Topaloglu R, Bakkaloglu A, Bakkaloglu SA, Muller D, Beisert A, Mir S, Berdeli A, Varpizen S, Zenker M, Matejas V, Santos-Ocana C, Navas P, Kusakabe T, Kispert A, Akman S, Soliman NA, Krick S, Mundel P, Reiser J, Nurnberg P, Clarke CF, Wiggins RC, Faul C, Hildebrandt F. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 2013-2024.
19. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C. COQ2 nephropathy : a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2018 ; 33 : 1257-1261.
20. Lipska BS, Ranchin B, Iatropoulos P, Gellermann J, Melk A, Ozaltin F, Caridi G, Seeman T, Tory K, Jankauskiene A, Zurowska A, Szczepanska M, Wasilewska A, Harambat J, Trautmann A, Peco-Antic A, Borzecka H, Moczulska A, Saeed B, Bogdanovic R, Kalyoncu M, Simkova E, Erdogan O, Vrljicak K, Teixeira A, Azocar M, Schaefer F, PodoNet C. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 1169-1178.
21. Ezaki J, Hashimoto K, Asano T, Kanda S, Akioka Y, Hattori M, Yamamoto T, Shibata N. Gonadal tumor in Frasier syndrome : a review and classification. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015 ; 8 : 271-276.