Revista Colombiana de Nefrología
Vol. 13, Núm. 3 (2026) - Publicación continua
https://doi.org/10.22265/acnef.13.3.1050

Revisión

Inmunidad e inflamación en la nefropatía por APOL1: mecanismos patogénicos y terapias emergentes

Mayra Estacio[1] y Joaquín Rodelo[1,2]

[1]Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Sección de Nefrología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[2]Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

Cómo citar: Estacio M, Rodelo J. Inmunidad e inflamación en la nefropatía por APOL1: mecanismos patogénicos y terapias emergentes. Rev. Colomb. Nefrol. 2026; **13**(3), **e1050**. https://doi.org/10.22265/acnef.13.3.1050

Resumen

Objetivo: analizar y sintetizar los mecanismos inmunológicos implicados en la nefropatía asociada a las variantes G1 y G2 del gen APOL1, así como sus implicaciones terapéuticas emergentes.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura en PubMed, Scopus, Embase y Google Scholar. Se incluyeron estudios originales, revisiones, reportes de casos y ensayos clínicos publicados hasta mayo de 2025, priorizando aquellos que abordan mecanismos inflamatorios, vías inmunológicas y terapias dirigidas. La selección y la síntesis de información fueron realizadas de forma independiente por dos revisores.

Resultados: La expresión de APOL1 está regulada por citocinas proinflamatorias (IFN-γ, IL-1β) mediante la vía JAK/STAT, con amplificación a través del inflamasoma NLRP3 y del sensor STING. La sobreexpresión de APOL1 provoca disfunción podocitaria, estrés mitocondrial, activación endotelial y muerte celular. Varias terapias dirigidas —inaxaplin, oligonucleótidos antisentido e inhibidores de JAK— se encuentran actualmente en evaluación clínica.

Conclusiones: La nefropatía por APOL1 constituye un modelo paradigmático de enfermedad renal inflamatoria con base genética, en la cual la inmunidad innata actúa como desencadenante clave. La identificación de dianas moleculares abre nuevas oportunidades para la medicina de precisión en nefrología.

Palabras clave: APOL1, nefropatía, inflamación, inmunidad innata, JAK/STAT, STING, medicina de precisión.

Recepción:
15/Sept/2025
Aceptación:
26/Mar/2026
Publicación:
19/Nov/2026

Correspondencia: Mayra Estacio, Hospital Alma Máter de Antioquia, Sede Principal, Calle 69 #51C-24, Medellín, Colombia. Correo-e: Mayraestacio1@gmail.com

E-ISSN: 2500-5006/L-ISSN: 2389-7708

Immunity and inflammation in APOL1-Associated nephropathy: Pathogenic mechanisms and emerging therapies

Abstract

Objective: To analyze and synthesize the immunological mechanisms involved in nephropathy associated with the APOL1 G1 and G2 risk variants, as well as their implications for emerging therapeutic strategies.

Methods: A narrative literature review was conducted using PubMed, Scopus, Embase, and Google Scholar. Original studies, reviews, case reports, and clinical trials published up to May 2025 were included, with emphasis on inflammatory mechanisms, immunological pathways, and targeted therapies. Study selection and evidence synthesis were performed independently by two reviewers.

Results: APOL1 expression is regulated by proinflammatory cytokines, including interferon-gamma (IFN-γ) and interleukin-1 beta (IL-1β), through the JAK/STAT pathway, with potential amplification through the NLRP3 inflammasome and the stimulator of interferon genes (STING) pathway. APOL1 overexpression contributes to podocyte dysfunction, mitochondrial stress, endothelial activation, and cell death. Several targeted therapeutic approaches, including inaxaplin, antisense oligonucleotides, and JAK inhibitors, are under clinical investigation.

Conclusions: APOL1-associated nephropathy represents an important model of genetically driven kidney disease in which innate immune responses and inflammation may contribute to disease pathogenesis. The identification of molecular targets offers promising opportunities for precision medicine in nephrology, although further clinical evidence is needed to establish the efficacy and safety of emerging therapies.

Keywords: APOL1, APOL1-associated nephropathy, inflammation, innate immunity, JAK/STAT signaling pathway, STING, precision medicine.

Introducción

La nefropatía asociada con la variante genética *APOL1* (apolipoproteína L1) es un tema de gran relevancia en la nefrología moderna, especialmente en poblaciones de ascendencia africana [1]. A lo largo del tiempo, se ha encontrado una importante disparidad en las tasas de enfermedad renal y cardiovascular en los afroamericanos. En relación con la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), las tasas de incidencia son aproximadamente 3,5 veces más altas en los afroamericanos en comparación con los euroamericanos [2], el riesgo acumulado

de padecer ERCT a lo largo de la vida en afroamericanos es alrededor de 7,5 %, frente a cerca del 2 % en euroamericanos [3].

En la búsqueda de un factor de riesgo, Martin Pollak y sus colegas, partiendo del antecedente de que había una variación genética en un locus situado en el gen *MYH9* o cerca de él, en el cromosoma 22, que se ha asociado con la mayor susceptibilidad a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía asociada al VIH y la enfermedad renal terminal atribuida a la hipertensión observada en afroamericanos, pero no se habían identificado mutaciones causales en *MYH9*, ampliaron la búsqueda al ADN cercano, incluido el gen *APOL1*, que codifica la proteína sanguínea apolipoproteína L-1 (ApoL1). Los investigadores utilizaron datos del Proyecto 1000 Genomas y rastrearon esta región cromosómica en busca de mutaciones que eran mucho más comunes en africanos que en europeos. Luego, al analizar estadísticamente las variantes genéticas en afroamericanos que tenían alguna de las enfermedades renales, el equipo identificó dos alteraciones en el gen *APOL1* que se correlacionaban con la enfermedad [3].

El gen *APOL1* se localiza en el cromosoma 22, específicamente en la banda 22q12.3. Este gen codifica la apolipoproteína L1 (ApoL1). Se han descrito dos variantes que alteran la secuencia de aminoácidos y la función de la proteína APOL1. La primera variante, denominada G1, produce dos sustituciones de aminoácidos cerca del extremo C-terminal: S342G e I384M, que generalmente aparecen juntas. La segunda variante, G2, resulta en una deleción de seis pares de bases que afecta a los residuos de aminoácidos 388 y 389 [4, 5].

El riesgo de desarrollar nefropatía asociada a APOL1 se presenta principalmente en individuos que heredan dos alelos de riesgo (ya sea en combinación homocigota G1/G1 o G2/G2, o en heterocigosis compuesta G1/G2), condición conocida como genotipo de alto riesgo [3]. No obstante, aunque el riesgo es significativamente mayor en estos casos, algunos estudios han reportado que individuos con un solo alelo de riesgo (genotipo de bajo riesgo) también podrían tener un riesgo levemente aumentado de enfermedad renal, en especial si están expuestos a factores predisponentes como procesos inflamatorios, infecciones o condiciones hemodinámicas adversas.

La respuesta inmune desempeña un papel central en la patogénesis de estas enfermedades, mediando daño renal a través de la inflamación, la disfunción podocitaria y la muerte celular [6]. Esta revisión explora los mecanismos inmunológicos implicados en la nefropatía asociada a las variantes de riesgo del gen *APOL1*, con énfasis en los procesos inflamatorios, la disfunción celular y las vías moleculares recientemente identificadas.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, apoyada en una búsqueda estructurada y reproducible sobre los mecanismos inmunológicos implicados en la nefropatía asociada a las variantes G1 y G2 del gen *APOL1*, con énfasis en procesos inflamatorios, activación de vías inmunes y estrategias terapéuticas emergentes.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus, Embase y Google Scholar, sin restricción por fecha de publicación. Se emplearon combinaciones de términos MeSH y texto libre en inglés y español, que incluyeron:

- "APOL1" AND "kidney disease" OR "focal segmental glomerulosclerosis" OR "HIV-associated nephropathy"
- "APOL1 variants" AND "innate immunity" OR "inflammation" OR "interferon" OR "JAK/STAT" OR "NLRP3" OR "STING"
- "APOL1" AND "podocyte" AND "mechanism" OR "pathogenesis"
- "APOL1" AND "targeted therapy" OR "inaxaplin" OR "antisense oligonucleotide" OR "baricitinib".

Se aplicaron filtros para incluir únicamente artículos con texto completo disponible en inglés o español. Se excluyeron cartas al editor sin nuevos datos, comentarios de opinión y resúmenes de congresos sin publicación completa.

Los títulos y resúmenes fueron evaluados de forma independiente por dos revisores. Los artículos seleccionados para lectura completa incluyeron aquellos que abordaban mecanismos fisiopatológicos, modelos experimentales o estudios clínicos relacionados con APOL1 y su papel en inflamación e inmunidad. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Criterios de inclusión

- Estudios básicos, traslacionales o clínicos que exploraran la función inmunológica de APOL1, incluyendo interferones, inflamación, activación de NLRP3, STING, vía JAK/STAT y mecanismos de muerte celular.
- Revisiones narrativas o sistemáticas con análisis de mecanismos moleculares relevantes.
- Estudios preclínicos o ensayos clínicos que evaluaran terapias dirigidas contra APOL1 o sus vías asociadas.

Criterios de exclusión

- Artículos exclusivamente epidemiológicos sin análisis fisiopatológico o inmunológico.
- Estudios sin acceso a texto completo o no sometidos a revisión por pares.

Se extrajeron de cada artículo los siguientes elementos: tipo de estudio, modelos experimentales utilizados (in vitro, animales, humanos), principales hallazgos inmunológicos, vías moleculares implicadas y terapias en desarrollo o evaluación. La información se sintetizó de forma narrativa, agrupada en ejes temáticos: mecanismos inflamatorios, activación de vías inmunes, disfunción celular inducida por APOL1 y potenciales dianas terapéuticas.

Resultados

1. Mecanismos inflamatorios en la nefropatía por *APOL1*

La nefropatía asociada a las variantes de riesgo G1 y G2 del gen *APOL1* se ha consolidado como un modelo paradigmático de enfermedad renal impulsada por interacciones complejas entre genética, inmunidad innata, disfunción celular y microambiente inflamatorio. El daño renal no se produce únicamente por un efecto citotóxico directo, sino que se orquesta a través de una red de vías inmunológicas e inflamatorias que modulan la expresión y la actividad de APOL1 en células renales y extrarrenales.

La sobreexpresión de las variantes G1 y G2 de APOL1 genera formación de poros en membranas celulares, promoviendo entrada de sodio y agua, salida de potasio e inducción de estrés osmótico. Esta depleción intracelular de potasio activa cinasas como ERK, JNK y p38, y puede contribuir a la activación del inflamasoma NLRP3, que produce IL-1β e IL-18, culminando en piroptosis. Simultáneamente, el daño mitocondrial asociado a APOL1 promueve liberación de ADN mitocondrial (mtDNA), que activa la vía cGAS–STING, con subsecuente inducción de citoquinas proinflamatorias como IFN-α, IFN-β, IL-6, TNF-α e IL-1β. Estas vías cooperan para amplificar el daño inflamatorio en podocitos y células endoteliales.

Uno de los pilares de la regulación de APOL1 es su estrecha dependencia de estímulos proinflamatorios. La expresión del gen *APOL1* está fuertemente inducida por citocinas de la familia del interferón (IFN), particularmente IFN-γ, pero también por interleucina-1β [6]. El promotor de APOL1 contiene múltiples elementos reguladores que interactúan con factores de transcripción como STAT1, STAT2, STAT3 y IRF (Interferon Regulatory Factors), facilitando su transcripción en respuesta a señales inmunes [7]. De hecho, se ha demostrado que estímu-

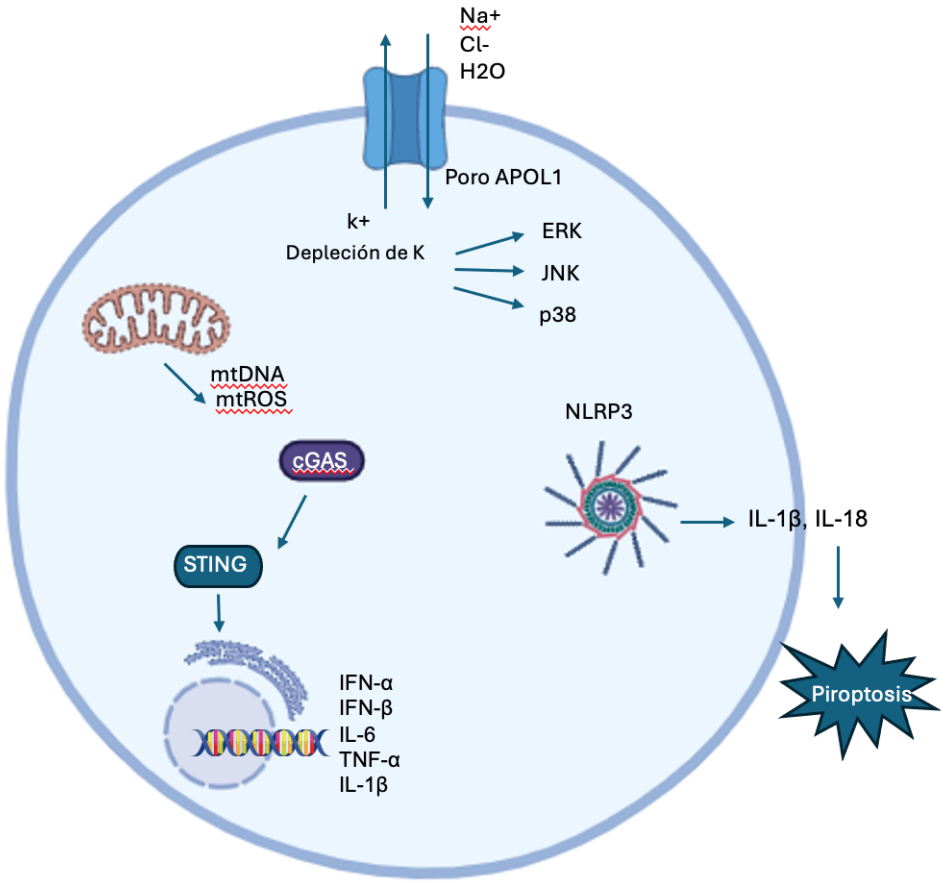

Figura 1. Activación de vías inflamatorias inducidas por APOL1: cGAS–STING y NLRP3

Fuente: elaboración propia.

los como TLR3 o IFN-γ pueden incrementar la expresión de APOL1 hasta 200 veces, lo que posiciona a este gen como un auténtico mediador de respuesta inmune celular [6].

Otro elemento clave en la amplificación de la inflamación asociada a APOL1 es el inflamasoma NLRP3, una plataforma multiproteica que se activa ante señales de daño celular, estrés oxidativo y disrupción lisosomal. La activación del inflamasoma desencadena la liberación de IL-1β, IL-18 y la formación de poros por gasdermina D (GSDMD), culminando en muerte celular inflamatoria (piroptosis). Esta vía se encuentra íntimamente interrelacionada con la activación de STING (*Stimulator of Interferon Genes*), un sensor citosólico de ácidos nucleicos que potencia la producción de IFN tipo I y citocinas proinflamatorias [8]. Wu *et al.* identificaron que la expresión podocitaria de APOL1-G2 activa tempranamente el inflamasoma NLRP3 y la vía del sensor citosólico STING, generando una cascada inflamatoria caracterizada por la elevación de caspasa-1, gasdermina D (GSDMD) y citocinas proinflamatorias como IL-1β. La

inhibición farmacológica o deleción genética de NLRP3, GSDMD y STING en modelos murinos transgénicos redujo significativamente la albuminuria y la fibrosis renal, lo que posiciona estas vías como dianas terapéuticas emergentes [9].

2. Activación de vías inmunes: JAK/STAT, STING y modelo del "segundo golpe"

Particular relevancia tiene la vía JAK/STAT, ampliamente estudiada en el contexto de la regulación de APOL1 [10]. Esta vía, crítica para la señalización de múltiples citocinas, ha demostrado ser un componente esencial en la amplificación de la expresión de APOL1 en podocitos y células endoteliales glomerulares, incluso en ausencia de altos niveles de interferón [8]. Esta observación sugiere la existencia de mecanismos alternativos o independientes del IFN para la sobreexpresión de APOL1. Estudios experimentales han mostrado que el inhibidor de JAK baricitinib puede atenuar el daño podocitario inducido por APOL1, reforzando el interés en esta vía como blanco terapéutico [11].

Más aún, mutaciones en genes como TMEM173, que codifica STING, pueden inducir una producción exagerada de interferón tipo I, como se ha observado en enfermedades monogénicas como la vasculopatía por STING. Se ha documentado un caso clínico paradigmático de un paciente portador de variantes de riesgo APOL1 G1 y G2, quien desarrolló glomerulopatía colapsante severa asociada a altos niveles de interferón en el marco de una vasculopatía por STING [12]. Este caso proporciona una evidencia directa en humanos del papel patogénico del exceso de interferón como "segundo golpe" inmunológico capaz de precipitar la enfermedad glomerular en individuos genéticamente predispuestos.

En la nefropatía por APOL1, se ha descrito que no solo el genotipo es importante; la teoría del segundo golpe sugiere que se necesita un segundo factor desencadenante, como infecciones virales o bacterianas, exposición a interferones, hipoxia, estados de estrés oxidativo o incluso ciertas terapias inmunomoduladoras para que se desarrolle la enfermedad renal. Dichos estímulos provocan una inducción masiva de APOL1, que desborda los mecanismos compensatorios celulares y precipita el daño glomerular y vascular [13].

3. Disfunción celular inducida por APOL1 (podocito, organelos, endotelio)

Desde el punto de vista fisiopatológico, APOL1 también participa como canal iónico formador de poros. Se ha descrito que su actividad puede alterar el equilibrio iónico intracelular al

favorecer el ingreso de aniones como cloruro o cationes como sodio y potasio, dependiendo del pH y del tipo celular [14]. Esta disrupción iónica conlleva hinchazón celular, estrés osmótico y activación de rutas de señalización como p38 MAPK y JNK, promoviendo necrosis o apoptosis según el contexto bioquímico [15].

El daño subcelular inducido por APOL1 no se limita a los lisosomas. Se ha documentado estrés mitocondrial severo, con disminución del consumo de oxígeno, pérdida del potencial de membrana, incremento de fisión mitocondrial mediada por DRP1 y menor capacidad de autofagia compensatoria [16]. Estos efectos culminan en disfunción metabólica y muerte celular. Paralelamente, se ha demostrado acumulación de APOL1 en el retículo endoplasmático (RE), donde contribuye al estrés del RE, afecta el tráfico proteico y reduce el flujo autofágico, exacerbando la citotoxicidad.

En células endoteliales, como evidenciaron Carracedo *et al.*, la expresión de APOL1 con variantes de riesgo promueve un fenotipo proinflamatorio, caracterizado por el aumento de ICAM-1, reducción de PECAM-1 y mayor adhesión de monocitos, lo cual extiende el daño más allá del compartimento glomerular hacia el endotelio renal y posiblemente sistémico [17]. Estos hallazgos sugieren que APOL1 también promueve la activación y disfunción del endotelio renal, contribuyendo al reclutamiento de células inmunes y a la amplificación del daño renal por mecanismos inmunológicos.

Otros mecanismos adicionales han sido descritos, como la activación de la proteína quinasa R (PKR) en respuesta a estrés viral, la interferencia con el sistema ubiquitina-proteasoma, el aumento de muerte celular autofágica mediada por BCL2, y la interacción de APOL1 con integrinas activadas por suPAR, que potencia la disfunción podocitaria [18].

Un estudio fundamental realizado por Lan *et al.* mostró que la expresión de las variantes G1 y G2 de APOL1 en podocitos humanos compromete la integridad de la membrana lisosomal, generando aumento de la permeabilidad lisosomal, liberación de cathepsinas y necrosis celular. Este mecanismo se ve potenciado por factores como peróxido de hidrógeno, hipoxia y TNF-α, y puede ser atenuado por inhibidores de canales de cloro, lo que sugiere un componente osmótico adicional en la injuria lisosomal [19].

En conjunto, la nefropatía asociada a APOL1 es el resultado de un modelo fisiopatológico complejo y multifactorial; la descripción de estos mecanismos fisiopatológicos ha abierto nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas contra las vías inmunológicas y los efectores intracelulares implicados.

4. Perspectivas terapéuticas y medicina de precisión

Una de las aproximaciones más prometedoras corresponde al desarrollo de inhibidores de molécula pequeña dirigidos contra los canales APOL1. Estas moléculas presentan propiedades fisicoquímicas favorables que les permiten atravesar membranas celulares, alcanzar componentes intracelulares y modular con alta especificidad las interacciones proteína-proteína implicadas en vías patológicas [11].

Dentro de estos compuestos, destaca el VX-147 (inaxaplin), un inhibidor oral de canal APOL1 que ha demostrado resultados alentadores en un estudio de fase 2a, con reducción significativa de la proteinuria en pacientes con GESF asociada a variantes de alto riesgo APOL1. Tras validar su eficacia en modelos preclínicos, inaxaplin fue administrado durante 13 semanas en pacientes con variantes G1/G1, G1/G2 o G2/G2, observándose una disminución del 47,6 % en la razón proteína-creatinina urinaria [20]. Aunque los resultados fueron consistentes incluso en pacientes bajo tratamiento estándar, es un estudio con diseño de brazo único, de pequeño tamaño muestral.

Adicionalmente, el inhibidor MZ-301 ha mostrado capacidad para bloquear las corrientes iónicas inducidas por APOL1 G2 en células HEK293 y revertir la citotoxicidad APOL1-dependiente en podocitos humanos inmortalizados. Estos hallazgos preclínicos fueron acompañados por reducción del cociente albúmina/creatinina urinario en modelos murinos G2, lo que lo posiciona como otro candidato terapéutico en desarrollo [21].

Otro enfoque emergente es el uso de oligonucleótidos antisentido (ASO), terapias que modifican la expresión génica mediante unión a secuencias específicas de mRNA, induciendo su degradación por RNasa H1 o interfiriendo con su traducción. El ASO IONIS-APOL1Rx, desarrollado por Ionis Pharmaceuticals, ha demostrado eficacia en modelos transgénicos al reducir la expresión de APOL1 y prevenir la proteinuria inducida por interferones. El compuesto ha sido objeto de un estudio fase 1 en humanos (NCT04269031) para evaluar su seguridad y farmacocinética, y actualmente se desarrolla otro ensayo fase 1 (NCT05351047) con el compuesto ION532 (AZD2373) [22].

Dada la participación de la vía JAK/STAT en la sobreexpresión inducida por interferones, también se ha propuesto su inhibición como estrategia terapéutica. El inhibidor de JAK baricitinib se encuentra en evaluación en el ensayo clínico fase 2 JUSTICE (NCT05237388), con el objetivo de reducir el daño renal en pacientes con variantes de alto riesgo [23].

En conjunto, las terapias dirigidas contra APOL1 están revolucionando el abordaje de estas nefropatías, y su desarrollo progresivo marca el inicio de una nueva era de medicina de precisión en nefrología. Se requerirán estudios adicionales para validar su eficacia y seguridad a largo plazo, definir los perfiles ideales de pacientes candidatos y desarrollar biomarcadores no invasivos para anticipar la enfermedad y monitorear la respuesta terapéutica.

Conclusiones

La nefropatía asociada a variantes de riesgo del gen APOL1 constituye un modelo paradigmático de interacción entre susceptibilidad genética y respuesta inmune en la génesis de la enfermedad renal. La evidencia actual demuestra que las variantes G1 y G2, si bien confieren protección evolutiva frente a *Trypanosoma brucei*, predisponen a un fenotipo renal grave caracterizado por glomerulopatía colapsante, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y nefropatía asociada al VIH, particularmente en individuos de ascendencia africana con genotipo de alto riesgo.

Desde el punto de vista inmunológico, APOL1 se comporta como un mediador inflamatorio clave, cuya expresión es intensamente inducida por citocinas como IFN-γ e IL-1β mediante la vía JAK/STAT, así como por mecanismos alternativos. Su sobreexpresión en podocitos y células endoteliales desencadena disfunción celular, alteraciones en el transporte iónico, daño lisosomal, estrés mitocondrial y activación de los sensores inflamatorios NLRP3 y STING. Estos eventos configuran un microambiente proinflamatorio que favorece la muerte celular, la proteinuria y la progresión hacia la enfermedad renal crónica.

El concepto del "segundo golpe" resulta esencial para explicar la penetrancia incompleta de estas variantes: estímulos como infecciones, hipoxia, exposición a interferones o uso de terapias inmunomoduladoras pueden actuar como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos. Este enfoque multifactorial subraya la relevancia del contexto inmunológico en la patogénesis de la nefropatía por APOL1.

En el plano terapéutico, el esclarecimiento de estas vías patogénicas ha impulsado el desarrollo de estrategias de medicina de precisión. Agentes como inaxaplin —inhibidor de los canales APOL1—, oligonucleótidos antisentidos y bloqueadores de la vía JAK/STAT se encuentran en fases avanzadas de investigación y podrían transformar el abordaje clínico de estas nefropatías. No obstante, es imprescindible la realización de ensayos clínicos de gran escala que avalen su eficacia y seguridad a largo plazo.

En síntesis, la nefropatía por APOL1 es una entidad compleja y heterogénea en la que convergen genética, inmunidad e inflamación. Su comprensión integral no solo facilita la identificación de nuevas dianas terapéuticas, sino que también ofrece una plataforma para el desarrollo de intervenciones personalizadas en nefrología.

Contribuciones de los autores

Mayra Estacio: conceptualización; Joaquín Rodelo: metodología; Mayra Estacio y Joaquín Rodelo: investigación; Mayra Estacio: curación de datos; Joaquín Rodelo y Mayra Estacio: análisis formal; Mayra Estacio: redacción del borrador original; Joaquín Rodelo y Mayra Estacio: redacción, revisión y edición; Joaquín Rodelo: supervisión.

Declaración de fuentes de financiación

Este trabajo no recibió financiación específica de organismos públicos, comerciales ni entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros ni no financieros que puedan haber influido en la realización de este trabajo o en la interpretación de sus resultados.

Implicaciones éticas

Por tratarse de una revisión narrativa de la literatura basada en estudios previamente publicados, este trabajo no requirió aprobación por parte de un comité de ética en investigación ni consentimiento informado, dado que no implicó la participación directa de seres humanos o animales ni la recolección de datos personales identificables.

Uso de la inteligencia artificial (IA)

Se utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa para apoyar la creación y el diseño de la figura incluida en este manuscrito. Los autores revisaron y validaron el contenido científico y la representación de los mecanismos presentados, y asumen plena responsabilidad por la exactitud, integridad y versión final de la figura.

Declaración de datos

Los datos que respaldan los hallazgos de esta revisión narrativa provienen de los estudios publicados y citados en el manuscrito. No se generaron conjuntos de datos originales para este trabajo. La información adicional sobre los estudios incluidos puede consultarse en las referencias bibliográficas correspondientes.

Referencias

[1] Freedman BI. APOL1 and nephropathy progression in populations of African ancestry. Semin Nephrol. 2013 Sep;33(5):425-432. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.07.004 ↑Ver página 2

[2] Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, *et al.* US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2015;66(1 Suppl 1):Svii, S1-305. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.001 ↑Ver página 2

[3] Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Vanhollebeke B, *et al.* Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science. 2010 Aug 13;329(5993):841-845. https://doi.org/10.1126/science.1193032 ↑Ver página 3

[4] 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 Sep;21(9):1422-1426. https://doi.org/10.1681/ASN.2010070730 ↑Ver página 3

[5] Madhavan S, O'Toole JF. The biology of APOL1 with insights into the association of *APOL1* variants with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014 Apr;18(2):238-242. https://doi.org/10.1007/s10157-013-0907-4 ↑Ver página 3

[6] 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. 2015 Feb;87(2):332-342. https://doi.org/10.1038/ki.2014.270 ↑Ver página 3, 5, 6

[7] Wang DP, Yu ZX, He ZC, Liao JF, Shen XB, Zhu PL, *et al.* Apolipoprotein L1 is transcriptionally regulated by SP1, IRF1 and IRF2 in hepatoma cells. FEBS Lett. 2020 Oct;594(19):3108-3121. https://doi.org/10.1002/1873-3468.13887 ↑Ver página 5

[8] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nat Rev Immunol. 2019 Aug;19(8):477-489. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0 ↑Ver página 6, 7

[9] Wu J, Raman A, Coffey NJ, Sheng X, Wahba J, Seasock MJ, *et al.* The key role of NLRP3 and STING in APOL1-associated podocytopathy. J Clin Invest. 2021 Oct;131(20):e136329. https://doi.org/10.1172/JCI136329 ↑Ver página 7

[10] Nystrom SE, Li G, Datta S, Soldano KL, Silas D, Weins A, *et al.* JAK inhibitor blocks COVID-19 cytokine-induced JAK/STAT/APOL1 signaling in glomerular cells and podocytopathy in human kidney organoids. JCI Insight. 2022 Jun 8;7(11):e157432. https://doi.org/10.1172/jci.insight.157432 ↑Ver página 7

[11] Vasquez-Rios G, De Cos M, Campbell KN. Nuevas terapias para la enfermedad renal mediada por APOL1: de las vías moleculares a las opciones terapéuticas. Kidney Int Rep. 2023;8(11):2226-2234. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.028 ↑Ver página 7, 9

[12] Abid Q, Best Rocha A, Larsen CP, Schulert G, Marsh R, Yasin S, *et al.* APOL1-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis in a patient with STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). Am J Kidney Dis. 2020 Feb;75(2):287-290. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.010 ↑Ver página 7

[13] Husain SA, Chang JH. Searching for second hits for the development of APOL1-associated kidney disease. Kidney Int Rep. 2019;4(7):911-913. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.007 ↑Ver página 7

[14] Thomson R, Finkelstein A. Human trypanolytic factor APOL1 forms pH-gated cation-selective channels in planar lipid bilayers: relevance to trypanosome lysis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar;112(10):2894-2899. https://doi.org/10.1073/pnas.1421953112 ↑Ver página 8

[15] Olabisi OA, Zhang JY, VerPlank L, Zahler N, DiBartolo S, Heneghan JF, *et al.* APOL1 kidney disease risk variants cause cytotoxicity by depleting cellular potassium and inducing stress-activated protein kinases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan;113(4):830-837. https://doi.org/10.1073/pnas.1522913113 ↑Ver página 8

[16] Ma L, Ainsworth HC, Snipes JA, Murea M, Choi YA, Langefeld CD, *et al.* APOL1 kidney-risk variants induce mitochondrial fission. Kidney Int Rep. 2020 Mar;5(6):891-904. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.020 ↑Ver página 8

[17] Carracedo M, Ericson E, Ågren R, Forslöw A, Madeyski-Bengtson K, Svensson A, *et al.* APOL1 promotes endothelial cell activation beyond the glomerulus. iScience. 2023 May;26(6):106830. https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106830 ↑Ver página 8

[18] 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 Aug;283(31):21540-21549. https://doi.org/10.1074/jbc.M800214200 ↑Ver página 8

[19] 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 Aug;307(3):F326-F336. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00647.2013 ↑Ver página 8

[20] Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, *et al.* Inaxaplin for proteinuric kidney disease in persons with two APOL1 variants. N Engl J Med. 2023 Mar;388(11):969-979. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202396 ↑Ver página 9

[21] Assimon V, Bronner S, Yu C, Zha W, Hoek M, Sinz C, *et al.* MZ-301 is a small molecule inhibitor of APOL1 pore function that attenuates albuminuria in a mouse model of APOL1-mediated kidney disease: FR-PO318. J Am Soc Nephrol. 2022;33(11 Suppl):411-412. https://doi.org/10.1681/ASN.20223311S1411c ↑Ver página 9

[22] Aghajan M, Booten SL, Althage M, Hart CE, Ericsson A, Maxvall I, *et al.* Antisense oligonucleotide treatment ameliorates IFN-γ-induced proteinuria in APOL1-transgenic mice. JCI Insight. 2019 Jun 20;4(12):e126124. https://doi.org/10.1172/jci.insight.126124 ↑Ver página 9

[23] Olabisi OA, Barrett NJ, Lucas A, Smith M, Bethea K, Soldano K, *et al.* Design and rationale of the phase 2 baricitinib study in apolipoprotein L1-mediated kidney disease (JUSTICE). Kidney Int Rep. 2024 Jun;9(9):2677-2684. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.06.033 ↑Ver página 9