

Variantes de risco APOL1 e doença renal: o que sabemos até agora

APOL1 risk variants and kidney disease: what we know so far

Autores

Tobias August Siemens¹ 

Miguel Carlos Riella²

Thyago Proença de Moraes³

Cristian Vidal Riella⁴

¹ Hospital Universitário Cajuru, Curitiba, PR, Brasil

² Fundação Pró-Renal, Curitiba, PR, Brasil

³ Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Departamento de Medicina, Curitiba, PR, Brasil

⁴ Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, United States

RESUMO

Existem importantes diferenças na doença renal crônica entre caucasianos e afrodescendentes. Foi amplamente aceito que isso ocorreu devido a fatores socioeconômicos, mas estudos recentes mostraram que as variantes gênicas da apolipoproteína L-1 (APOL1) estão fortemente associadas à glomeruloesclerose segmentar e focal, nefropatia associada ao HIV, nefroesclerose hipertensiva e nefrite lúpica na população afrodescendente. Essas variantes chegaram à América do Sul através do tráfico intercontinental de escravos, e proporcionaram uma vantagem evolutiva aos portadores, protegendo contra formas de tripanossomíase, mas à custa de um maior risco de doença renal. O efeito das variantes não parece estar relacionado à sua concentração sérica, mas sim à sua ação local sobre os podócitos. Variantes de risco também são importantes no transplante renal, já que enxertos de doadores com variantes de risco apresentam pior sobrevida.

Palavras-chave: Genética; Apolipoproteína L1; Rim; Glomeruloesclerose Segmentar e Focal; Nefropatia Associada a AIDS; Nefroesclerose; Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

There are striking differences in chronic kidney disease between Caucasians and African descendants. It was widely accepted that this occurred due to socioeconomic factors, but recent studies show that apolipoprotein L-1 (APOL1) gene variants are strongly associated with focal segmental glomerulosclerosis, HIV-associated nephropathy, hypertensive nephrosclerosis, and lupus nephritis in the African American population. These variants made their way to South America through intercontinental slave traffic and conferred an evolutionary advantage to the carriers by protecting against forms of trypanosomiasis, but at the expense of an increased risk of kidney disease. The effect of the variants does not seem to be related to their serum concentration, but rather to local action on the podocytes. Risk variants are also important in renal transplantation, since grafts from donors with risk variants present worse survival.

Keywords: Genetics; Apolipoprotein L1; Kidney; Glomerulosclerosis, Focal Segmental; AIDS-Associated Nephropathy; Nephrosclerosis; Renal Insufficiency, Chronic.

DIFERENÇAS ÉTNICAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), a doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde global. A mortalidade por DRC quase duplicou entre 1990 e 2010 e, no final de 2013, mais de três milhões de pessoas estavam submetidas a terapia renal substitutiva (TRS) em todo o mundo, dois milhões e meio em hemodiálise ou diálise peritoneal, e perto de 700.000 receberam transplante

renal. Prevê-se que estes números continuem a aumentar à medida que a prevalência mundial da DRC aumenta a uma taxa de 6% ao ano.¹

Existem diferenças marcantes na incidência de DRC quando estratificamos por etnia. Afrodescendentes (AD) têm quatro vezes maior incidência de DRC do que os caucasianos.^{1,2} Além disso, AD manifestam um curso mais progressivo da doença.³ Essa maior incidência de DRC em AD foi observada pela primeira vez há

Data de submissão: 21/12/2017.

Data de aprovação: 19/04/2018.

Correspondência para:

Tobias August Siemens

E-mail: tobiasiemens@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2017-0033



trinta anos^{4,5} e em 2004, a incidência de DRC em AD foi de 1000 por milhão de pessoas nos Estados Unidos (US), comparada a apenas 260 por milhão de pessoas entre a população caucasiana.⁴ Várias hipóteses surgiram para tentar explicar essa disparidade. Uma hipótese foi a maior proporção de AD vivendo em nível socioeconômico mais baixo, com pouco acesso a cuidados de saúde. Isso levaria ao diagnóstico e tratamento tardio de doenças como diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão (HAS), duas das principais causas de DRC.⁶ Também foi levantado a hipótese de que as diferenças étnicas eram justificadas pela falta de alimentos saudáveis acessíveis ou exposição a fatores tóxicos ambientais.⁴ Brenner, em 1988, propôs que AD apresentassem menos glomérulos ao nascer, o que aumentaria a suscetibilidade à DRC na idade adulta.⁷ Além disso, ele propôs que esse mecanismo poderia explicar o aumento da prevalência de nefropatia diabética nessa população. No entanto, outros estudos não confirmaram tal hipótese.⁸

Este artigo de revisão aborda outra hipótese para essa disparidade racial, que vem ganhando força nos últimos anos na comunidade científica: as mutações no gene APOL1, que estariam relacionadas à maior prevalência de certas nefropatias em afrodescendentes. Esse estudo também analisa como essas mutações foram descobertas e quais são suas possíveis origens, estudos de prevalência sobre o assunto, as teorias que explicam a toxicidade da mutação e seus efeitos nos podócitos e, finalmente, a relação entre mutações APOL1 e risco cardiovascular, bem como suas implicações no transplante.

DESCOBERTA DOS POLIMORFISMOS APOL1 E ASSOCIAÇÃO COM DRC

O desenvolvimento do Sequenciamento de Próxima Geração levou a um sequenciamento mais rápido e mais barato do DNA, o que por sua vez catalisou um salto no campo da pesquisa genética. A nova tecnologia permitiu a realização de estudos em larga escala com foco em polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e sua associação com a doença. Utilizou mapeamento por técnica de desequilíbrio de ligação mista (MALD)/mapeamento de mistura de genoma para quantificar a porcentagem de ancestral de cada locus de um gene.⁹ Em seguida, regiões genômicas foram identificadas, onde pacientes com DRC tinham ascendência africana aumentada, em comparação

com controles saudáveis.¹⁰ A análise levou a uma região específica no cromossomo 22q12 com mais de 21 genes, incluindo o gene MYH9. Este gene codifica uma proteína expressa em podócitos, que é essencial para o bom funcionamento do seu citoesqueleto e adesão intercelular. Essa plausibilidade fisiológica levou pesquisas a sugerir que o gene MYH9 seria o culpado pelo aumento da suscetibilidade de AD à nefropatia não-diabética e à glomeruloesclerose segmentar focal (GESF).^{11,12}

Apesar do esforço substancial da comunidade científica, incluindo genotipagem detalhada e sequenciamento do gene MYH9, não foi encontrada mutação relacionada a um efeito deletério na função renal.¹ O foco então mudou para os genes vizinhos ao cromossomo 22. Genovese et al. compararam 205 pacientes com GESF, comprovada por biópsia com 180 AD sem doença renal, e reanalisaram a região do cromossomo 22q12, usando dados do Projeto Internacional HapMap e do Projeto Genoma 1000.^{13,14} A aproximadamente vinte quilobases de distância do gene MYH9, o gene APOL1 foi localizado, com a presença de mutações com forte poder estatístico associado à DRC em AD¹⁵. Um total de 7.479 mudanças em SNPs foram encontradas, três delas estatisticamente relacionadas ao aumento do risco de DRC em AD. Dois deles (rs73885319 e rs60910145) estão situados no último exon do gene APOL1 (exon sete) e representam o resultado de duas substituições de aminoácidos, serina para glicina e isoleucina para metionina, nas posições 342 e 384, respectivamente. Estas duas mutações são agora referidas como alelo G1, porque estão em completo desequilíbrio de ligação ($r^2 = 1,0$) entre si (isto é, estão sempre presentes em conjunto dentro de um alelo). A terceira mutação encontrada (rs71785313), também no exon 7 do gene APOL1, a apenas doze pares de bases do local de mutação G116, é uma deleção de dois aminoácidos (posições de aminoácido asparagina e tirosina 388 e 389) e é chamada Alelo G2. As duas mutações estão em perfeito desequilíbrio de ligação negativa (isto é, elas nunca ocorrem no mesmo alelo).¹⁷ Duas conclusões podem ser tiradas das características descritas: (a) os alelos G1 e G2 apareceram independentemente na natureza; (b) os dois alelos nunca sofreram recombinação genética (uma vez que estão em perfeito desequilíbrio de ligação negativo). Portanto, não há haplótipos contendo G1 e G2 simultaneamente.

A presença de variantes do gene APOL1 é possível nas formas homozigótica (G1/G1 ou G2/G2), heterozigótica composta (G1/G2) ou heterozigótica (G1/G0 ou G2/G0). Os pacientes apresentam um risco aumentado de nefropatia somente em genótipos homozigóticos e heterozigóticos compostos (presença de dois alelos de risco); portanto, essas formas foram denominadas variante de alto risco (VAR = variante de alto risco). A forma heterozigótica, com a presença de apenas um alelo de risco, foi denominada variante de baixo risco, uma vez que não aumentou o risco de doença renal nos pacientes.

Vários estudos subsequentes confirmaram esses achados (Tabela 1). AD portadores VAR tiveram risco aproximadamente três vezes maior de desenvolver nefrite lúpica, risco sete vezes maior de desenvolver nefrosclerose hipertensiva, risco 17 vezes maior de desenvolver GESF primária, risco 29 vezes maior de desenvolver nefropatia associada ao HIV (HIVAN) quando comparado a controles

não-AD^{17,18} e associação entre o VAR e o aumento do risco de nefropatia falciforme¹⁹. Além disso, a presença do VAR acelerou a progressão da DRC nos casos de GESF e nefrosclerose hipertensiva, apesar da terapia imunossupressora e controle da pressão arterial, respectivamente, resultando em início mais precoce da hemodiálise.²⁰ Além disso, um estudo com negros na África do Sul mostrou que a presença de VAR foi associada a um risco 89 vezes maior para o desenvolvimento de HIVAN.²¹ Pode-se notar que as nefropatias associadas com variantes genéticas de APOL1 são geralmente doenças sem o envolvimento de órgãos extrarrenais, o que sugere ausência de efeitos sistêmicos, como será discutido mais tarde nesta revisão.²² Essa variável de risco em diferentes etiologias de doenças renais associadas ao VAR sugere que sua presença isolada não é suficiente para induzir a lesão renal, mas provavelmente requer outro fator ou um “segundo ataque” para induzir a doença renal. Apesar dessas diferentes doenças

TABELA 1 LISTA DE ESTUDOS SOBRE ODDS RATIO DA APOL1

Estudo	Ano	Autor	População	OR
Caso-controle	2010	Genovese(87)	FSGS1 (USA)	10.5
Caso-controle	2010	Genovese(87)	ESRD-HTN (USA)	7.3
Caso-controle	2010	Tzur(15)	ESRD-HTN2	4.9
Caso-controle	2011	Kopp(17)	HIVAN1 (USA)	29.2
Caso-controle	2011	Kopp(17)	FSGS 1 (USA)	16.9
Caso-controle	2011	Papeta(88)	FSGS 1 (USA)	3
Caso-controle	2011	Papeta(88)	HIVAN1 (USA)	3
Populacional	2011	Friedman(29)	Dallas Heart Study Malb3 (USA)	3
Populacional	2011	Friedman(29)	Dallas Heart Study CKD1 (USA)	4
Caso-controle	2012	Fine(89)	HIV1 (USA)	3
Coorte DRCT	2012	Lipkowitz(90)	AASK CKD1 (USA)	4
Coorte DRCT	2012	Lipkowitz(90)	AASK proteinuria1 (USA)	6
Coorte DRCT	2012	Lipkowitz(90)	AASK1 (USA)	3
Caso-controle	2013	Uiasi(91)	CKD1 (Nigéria)	6
Coorte DRCT	2013	Parsa(26)	AASK progression ESRD1 (USA)	2
Coorte DRCT	2013	Parsa(26)	CRIC progression CKD4 (USA)	3
Populacional	2013	Foster(92)	ARIC – CKD5 (USA)	2
Populacional	2013	Foster(92)	ARIC – ESRD1 (USA)	3

1 = Somente afrodescendentes com DRC

2 = Afrodescendentes e hispânicos com DRT

3 = população em geral

4 = população em geral com DRC

5 = Afrodescendentes em geral

serem classificadas de acordo com os achados da patologia glomerular, eles têm importantes alterações intersticiais e vasculares que podem ser associadas às variantes da APOL1.²⁴

Mais recentemente, Hoy e colaboradores²⁰ examinaram seções de microscopia de rins saudáveis de AD e descreveram os fenótipos de acordo com seu perfil de APOL1. O estudo mostrou que indivíduos com VAR perdem glomérulos desde as primeiras décadas de vida, enquanto a população geral saudável começa a perder glomérulos a partir dos cinquenta anos. Essas diferenças persistiram após o ajuste para variáveis como a hipertensão, que está presente em maior incidência nos portadores do VAR. A perda de glomérulos no grupo VAR atingiu 350.000 néfrons nos primeiros 38 anos, um número significativo, considerando que um rim normal contém cerca de 900.000 néfrons. Além da redução no número total de glomérulos, houve um aumento no volume dos glomérulos. Isso pode ser explicado por uma hipertrofia compensatória, resultante da relação inversa entre o número e o volume de glomérulos.²⁰

O declínio precoce da função renal parece ocorrer de maneira semelhante na nefropatia diabética, com manifestação de albuminúria, seguida por rápida deterioração da função renal.²⁵ Isso sugere que a presença de proteinúria pode ser um indicador de triagem para a presença de VAR, já que na ausência de proteinúria, a possibilidade de deterioração da função renal é considerada pequena. Isso seria interessante do ponto de vista econômico, já que o teste para detecção de variantes ainda é oneroso. Em contraste, outro estudo mostrou que mesmo em pacientes sem proteinúria, a presença de VAR seria um fator de risco para a progressão da DRC.²⁶ Analisando os participantes AD do estudo NEPTUNE (Rede de Estudo da Síndrome Nefrótica), observou-se que independentemente das lesões causadas pela doença renal (GESF, nefropatia membranosa), aqueles com o VAR tiveram redução nas taxas de filtração glomerular e redução na possibilidade de remissão completa com o tratamento, mesmo após a correção para múltiplas variáveis. Isso significa que, embora o VAR não aumente a ocorrência de determinadas doenças, sua presença dita um pior prognóstico.²⁷ A associação entre formas não-diabéticas de DRC e a presença de APOL1 VAR é tão significativa que uma reclassificação das causas de DRC já foi proposta, a fim de agrupar as diversas doenças renais associadas às variantes da APOL1.²⁸

Em relação à nefropatia diabética, a causa mais comum da DRC, estudos mostram pouca ou nenhuma associação entre a presença do VAR e seu desenvolvimento.²⁹ No entanto, uma vez estabelecida a nefropatia diabética progride mais rapidamente em pacientes com o VAR.²⁶ Mas isso também foi observado em AD sem o VAR. Portanto, a diferença na progressão da nefropatia diabética entre grupos étnicos pode ocorrer, em parte, devido a fatores de risco tradicionais e diferenças socioeconômicas²⁶, além de fatores de risco e fatores genéticos ainda não descobertos.

ORIGEM DAS MUTAÇÕES

A população europeia distanciou-se da população africana há aproximadamente 40 mil anos, e desde então surgiram várias diferenças nas variantes genéticas. Essas diferenças são explicadas pelas forças de seleção genética que ocorreram ao longo dos milênios.³⁰ Estima-se que as variantes G1 e G2 tenham surgido há cerca de 10 mil anos, logo após a separação das cepas europeia e africana.³¹ As variantes originadas no África Subsaariana foram trazidas para os continentes americanos através do tráfico de escravos. Estima-se que entre os séculos XVI e XIX, cerca de doze milhões de escravos africanos foram trazidos para as Américas, principalmente da costa oeste subsaariana e sudeste da África, regiões com alta prevalência da APOL1 VAR.^{16,32} Uma vez que a ausência de um não descarta o outro, é importante fazer a genotipagem para as duas variantes.¹⁶ A variante G2 parece ser a mais antiga, e é amplamente encontrada na África Subsaariana. Sua prevalência na região é em torno de 10%¹⁶, enquanto a variante G1 parece ter sido submetida a uma seleção mais recente, com prevalência menos uniforme.

ESTUDOS DE PREVALÊNCIA

A prevalência do VAR varia muito entre os países (Tabela 2, Figura 1). Nos países da África Ocidental, como a Nigéria, onde as mutações se originaram, a prevalência de pelo menos um alelo variante chega a 45%, enquanto que em um grupo de sul-africanos com HIV, esse número chega a impressionantes 79%. Os Estados Unidos, um dos países de destino do tráfico de escravos intercontinental, também têm uma alta prevalência do VAR. Estudos mostraram que o alelo G1 é encontrado em 20 a 22% dessa população e o alelo G2 em 13 a 15%; enquanto 10 a 15% possuem

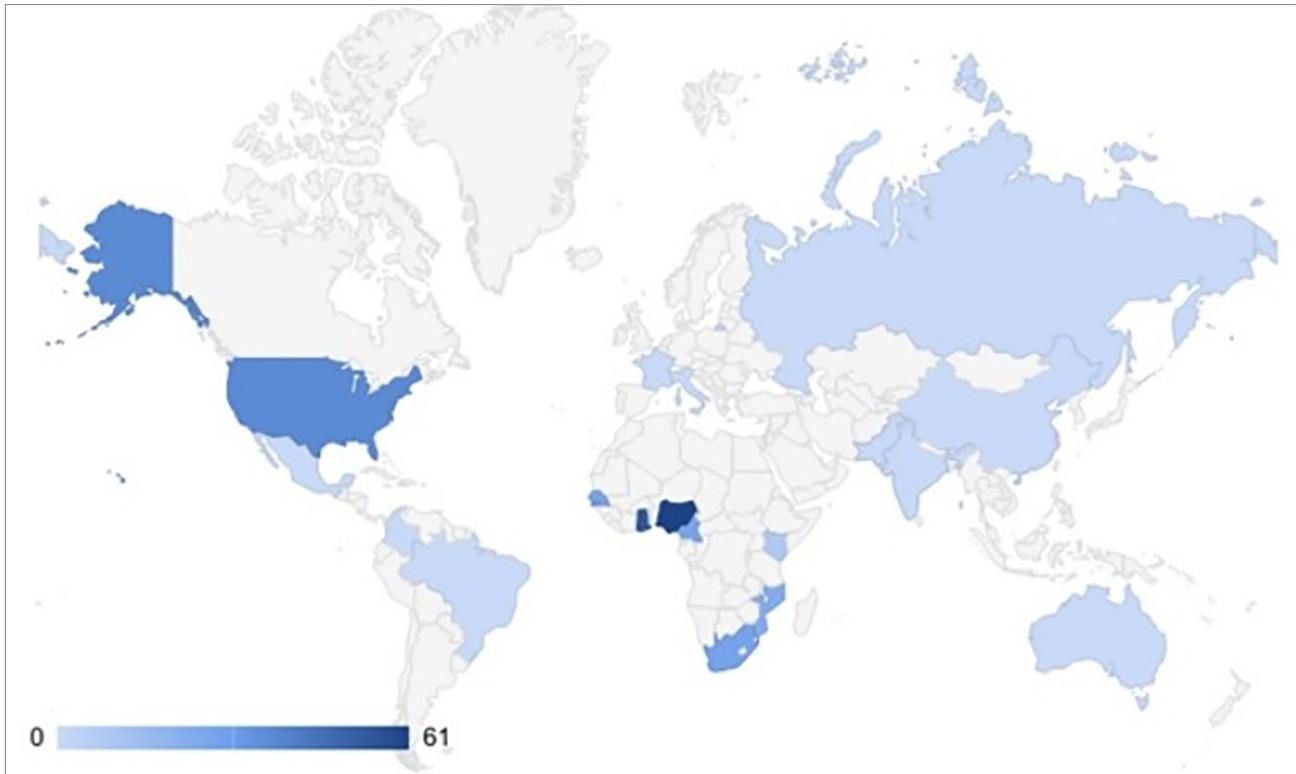
TABELA 2 PREVALÊNCIA MUNDIAL DE VARIANTES DE RISCO¹

País	Prevalência (%)	País	Prevalência (%)
Nigéria	61	França	0
Gana	54	Colômbia	0
EUA	37	México	0
África do Sul	28	Paquistão	0
Senegal	27	Austrália	0
Camarões	27	Índia	0
Moçambique	23	China	0
Congo	16	Itália	0
República do Centro da África	15	Inglaterra	0
Quênia	9	Rússia	0
Brasil	0	Israel	0

1 = pelo menos um alelo de risco

Fonte: J Am Soc Nephrol 2011;22(11):2129-37; Kidney Int 2016;90(4):906-7; Kidney Int 2017;91(4):990.

Figura 1. Prevalência mundial das variantes de risco (pelo menos um alelo).



dois alelos. Outros países, como Austrália³³ e Índia³⁴, por outro lado, têm estudos mostrando a ausência do VAR em suas populações.

Até onde sabemos, no Brasil, apenas dois estudos foram publicados sobre o assunto. No primeiro, usando dados do International HapMap Project, Kopp et al. analisaram 49 indivíduos de 2 tribos indígenas (Karitiana e Surui) e não encontraram mutação em

nenhum dos participantes.¹⁷ No segundo, Colares et al. analisaram 196 pacientes com nefrite lúpica (uma condição sabidamente associada ao VAR), investigando se certos polimorfismos genéticos têm uma associação estatisticamente significativa com a doença. Eles encontraram, no entanto, nenhuma relação com os alelos de risco G1 e G2, talvez porque menos da metade dos participantes fossem

afro-descendentes.³⁵ Nosso grupo tem um estudo de prevalência do VAR em andamento em uma amostra de afrodescendentes em hemodiálise crônica no Brasil.

Alguns autores sugerem que existem diferenças genéticas entre as populações afrodescendentes americana e brasileira, uma vez que a primeira seria muito mais homogênea, com até 80% do genoma originado na África Ocidental.⁹³ Estudos genéticos mostraram uma forte presença de variantes genéticas somente nas regiões da África subsaariana, principalmente na costa oeste (e não no norte, sul e leste). Analisando relatos históricos, pode ser visto que a maioria dos escravos trazidos para os EUA veio do Senegal, Gâmbia, Nigéria e Camarões⁹⁴, ao largo da costa subsaariana da África Ocidental. Isso aumentaria a chance de encontrar indivíduos homo ou heterozigotos para as mutações em estudo. O Brasil, por outro lado, seria uma origem geográfica distinta do fluxo migratório de escravos, o que reduziria a possibilidade de encontrar indivíduos com a mutação nessa população. Estudos sobre a ancestralidade de afrodescendentes no Brasil, no entanto, determinaram recentemente que a maior carga genética dessa população veio dos Camarões, Gana e Senegal, também regiões com alta prevalência de variantes⁹⁵. Ou seja, a teoria de que outros subgrupos de afrodescendentes teriam chegado ao Brasil não se sustenta, uma vez que ambos os países receberam escravos dos mesmos lugares de origem, justamente áreas de alta prevalência de variantes de risco. O que aconteceu no Brasil foi uma maior miscigenação entre os afrodescendentes com índios e brancos, (ao contrário dos EUA, onde a segregação racial sempre foi muito forte), contribuindo para uma maior variedade genética nessa população.

FISIOLOGIA

A pressão seletiva sofrida pelas variantes provavelmente ocorreu devido a um efeito protetor contra uma subespécie de *Trypanosoma brucei*.¹³ Esse parasita causa tripanossomíase, uma doença endêmica na África, também conhecida como doença do sono.¹⁷ Para entender melhor esse mecanismo, devemos lembrar que o G1 e G2 são variações genéticas em um gene chamado APOL1 (sendo G0 a variante do tipo selvagem), presente apenas em humanos e em certos primatas. O gene APOL1 é um membro de uma família de seis genes (APOL1, APOL2, APOL3, APOL4, APOL5 e APOL6), agrupados

no cromossomo 22.³⁶ O gene APOL1 codifica uma proteína chamada apolipoproteína L1 (apol1), que está presente na circulação em uma concentração de aproximadamente 0,3 mg/dl.³⁶ A partícula apol1 circula em uma lipoproteína de alta densidade (HDL) especializada, juntamente com a proteína relacionada à haptoglobina, que atua como um receptor para a entrada no tripanossomo. Atua suprimindo a replicação e disseminação do parasita no corpo, evitando assim a tripanossomíase crônica.^{37,38} Assim, os humanos adquiriram imunidade específica contra o *Trypanosoma brucei brucei* através desta proteína. A partícula de apol1-HDL também circula conectada à molécula de IgM.²³

A expressão proteica da apol1 ocorre em órgãos como fígado, pâncreas e rim, bem como em vários tipos de células, como fagócitos mononucleares, células da placenta, neurônios no córtex pré-frontal e células endoteliais.^{36,39} No rim, a apol1 foi encontrada expressa em células endoteliais, no epitélio do túbulo contornado proximal, podócitos, artérias renais e arteríolas renais.⁴⁰ Este achado pode explicar o padrão de glomeruloesclerose acrescido de um componente de envolvimento vascular e fibrose intersticial.⁴¹ Foi observado em biópsias que, além das fibroses vascular e intersticial, pacientes com VAR têm significativamente mais atrofia tubular.²⁷ Em contraste, em experimentos com cultura de tecidos, podócitos expressando apol1 não mostram sinais de toxicidade.⁴¹

Os tripanossomas são parasitas protozoários flagelados que se replicam na corrente sanguínea de várias espécies de mamíferos, após a inoculação por meio de uma picada de mosquito infectada da espécie *Glossina* (também conhecida como mosca tsé-tsé). Existem três espécies principais de *Trypanosoma*: *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Trypanosoma brucei gambiense*. O *Trypanosoma brucei brucei* é incapaz de infectar humanos por causa do efeito tripanolítico da apol1 (tipo selvagem), presente no sangue humano. A Apol1 atua formando um poro aniônico na membrana lipossômica do parasita, o aumento da permeabilidade aniônica resulta em inchaço celular, seguido de morte.⁴² O efeito protetor por Apol1 também é encontrado em outros primatas, como gorilas e babuínos. A ação tripanolítica de apol1 já era conhecida antes da descoberta do VAR e tem sido amplamente estudada.

O *Trypanosoma rhodesiense* ocorre na África oriental e é responsável pela forma aguda da doença. Por outro lado, o *Trypanosoma gambiense* ocorre na África ocidental e central, causando a forma crônica da doença, que é a mais comum e pode ser fatal.^{16,43,44} O *Trypanosoma rhodesiense* desenvolveu um mecanismo para escapar da morte celular causada pelo fator tripanolítico, assim recuperando a capacidade de infectar humanos e primatas e consequentemente causar a doença do sono.⁴⁵ Esse mecanismo envolve a expressão de um fator chamado proteína associada à resistência sérica (SRA), que se liga à porção C-terminal da Apol1 (região gênica onde Mutações G1 e G2 estão localizadas), neutralizando a ação tripanolítica da Apol1.⁴⁶ A estrutura da Apol1 é composta de cinco regiões: secretora (que permite a expressão da proteína sérica), formação de poros, endereçamento de membrana, região de zíper de leucina e a região que interage com a SRA no terminal C. As três regiões responsáveis pela atividade tripanolítica são a formação de poros, o endereçamento de membrana (sensível ao pH) e a região que interage com a SRA.¹⁶

As variantes de risco estão localizadas na porção C-terminal e as alterações de aminoácidos resultantes impedem que a SRA se ligue e neutralize a ação do fator tripanolítico.⁴⁶ Ao neutralizar a SRA, a apol1 pode novamente exercer sua função tripanolítica, que é uma vantagem evolutiva significativa em regiões endêmicas da tripanossomíase e, portanto, podem explicar a alta prevalência de mutações G1 e G2 nessas regiões da África.¹³ A variante G2 é mais potente contra *Trypanosoma rhodesiense* e mais antiga que a variante G1.¹⁶ A alta prevalência de variantes da APOL1 que são resistentes para SRA na África Ocidental, e, portanto, pode matar *Trypanosoma rhodesiense*, e a virtual ausência de variantes na África Oriental, onde *Trypanosoma rhodesiense* é difundida, nos permite concluir que *Trypanosoma rhodesiense* foi erradicado em regiões onde as variantes estão presentes, já que evitam a conexão da SRA a apol1.⁴⁷ A eliminação de *Trypanosoma rhodesiense* na África Ocidental provavelmente deixou espaço para a expansão de outra espécie, o *Trypanosoma gambiense*, que resiste à apol1 por um mecanismo diferente e, portanto, é imune ao efeito das variantes G1 e G2. Como as variantes surgiram há cerca de 10.000 anos, um tempo relativamente curto quando se trata da frequência de alelos em populações, é

possível que sua disseminação para a África Oriental ainda não esteja completa.⁴⁷ Em suma, a raça evolutiva do hospedeiro (humano) versus o patógeno (*Trypanosoma*) resultou na ocorrência das mutações G1 e G2, que proporcionaram vantagem evolutiva aos seus portadores. A vantagem, no entanto, teve um custo; isso resultou em um risco aumentado de desenvolver DRC, como discutido abaixo.

TOXICIDADE APOL1

A função imunológica das variantes de risco ocorre de forma dominante, i.e., a presença de apenas um alelo (forma heterozigótica, G0/G1 ou G0/G2) suficiente para conferir proteção contra o *Trypanosoma rhodesiense*. Quanto ao desenvolvimento da DRC, é necessário a presença de dois alelos na forma homozigótica (G1/G1 ou G2/G2) ou heterozigótica composta (G1/G2).²³ Isso é análogo à correlação entre anemia falciforme e proteção contra a malária, outra doença endêmica africana: enquanto heterozigotos e homozigotos para a mutação na hemoglobina são protegidos contra a malária, apenas os homozigotos desenvolvem anemia falciforme.⁴⁸

Este padrão recessivo permite duas possíveis conclusões: a presença de G0 protege contra DRC (por perda de função da proteína com a mutação) ou variantes G1 e G2 causam DRC (ganho de função).⁴⁹ Contra a teoria de proteção fornecida pela variante selvagem (G0) é o fato de o gene APOL1 não parecer essencial para o funcionamento do rim, uma vez que um genótipo homozigoto humano nulo para esse gene foi identificado, e aparentemente mantém a função renal normal após vários anos de acompanhamento.⁵⁰ Além disso, o gene APOL1 não está presente em todas as espécies de mamíferos, apenas em certos primatas. Mesmo o primata com o maior grau de similaridade genética com a espécie humana, o chimpanzé, não possui um alelo APOL1 funcional³⁶, sugerindo que esse gene não é essencial em mamíferos.⁵¹ A segunda hipótese, ganho de função, é agora a mais aceita porque há evidências crescentes de efeitos citotóxicos do VAR em vários modelos pesquisados.²³ Entender a ação das variantes da APOL1 é dificultado pela ausência desse gene em espécies animais estabelecidas usadas para modelos de doença renal (isto é, modelos de camundongos) e pelo fato de que o apol1 é tóxico em células em cultura (ou seja, células HEK293), quando presente em concentrações suprafisiológicas, por viabilidade celular diminuída.^{52,53}

O desenvolvimento de formas graves de DRC na vida adulta não parece ter sido um fator suficientemente forte para conter a pressão seletiva de resistência à doença do sono. Isso é provavelmente explicado pelo fato de a DRC se manifestar em idade mais avançada, quando o período reprodutivo do indivíduo já passou, não exercendo qualquer desvantagem significativa na seleção natural.⁴⁷ Ambas as variantes têm uma combinação incomum de alta prevalência e forte efeito, resultante de pressão relacionada à imunidade inata.⁵⁴ As variantes da APOL1 são um exemplo incomum, onde a mutação em um único gene está associada ao aumento do risco de uma doença complexa.²⁴

“SEGUNDO HIT”, OUTRO FATOR NECESSÁRIO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DRC

A maioria dos indivíduos com VAR não desenvolve doença renal sem a presença de um fator de estresse adicional ou “segundo hit”. As variantes são, portanto, necessárias, mas insuficientes para desencadear doenças renais por si mesmas. A razão para essa penetrância incompleta ainda não é conhecida e atualmente não é possível prever quais portadores do VAR desenvolverão DRC. Parece haver uma conexão entre o estímulo da imunidade inata causada por infecções e a expressão de *apol1* em podócitos.⁵¹ Doenças crônicas que causam um estado inflamatório persistente e subsequente alta produção de interferon, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), também foram associadas à APOL1 VAR.⁵¹ Um aumento na expressão do gene *UBD*, responsável pela produção de proteínas envolvidas na degradação de proteínas celulares, também foi observado nos portadores de VAR, através de um mecanismo independente da ubiquitina.⁵⁵ Sua atividade aumentou através de altos níveis de IFN-gama e TNF-alfa. Com isso, o VAR poderia servir como indutor de um estado pró-apoptótico e poderia acionar uma resposta imune exagerada em pacientes com APOL1 VAR com dano renal.⁵⁵

EFEITO DA APOL1 EM PODÓCITOS

A *Apol1*, sendo a única proteína da família da apolipoproteína presente no sangue, confere-lhe características únicas, como proteção contra SRA. Mas sua função geral provavelmente está ligada à função de outras apolipoproteínas, que têm similaridades estruturais e funcionais com a família de

proteínas BCL2. Essa família de proteínas participa do controle da apoptose e da autofagia celular.⁵⁶ Em ratos, a regulação negativa da autofagia no rim leva à esclerose senil dos podócitos, que é semelhante ao que ocorre em humanos com VAR.⁵⁷ Portanto, é tentador propor que o VAR interfira na autofagia do podócito, levando à glomerulosclerose progressiva. Estudos recentes mostraram que os seres humanos também têm redução da densidade do podócito relacionada à idade. Em indivíduos jovens, a densidade normal é superior a 300 por $106 \mu\text{m}^3$, caindo para menos de 100 por $106 \mu\text{m}^3$ em indivíduos com mais de setenta anos. Isso se traduz em uma redução média de 0,9% na densidade anual, semelhante ao declínio anual da função renal, que é de 0,8% ao ano após trinta anos de idade.⁵⁸ Isso explica por que a doença renal crônica terminal (DRCT) aumenta exponencialmente com a idade, e porque a idade é o maior fator de risco para perda da função renal.⁵⁹

Para entender melhor os efeitos do VAR no rim, foram criados camundongos geneticamente modificados que expressam APOL1 G2 (deleção de dois aminoácidos). Observou-se que camundongos com a mutação tinham podócitos com menor densidade.⁴⁹ Isso representa um grande desafio para uma célula especializada, como o podócito, responsável por manter toda a superfície de filtração glomerular coberta com seus processos podocitários, causando inevitavelmente estresse em todo o sistema. Estes dados corroboram a hipótese de que os indivíduos AD com VAR têm um número inadequado de podócitos para a sua idade. A menor densidade de podócitos pode representar um fator de risco predisponente para doenças glomerulares, uma vez que um rim sofreria redução ainda maior na reserva de podócitos, levando à DRCT. Seguindo esse modelo, a sobrevivência dos glomérulos em número suficiente ao longo da vida dependerá da perda cumulativa total de podócitos, do aumento do volume glomerular e da capacidade dos demais podócitos se adaptarem ao estresse resultante da queda da densidade de podócitos.⁵⁹ Outro estudo em camundongos foi realizado recentemente por Beckerman et al.⁶⁰, no qual eles demonstraram que a doença renal (caracterizada por albuminúria, azotemia, glomerulosclerose e eliminação do processo podocitário) foi causada pela expressão podocitária específica do VAR (mas não pelo Alelo G0). Este estudo também sugere que os efeitos do VAR são específicos no podócito (ao invés

de uma toxicidade inespecífica), mostrando que a expressão do VAR nos túbulos renais não resultou em doença renal. Um estudo recente feito por Lan et al. em podócitos humanos mostrou que o VAR está associado a um aumento da necrose podocitária, por falha na permeabilidade das membranas lisossômicas.³⁹ Estudos observacionais também destacaram a relação entre a diminuição da densidade podocitária e doenças como nefropatia diabética, nefropatia por IgA, nefrosclerose hipertensiva e glomerulopatia do transplante.⁵⁹ Modelos experimentais em humanos mostraram que, uma vez que a perda na densidade dos podócitos seja superior a 40%, a doença glomerular se torna progressiva e irreversível, independentemente da causa, resultante do estímulo da hipertrofia celular.⁶¹ É claro que existe uma relação direta entre redução na densidade de podócitos (volume/número) e desenvolvimento de glomeruloesclerose.⁶²

Três mecanismos foram propostos para explicar essa redução na densidade. O primeiro é a hipertrofia dos glomérulos, que faz com que o mesmo número de podócitos seja responsável por uma maior superfície de filtração e, assim, gera um estresse que força os podócitos a se dividirem. Estudos morfológicos em AD saudáveis com o VAR mostraram hipertrofia glomerular aumentada relacionada à idade, o que pode predispor à doença renal.²⁰ A necessidade dos podócitos se dividirem pode levar a alterações no citoesqueleto de actina, o que os impede de manterem suas funções fisiológicas. Isso resulta em rompimento da função dos podócitos, colapso do tufo glomerular e, conseqüentemente, GESF⁶³. O segundo mecanismo é a redução do número absoluto de podócitos por morte ou ruptura celular. Tem sido demonstrado que os podócitos humanos e de roedores podem ser destacados do glomérulo sem morrer.⁶⁴ Finalmente, a disfunção dos podócitos pode ocorrer quando eles deixam de desempenhar seu papel fisiológico.⁵⁹

EFEITO DA APOLIPOPROTEÍNA CIRCULANTE L1

Estudos têm demonstrado que indivíduos afrodescendentes têm um nível sérico de apol1 mais alto, quando comparados com outros grupos étnicos, o que pode refletir em um aumento na produção ou uma diminuição na depuração/degradação da proteína. Além disso, demonstrou-se que a apol1 presente no rim pode ser derivada de fontes endógenas de síntese ou extracelulares, tanto em rins saudáveis quanto

doentes.⁴¹ Se altos níveis circulantes de apol1 estivessem relacionados a maior risco de desenvolver DRC, sua medida poderia ser usada como um biomarcador para discriminar pacientes de alto risco entre os portadores do VAR.²³ Pesquisadores têm sugerido que a toxicidade das variantes genéticas poderia ser mais dependente da expressão da apol1 circulante do que a apol1 renal.²³ Argumentos a favor dessa hipótese incluem o fato dessa proteína apol1 ser conectada à moléculas de HDL, que são parcialmente filtradas pelos rins (sendo até capturadas pelos podócitos) e que as moléculas de IgM (que também carregam apol1) poderiam contribuir para a fisiopatologia de algumas doenças glomerulares. Um estudo recente, no entanto, não mostrou relação entre os níveis séricos de apol1 e o desenvolvimento de DRC.²³ Também não houve relação entre níveis circulantes de apol1 e certos fenótipos do VAR⁴⁰, ao contrário, estudos sugerem que a expressão renal de apol1 é mais importante para a patogênese renal do que a apol1 circulante. Ojo et al. mostraram que a sobrevida de um enxerto renal é abreviada em pacientes com rins transplantados de doadores com VAR, independente do status de APOL1 do receptor.⁶⁵ Em conclusão, os dados descritos acima apoiam a hipótese de que a apol1 circulante não está envolvida na patogênese renal.

APOL1 E TRANSPLANTE RENAL

Sabe-se que os rins de doadores vivos têm uma sobrevida mais longa que os de doadores falecidos. Isso ocorre por uma série de fatores: melhor avaliação pré-operatória da função renal e anatomia; cirurgias eletivas (em condições de trabalho otimizadas); tempo reduzido de isquemia fria (sem demora na definição da alocação do enxerto); e geralmente melhor compatibilidade antigênica. Há também o uso de drogas imunossupressoras, muitas vezes nefrotóxicas, e um efeito deletério comum em ambos os tipos de transplante.²⁴

Estudos em seres humanos e animais mostraram que a pressão arterial e a sensibilidade ao sal acompanham os aloenxertos renais e impactam diretamente a homeostase do receptor.⁶⁶ Portanto, é possível supor que o aumento do risco de nefropatia também afeta o aloenxerto do transplante. Um estudo de 136 enxertos de doadores falecidos AD mostrou que o único fator que afetava a sobrevida dos enxertos após ajuste multivariado era a presença de VAR. O estudo também mostrou que a etnia do doador,

independentemente do genótipo APOL1, não teve impacto na sobrevida. Isto corrobora a hipótese de que a pior sobrevida do enxerto dos doadores AD é devida à presença do APOL1 VAR, independentemente da raça do doador. Além disso, a histologia da maioria dos pacientes com VAR que perdeu completamente a função do enxerto, foi consistente com as doenças associadas ao APOL1 VAR.⁶⁷ Um estudo subsequente, avaliando 675 aloenxertos de doadores AD, também mostrou que a presença de VAR foi um fator de risco independente para pior desfecho no transplante renal.⁶⁸ Outro estudo mostrou que receptores AD têm maior sobrevida do aloenxerto quando o doador não é AD.²⁴ Rins transplantados com VAR correm risco de perda precoce da função renal, mas estudos mostram que aqueles que continuam a funcionar por mais de 3 anos tendem a ter um tempo mediano de vida do aloenxerto.²⁴ Reeves-Daniel et al. mostraram que enxertos derivados de portadores de VAR têm vinte meses a menos de sobrevida.⁶⁷ Isso levou à sugestão de genotipar doadores AD para melhor avaliação da potencial sobrevida do enxerto. No entanto, ainda não há consenso sobre o assunto, porque o mecanismo de perda precoce desses enxertos ainda é desconhecido. Poderia o monitoramento mais frequente do aloenxerto VAR levar a uma melhor sobrevida do enxerto e justificar o aumento dos custos com o teste genético? Além disso, teria o conhecimento do genótipo do aloenxerto um papel na decisão de alocação de órgãos, classificando-o como de menor qualidade? Poderiam essas medidas melhorar o atendimento ao paciente e os resultados renais? Essas questões precisam ser mais debatidas pela comunidade científica, uma vez que uma decisão prematura de usar os dados poderia levar a um tempo de espera de transplante mais longo e a menores taxas de doação em vida, como já ocorre na população de AD.

Para avaliar o impacto do genótipo APOL1 receptor na sobrevida do enxerto renal, Lee et al. estudaram 119 receptores AD e mostraram que, embora 49% tivessem VAR, após cinco anos não houve diferença na função renal entre os grupos genéticos VAR *versus* genótipo de baixo risco. Isso sugere que o genótipo do receptor APOL1 não influencia a sobrevida do enxerto.⁶⁹ Chega-se à conclusão de que existe uma pior sobrevida bem estabelecida de enxertos derivados de doadores AD e que esse fenômeno é independente da etnia do receptor.⁶⁵

Uma questão importante, e ainda não respondida, é o impacto do genótipo APOL1 após nefrectomia em doadores vivos. Sabe-se que 0,10% dos caucasianos e 0,51% dos doadores vivos AD evoluem para DRCT ao longo dos anos⁷⁰ e supõe-se que esse risco aumentado de pior evolução em AD reflete o maior risco de DRC que esse grupo étnico tem em relação à população em geral⁷¹. A possibilidade seria a realização da genotipagem APOL1 em AD considerada para doação renal. Outros autores sugerem extrema cautela na doação vertical ascendente (filhos para pais) em AD, pois esses filhos podem ter doença renal ainda não manifestada. O fato é que mais estudos clínicos são necessários para trazer clareza a esse assunto. Curiosamente, se for demonstrado que o genótipo APOL1 é o fator responsável por pior sobrevida dos enxertos derivados de AD (e não da própria etnia), as fórmulas de avaliação de risco pré-transplante teriam que ser reformuladas.²⁴ Em relação aos doadores falecidos, têm sido sugerido que a genotipagem de APOL1 seja testada ao longo do painel de rotina do doador de rim falecido. O uso de enxertos com a presença de VAR seria indicado em situações em que doadores com critérios expandidos sejam adequados.²⁴ Essas potenciais modificações de rastreamento devem ser tomadas com cautela, pois a causalidade da APOL1 VAR não foi estabelecida, apenas uma forte associação com a doença. A recomendação de portadores de VAR AD para não doarem sem fortes evidências de causalidade diminuiria ainda mais o número de doações em vida entre os indivíduos AD. Além disso, a relação de doador de rim vivo em populações AA e caucasianas é diferente. Um estudo que avaliou 1.000 doadores e registros de receptores mostrou que indivíduos AD são menos propensos a receber um rim de uma pessoa sem parentesco (17% *vs.* 37%, $p = 0,001$) e menos propensos a receber doações de cônjuges (6% *vs.* 13%, $p = 0,001$). Em contraste, a doação de filho para pai é mais comum em AD (33% *vs.* 15%, $p = 0,0001$).⁷²

Estudos têm mostrado que cerca de 30% dos casos de GESF apresentam recidiva após o transplante renal (porcentagem que atinge 86% em crianças), com evolução geralmente muito desfavorável. Formas genéticas (incluindo aquelas relacionadas ao gene APOL1) não parecem estar no grupo de alto risco para este desfecho desfavorável. O receptor da uroquinase solúvel (suPAR), por outro lado, foi recentemente

encontrado em altos níveis na urina de pacientes transplantados com recorrência da doença, e pode servir como um marcador potencial no futuro.⁹⁵

APOL1 E RISCO CARDIOVASCULAR

Há um aumento bem estabelecido no risco cardiovascular em pacientes com DRC, mesmo nos estágios iniciais da doença⁷³, mas a explicação para esse aumento do risco ainda é incerta. Há evidências de que o risco cardiovascular também é maior na população AD em geral,⁷⁴ o que pode ser explicado por fatores socioeconômicos. Por outro lado, os pacientes AD com DRCT apresentam redução do risco cardiovascular⁷⁵, o que pode ser explicado pelo efeito da sobrevida, pois o alto risco de mortalidade nos estágios iniciais da DRC termina com a censura daqueles com maior risco cardiovascular. Por causa da expressão conhecida de *apol1* em tecidos extrarrenais, como tecido vascular, a presença de VAR pode ser um novo fator de risco para doença cardiovascular.

O primeiro estudo a abordar esta questão não encontrou associação entre a presença de VAR e aumento da mortalidade, mas este estudo teve baixo poder estatístico para tirar conclusões, devido à baixa taxa de mortalidade dos participantes.²⁶ Em contraste, o Jackson Heart Study, usando o mesmo modelo recessivo das variantes APOL1, mostrou um aumento de duas vezes no risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com a presença do VAR. O mesmo aumento de risco foi encontrado no estudo usando a população da Women's Health Initiative. Curiosamente, neste estudo não houve associação entre os VAR e os precursores de eventos cardiovasculares, como a hipertrofia ventricular esquerda, além de uma diminuição paradoxal na calcificação coronariana.⁷⁶ Uma possível explicação desse aumento do risco cardiovascular seria uma disfunção na partícula de *apol1*-HDL.

Dois novos estudos abordando a questão chegaram a conclusões diferentes. O primeiro foi com dados do estudo SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), não mostrando relação entre o genótipo APOL1 e história de revascularização coronariana, revascularização carotídea ou infarto agudo do miocárdio. Este estudo apenas confirmou a relação do VAR com albuminúria e DRC.⁷⁷ O segundo estudo fez análise de dados do estudo AA-DHS (African-American Diabetes Heart Study) e mostrou que o VAR está associado com redução surpreendente

no risco de morte.⁷⁸ Essas conclusões opostas em relação aos estudos iniciais podem ser explicadas por diferentes metodologias, mas mostram que são necessários mais estudos sobre o assunto. Também oferecendo evidência contra a associação de APOL1 VAR e risco cardiovascular estão numerosos estudos genômicos e estudos com mapeamento de ligação de mistura que não identificaram o cromossomo 22 (onde o gene APOL1 está localizado) como um locus para mecanismos de controle da pressão sanguínea. Isso sugere que o VAR provavelmente não contribui para a hipertensão primária.²⁰

Será importante determinar uma possível associação entre a presença do VAR com aumento ou diminuição do risco cardiovascular, pois isso influenciará o manejo clínico. Se o APOL1 VAR contribuir para o risco, o mesmo tratamento usado para retardar a progressão da DRC também pode ajudar em medidas preventivas contra eventos cardiovasculares. Fica clara a necessidade de mais estudos direcionados a esse assunto, bem como para melhor a compreensão dos mecanismos de ação da APOL1.

APOL1 E HIVAN

Em 2013, havia cerca de 35 milhões de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo, com quase 25 milhões de pessoas apenas na África subsaariana. Desde o início da epidemia do HIV, quase quarenta milhões de pessoas morreram da doença. Em números absolutos, é a segunda principal causa de mortalidade na era moderna (desde 1900), perdendo apenas para a gripe de 1918 (que causou entre 50 a 100 milhões de mortes). A incidência diminuiu nos últimos anos e concentrou-se em áreas específicas, especialmente na África subsaariana, representando 70% dos novos casos. Pouco mais de 35% das pessoas infectadas pelo HIV recebem a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) regularmente e a taxa de tratamento na África subsaariana é semelhante àquela no restante do mundo.⁷⁹

HIVAN foi a primeira doença renal a ser descrita em um paciente HIV (em 1984) e também a primeira doença glomerular colapsante a ser descrita.⁸⁰ Outras doenças renais associadas ao HIV incluem complexo imune associado ao HIV, microangiopatia trombótica e distúrbios relacionados à toxicidade do antirretroviral. A apresentação clínica do HIVAN

inclui proteinúria e disfunção renal com patologia renal consistente com GESF colapsante, dilatação tubular microcística e inflamação intersticial. Antes do advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), em 1995, HIVAN afetou entre 3-10% das pessoas infectadas pelo HIV, com preponderância na população AD. Sem HAART, o HIVAN geralmente avançava rapidamente para DRCT.⁷⁹ Nos EUA, após a introdução do HAART, houve uma redução de 60% no risco de progressão para DRCT em pacientes com HIVAN.⁷⁹ Um estudo francês mostrou uma mudança na prevalência de nefropatia após a introdução da HAART, da GESF colapsante à GESF não colapsada.⁸¹ Por outro lado, a nefrotoxicidade relacionada à droga é um problema cada vez mais grave, que pode ocorrer mesmo em pacientes com função previamente normal.⁸²

Desde o início, ficou claro que os pacientes AD eram mais afetados com HIVAN do que os pacientes de outras etnias. Sabe-se agora que essa predisposição genética é devida à associação com as mutações G1 e G2 no gene APOL1.¹³ Essa relação entre HIVAN e VAR é tão direta que países como a Etiópia, onde as variações praticamente não são encontradas, têm níveis muito baixos da prevalência de HIVAN.⁸³ Em pacientes com HIV na África Subsaariana, o HIVAN é a doença renal mais comum e também a principal causa de mortalidade em pacientes sem tratamento anti-retroviral.⁸⁴ Estudos mostram que sem tratamento, 50% dos AD soropositivos com VAR desenvolvem HIVAN¹⁷, tornando o HIV o fator ambiental com maior interação com o VAR. Uma possível explicação é que o HIV induz a produção de interferon, aumentando a expressão do gene e aumentando a produção de apol1.³⁹ Para demonstrar essa relação, um estudo mostrou que AD portadores do VAR em tratamento com interferon desenvolveram GESF colapsante.⁵¹ Também foi observado que a molécula do receptor *Toll-like3* (TLR3), que funciona como agonista de interferon, aumenta a expressão de apol1 em podócitos e células endoteliais.⁵¹ Uma questão a ser esclarecida é por que 10% dos pacientes AD com HIVAN não têm alelos de risco, e 20% carregam apenas um alelo.¹⁷ Pesquisas adicionais também devem focar os fatores que protegem os indivíduos infectados pelo HIV com VAR no desenvolvimento de HIVAN.

Outra questão em aberto é como o VAR aumenta a frequência de GESF colapsada, uma vez que esta

doença é conhecida por sua característica de lesões proliferativas e aumento de células glomerulares, enquanto o efeito esperado do VAR seria uma lesão que causa a morte celular e, portanto, diminui o número de células.⁸⁵ Três possíveis explicações seriam:

- + Os indivíduos APOL1 VAR têm aumentadas as células glomerulares parietais ou outros predecessores potenciais de podócitos, levando à hipertrofia dessas cepas e interferindo na sua capacidade de substituir podócitos lesados;

- + Efeitos parácrinos ocorrem secundariamente à expressão de APOL1 em células endoteliais glomerulares e podócitos;⁸⁶

- + As citocinas Th1 que estimulam a secreção de apol1 têm um efeito independente sobre as células endoteliais e podócitos.

CONCLUSÃO

A importância crescente do VAR é vista no desenvolvimento de doenças renais na população negra, sendo agora entendido que uma miríade de doenças anteriormente desarticuladas é, na verdade, um espectro da mesma doença. A descoberta de VAR, juntamente com outros genótipos como PLA2R (glomerulonefrite membranosa), ADAMTS13 (púrpura trombocitopênica trombótica) e suPAR (glomeruloesclerose segmentar e focal), sugere que a era da “Medicina Precisa” também atingiu a Nefrologia, com a identificação de mutações genéticas específicas causadoras de doenças com alta prevalência. Um dos objetivos dessa nova fase da Nefrologia será determinar biomarcadores para prever com mais precisão o prognóstico da função renal do que os atualmente utilizados, como creatinina e albuminúria. Um exemplo é a menor mortalidade em pacientes com VAR submetidos a rigoroso controle da pressão arterial.⁸⁸ A própria Organização Mundial da Saúde recentemente mudou seu foco de doenças contagiosas para doenças com suscetibilidade genética, visando terapias que possam suprimir mecanismos ambientais de deflagração em indivíduos susceptíveis.⁸⁹

Também está claro que a categorização genérica de um indivíduo dentro de uma determinada etnia é de menor valor do que a determinação de sua ancestralidade genética,⁹⁰ como mostrado em estudos de transplante renal. Nessa área, há também a expectativa de uma alocação cada

vez melhor e melhor estimativa da sobrevida de órgãos.⁹¹ É importante, no entanto, ressaltar que a triagem de rotina em pacientes negros com DRC ainda não é recomendada, pois não há tratamento efetivo para esse grupo de pacientes.⁹² No entanto, mais atenção deve ser dada às baixas taxas de sobrevida dos rins de doadores com VAR.

Uma área com grande potencial para pesquisas sobre o assunto são as possibilidades terapêuticas para aqueles com variantes genéticas. Um deles foi descrito por Beckerman et al., que mostraram que houve uma diminuição na citotoxicidade induzida por VAR com inibidores específicos da caspase 1. Eles concluíram que outros inibidores da interleucina-1 ou inibidores da morte celular também podem funcionar de maneira semelhante. Mais pesquisas são necessárias nesta área para determinar não apenas a melhor utilidade clínica para o rastreamento de VAR, mas também para fornecer uma abordagem terapêutica. A chave neste processo será a compreensão de quais segundos ataques desencadeiam doenças renais em pacientes, uma vez que apenas uma minoria deles desenvolve nefropatias.

REFERENCES

- Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Naicker S. African origins and chronic kidney disease susceptibility in the human immunodeficiency virus era. *World J Nephrol* 2015;4:295-306.
- ostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Pate BA. Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1982;306:1276-9.
- Peralta CA, Katz R, DeBoer I, Ix J, Sarnak M, Kramer H, et al. Racial and ethnic differences in kidney function decline among persons without chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1327-34.
- Volkova N, McClellan W, Klein M, Flanders D, Kleinbaum D, Soucie JM, et al. Neighborhood poverty and racial differences in ESRD incidence. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:356-64.
- Easterling RE. Racial factors in the incidence and causation of end-stage renal disease (ESRD). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977;23:28-33.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and White Men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293-8.
- Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and Blood Pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47.
- Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2557-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005020172>
- Hoggart CJ, Shriver MD, Kittles RA, Clayton DG, McKeigue PM. Design and analysis of admixture mapping studies. *Am J Hum Genet* 2004;74:965-78.
- Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, et al.; Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008;40:1185-92.
- Winkler CA, Nelson G, Oleksyk TK, Nava MB, Kopp JB. Genetics of focal segmental glomerulosclerosis and human immunodeficiency virus-associated collapsing glomerulopathy: The role of MYH9 genetic variation. *Semin Nephrol* 2010;30:111-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.01.003>
- Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008;40:1175-84.
- Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329:841-5.
- 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Gibbs RA, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061-73.
- Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekgn A, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet* 2010;128:345-50.
- Limou S, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. APOL1 kidney risk alleles: population genetics and disease associations. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:426-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2014.06.005>.
- Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2129-37.
- Divers J, Núñez M, High KP, Murea M, Rocco M V, Ma L, et al. JC polyoma virus interacts with APOL1 in African Americans with nondiabetic nephropathy. *Kidney Int* 2013;84:1207-13.
- Freedman BI, Skorecki K. Gene-gene and gene-environment interactions in apolipoprotein L1 gene-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2006-13.
- Hoy WE, Hughson MD, Kopp JB, Mott SA, Bertram JF, Winkler CA. APOL1 Risk Alleles Are Associated with Exaggerated Age-Related Changes in Glomerular Number and Volume in African-American Adults: An Autopsy Study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3179-89.
- Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2882-90.
- Ma L, Langefeld CD, Comeau ME, Bonomo JA, Rocco M V, Burkart JM, et al. APOL1 renal-risk genotypes associate with longer hemodialysis survival in prevalent nondiabetic African American patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2016;90:389-95.
- Kozlitina J, Zhou H, Brown PN, Rohm RJ, Pan Y, Ayanoglu G, et al. Plasma Levels of Risk-Variant APOL1 Do Not Associate with Renal Disease in a Population-Based Cohort. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3204-19.
- Freedman BI, Julian BA. Should kidney donors be genotyped for APOL1 risk alleles? *Kidney Int* 2015;87:671-3.
- Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, Lin F, Fornage M, Kopp JB, et al. APOL1 Genotype and Race Differences in Incident Albuminuria and Renal Function Decline. *J Am Soc Nephrol* 2015;27:887-93.
- Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C, et al.; AASK Study Investigators; CRIC Study Investigators. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2183-96.

27. Sampson MG, Robertson CC, Martini S, Mariani LH, Lemley KV, Gillies CE, et al.; Nephrotic Syndrome Study Network. Integrative Genomics Identifies Novel Associations with APOL1 Risk Genotypes in Black NEPTUNE Subjects. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:814-23.
28. Freedman BI, Cohen AH. Hypertension-attributed nephropathy: what's in a name? *Nat Rev Nephrol* 2016;12:27-36.
29. Friedman DJ, Kozlitina J, Genovese G, Jog P, Pollak MR. Population-based risk assessment of APOL1 on renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2098-105.
30. Macaulay V, Hill C, Achilli A, Rengo C, Clarke D, Meehan W, et al. Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes. *Science* 2005;308:1034-6.
31. Freedman BI, Kopp JB, Langefeld CD, Genovese G, Friedman DJ, Nelson GW, et al. The apolipoprotein L1 (APOL1) gene and nondiabetic nephropathy in African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1422-6.
32. Salas A, Carracedo A, Richards M, Macaulay V. Charting the ancestry of African Americans. *Am J Hum Genet* 2005;77:676-80.
33. Hoy WE, Kopp JB, Mott SA, Winkler CA. Absence of APOL1 risk alleles in a remote living Australian Aboriginal group with high rates of CKD, hypertension, diabetes, and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2017;91:990. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.031>
34. Yadav AK, Kumar V, Sinha N, Jha V. APOL1 risk allele variants are absent in Indian patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:906-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.026>
35. Colares VS, Titan SM de O, Pereira Ada C, Malafrente P, Cardena MM, Santos S, et al. MYH9 and APOL1 gene polymorphisms and the risk of CKD in patients with lupus nephritis from an admixture population. *PLoS One* 2014;9:e87716. DOI: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0087716>
36. Smith EE, Malik HS. The apolipoprotein L family of programmed cell death and immunity genes rapidly evolved in primates at discrete sites of host-pathogen interactions. *Genome Res* 2009;19:850-8.
37. Namangala B. Contribution of innate immune responses towards resistance to African trypanosome infections. *Scand J Immunol* 2012;75:5-15.
38. Vanhamme L, Paturiaux-Hanocq F, Poelvoorde P, Nolan DP, Lins L, Van Den Abbeele J, et al. Apolipoprotein L-1 is the trypanosome lytic factor of human serum. *Nature* 2003;422:83-7.
39. Lan X, Jhaveri A, Cheng K, Wen H, Saleem MA, Mathieson PW, et al. APOL1 risk variants enhance podocyte necrosis through compromising lysosomal membrane permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F326-36.
40. Madhavan SM, O'Toole JF, Konieczkowski M, Ganesan S, Bruggeman LA, Sedor JR. APOL1 localization in normal kidney and nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2119-28.
41. Ma L, Shelness GS, Snipes JA, Murea M, Antinozzi PA, Cheng D, et al. Localization of APOL1 protein and mRNA in the human kidney: nondiseased tissue, primary cells, and immortalized cell lines. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:339-48.
42. Rosset S, Tzur S, Behar DM, Wasser WG, Skorecki K. The population genetics of chronic kidney disease: insights from the MYH9-APOL1 locus. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:313-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.52>
43. Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, Franco JR, Jannin JG. The human African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000-2009: The way forward. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1007.
44. Simarro PP, Cecchi G, Paone M, Franco JR, Diarra A, Ruiz JA, et al. The Atlas of human African trypanosomiasis: a contribution to global mapping of neglected tropical diseases. *Int J Health Geogr* 2010;9:57.
45. Brun R, Blum J, Chappuis F, Burri C. Human African trypanosomiasis. *Lancet* 2010;375:148-59. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60829-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60829-1).
46. Lecordier L, Vanhollebeke B, Poelvoorde P, Tebabi P, Paturiaux-Hanocq F, Andris F, et al. C-terminal mutants of apolipoprotein L-I efficiently kill both *Trypanosoma brucei brucei* and *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000685.
47. Pays E, Vanhollebeke B, Uzureau P, Lecordier L, Pérez-Morga D. The molecular arms race between African trypanosomes and humans. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:575-84.
48. Rougemont A, Dumbo O, Bouvier M, Soula G, Perrin L, Tamoura B, et al. Hypohaptoglobinaemia as an epidemiological and clinical indicator for malaria. Results of two studies in a hyperendemic region in West Africa. *Lancet* 1988;2:709-12.
49. Bruggeman LA, Wu Z, Luo L, Madhavan SM, Konieczkowski M, Drawz PE, et al. APOL1-G0 or APOL1-G2 Transgenic Models Develop Preeclampsia but Not Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:3600-10.
50. Johnstone DB, Shegokar V, Nihalani D, Rathore YS, Mallik L, Ashish, et al. APOL1 null alleles from a rural village in India do not correlate with glomerulosclerosis. *PLoS One* 2012;7:e51546.
51. Nichols B, Jog P, Lee JH, Blackler D, Wilmot M, D'Agati V, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. *Kidney Int* 2014;87:332-42.
52. Wan G, Zhaorigetu S, Liu Z, Kaini R, Jiang Z, Hu CA. Apolipoprotein L1, a novel Bcl-2 homology domain 3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death. *J Biol Chem* 2008;283:21540-9.
53. Zhaorigetu S, Wan G, Kaini R, Jiang Z, Hu CA. ApoL1, a BH3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death. *Autophagy* 2008;4:1079-82.
54. Friedman DJ, Pollak MR. Genetics of kidney failure and the evolving story of APOL1. *J Clin Invest* 2011;121:3367-74.
55. Hipp MS, Kalveram B, Raasi S, Groettrup M, Schmidtke G. FAT10, a ubiquitin-independent signal for proteasomal degradation. *Mol Cell Biol* 2005;25:3483-91.
56. Vanhollebeke B, Pays E. The function of apolipoproteins L. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:1937-44.
57. Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, Liu S, Ulrich T, Köbler S, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest* 2010;120:1084-96.
58. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int* 2012;82:270-7.
59. Hodgins JB, Bitzer M, Wickman L, Afshinnia F, Wang SQ, O'Connor C, et al. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3162-78.
60. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, Qiu C, Dummer PD, Soomro I, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med* 2017;23:429-38. DOI: 10.1038/nm.4287.
61. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2941-52.
62. Kim YH, Goyal M, Kurnit D, Wharram B, Wiggins J, Holzman L, et al. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001;60:957-68.
63. Lasagni L, Lazzeri E, Shankland SJ, Anders HJ, Romagnani P. Podocyte mitosis - a catastrophe. *Curr Mol Med* 2013;13:13-23.
64. Oliveira Arcolino F, Tort Piella A, Papadimitriou E, Bussolati B, Antonie DJ, Murray P, et al. Human Urine as a Noninvasive Source of Kidney Cells. *Stem Cells Int* 2015;2015:362562.
65. Ojo A, Knoll GA. APOL1 genotyping of African American deceased organ donors: Not just yet. *Am J Transplant* 2015;15:1457-8.

66. Curtis J, Luke RG, Dustan HP, Kashgarian M, Welchel JD, Jones P, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309:1009-15.
67. Reeves-Daniel AM, Depalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:1025-30.
68. Freedman BI, Julian BA, Pastan SO, Israni AK, Schladt D, Gautreaux MD, et al. Apolipoprotein L1 gene variants in deceased organ donors are associated with renal allograft failure. *Am J Transplant* 2015;15:1615-22.
69. Lee BT, Kumar V, Williams TA, Abdi R, Bernhardt A, Dyer C, et al. The APOL1 genotype of African American kidney transplant recipients does not impact 5-year allograft survival. *Am J Transplant* 2012;12:1924-8.
70. Gibney EM, King AL, Maluf DG, Garg AX, Parikh CR. Living kidney donors requiring transplantation: focus on African Americans. *Transplantation* 2007;84:647-9.
71. Lentine K. Racial variation in medical outcomes among medicare and privately-insured living kidney donors. *N Engl J Med* 2010;363:724-32.
72. Cooper M, Kramer A, Barth R, Phelan M. Living kidney donor relationship in Caucasian and African American populations and implications for targeted donor education programs. *Clin Transplant* 2013;27:32-6.
73. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5).
74. Mehrotra R, Kermah D, Fried L, Adler S, Norris K. Racial differences in mortality among those with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1403-10.
75. Lipkowitz MS. Apolipoprotein L1: from obscurity to consistency to controversy. *Kidney Int* 2015;87:14-7.
76. Ito K, Bick AG, Flannick J, Friedman DJ, Genovese G, Parfenov MG, et al. Increased burden of cardiovascular disease in carriers of APOL1 genetic variants. *Circ Res* 2014;114:845-50.
77. Langefeld CD, Divers J, Pajewski NM, Hawfield AT, Reboussin DM, Bild DE, et al. ; Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Apolipoprotein L1 gene variants associate with prevalent kidney but not prevalent cardiovascular disease in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Kidney Int* 2015;87:169-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.254>.
78. Freedman BI, Langefeld CD, Lu L, Palmer ND, Carrie Smith S, Bagwell BM, et al. APOL1 associations with nephropathy, atherosclerosis, and all-cause mortality in African Americans with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2014;87:176-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.255>.
79. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:150-60. DOI: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneph.2015.9>.
80. Rao TKS. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1984;310:669-73.
81. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: Changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2349-55.
82. Fine DM, Gallant JE. Nephrotoxicity of antiretroviral agents: is the list getting longer? *J Infect Dis* 2013;207:1349-51.
83. Behar DM, Kedem E, Rosset S, Haileselassie Y, Tzur S, Kra-Oz Z, et al. Absence of APOL1 risk variants protects against hiv-associated nephropathy in the Ethiopian population. *Am J Nephrol* 2011;34:452-9.
84. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int* 2006;69:2243-50.
85. Alabaquami M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2854-63. DOI: [10.1681/ASN.2006030225](http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006030225).
86. McNicholas BA, Nelson PJ. Immunity unmasks APOL1 in collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2015;87:270-2. DOI: [10.1038/ki.2014.325](http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.325).
87. Papeta N, Kiryluk K, Patel A, Sterken R, Kacak N, Snyder HJ, et al. APOL1 variants increase risk for FSGS and HIVAN but not IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1991-6. DOI: [10.1681/ASN.2011040434](http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011040434).
88. Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, Atta MG, Kuperman M, Shemer R, et al. APOL1 Risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:343-50. DOI: [10.1681/ASN.2011060562](http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011060562).
89. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, Comeau ME, Bowden DW, Kao WHL, et al.; SK Investigators. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int* 2012;83:114-20.
90. Ulasi II, Tzur S, Wasser WG, Shemer R, Kruzal E, Feigin E, et al. High population frequencies of apol1 risk variants are associated with increased prevalence of non-diabetic chronic kidney disease in the igbo people from south-eastern Nigeria. *Nephron Clin Pract* 2013;123:123-8.
91. Foster MC, Coresh J, Fornage M, Astor BC, Grams M, Franceschini N, et al. APOL1 variants associate with increased risk of CKD among African Americans. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1484-91.
92. Eltis D, Richardson D. Atlas of the Transatlantic Slave Trade. New Haven: Yale University Press; 2010.
93. Lins TC, Vieira RG, Abreu BS, Grattapaglia D, Pereira RW. Genetic composition of Brazilian population samples based on a set of twenty-eight ancestry informative SNPs. *Am J Hum Biol* 2010;22:187-92.
94. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2017;91:304-14.
95. Franco Palacios CR, Lieske JC, Wadei HM, Rule AD, Fervenza FC, Voskoboiev N, et al. Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. *Transplantation* 2013;96:394-9.