

***Die Assoziation der Podozytenintegrität mit histopathologischen  
Nierenläsionen und der Progression von Nierenerkrankungen***

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Marius Wittig

aus

Lübeck

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Tobias B. Huber

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Jun Oh

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Jun Oh

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Oliver Michael Steinmetz

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Catherine Meyer-Schwesinger

Datum der mündlichen Prüfung: 17.02.2026

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>DARSTELLUNG DER PUBLIKATION.....</u></b>	<b>4</b>
<b>NIERENERKRANKUNGEN EIN GLOBALES PROBLEM .....</b>	<b>4</b>
<b>DER PODOZYT.....</b>	<b>6</b>
<b>DER VERLUST DER FUßFORTSÄTZE .....</b>	<b>7</b>
<b>METHODEN UND ERGEBNISSE.....</b>	<b>9</b>
<b>LIMITATIONEN UND AUSBLICK .....</b>	<b>13</b>
<b><u>MANUSKRIFT MIT LETTER OF ACCEPTANCE .....</u></b>	<b>14</b>
<b>LETTER OF ACCEPTANCE .....</b>	<b>14</b>
<b>MANUSKRIFT.....</b>	<b>16</b>
<b>SUPPLEMENTAL DATA.....</b>	<b>39</b>
<b><u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b>53</b>
<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b>54</b>
<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b>62</b>
<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b>63</b>
<b><u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u></b>	<b>64</b>
<b><u>ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS .....</u></b>	<b>66</b>
<b><u>EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG .....</u></b>	<b>67</b>
<b><u>DANKSAGUNG.....</u></b>	<b>68</b>

## Darstellung der Publikation

### **Nierenerkrankungen ein globales Problem**

Die Nieren sind zentral für die Aufrechterhaltung der Homöostase. Sie regulieren den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, den Blutdruck (Bianchi et al., 1983; Chinard, 1964). und erfüllen wichtige endokrine Funktionen, etwa im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel durch die finale Hydroxylierung von Vitamin D sowie bei der Blutbildung durch die Produktion von Erythropoetin (Bell, 1985; Jelkmann, 2011). Zudem entgiften sie Stoffwechselprodukte, Medikamente und andere Substanzen, die über den Urin ausgeschieden werden. Eine Erkrankung der Nieren und der daraus folgende Funktionsverlust ist daher ein tiefgreifender Eingriff in die Lebensqualität eines Menschen (Knight et al., 2003; Molsted et al., 2007). Auch die Mortalität, insbesondere aus kardiovaskulären Ursachen, steigt mit sinkender Nierenfunktion deutlich an (Foley et al., 1998; Ortiz et al., 2014).

Nierenerkrankungen sind, aufgrund der großen Anzahl der betroffenen Personen, bereits heute eine globale Herausforderung für die Gesundheit. Aktuell sind etwa 850 Millionen Menschen weltweit von einer chronischen Nierenerkrankung betroffen (KDIGO, 2024). Prozentual ausgedrückt sind dies je nach Quelle etwa elf bis 13 % der Weltbevölkerung (Hill et al., 2016). Diese Anzahl könnte bei einer großen Dunkelziffer, vor allem in den Staaten des globalen Südens, noch unterschätzt sein. Bei Patientinnen und Patienten, die eine chronische Nierenerkrankung erworben haben, besteht das Risiko ein Fortschreiten ihrer Erkrankung zu erleiden und letztendlich eine terminale Niereninsuffizienz, im englischen „end stage kidney disease“ (ESKD) zu entwickeln. Diese Patientinnen und Patienten werden mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Nierenersatzverfahren oder eine Organtransplantation benötigen. Aktuell sind über vier Millionen Menschen weltweit dialysepflichtig und es wird erwartet, dass die Anzahl der betroffenen Personen bis 2030 auf etwa 5,4 Millionen steigen wird (Himmelfarb et al., 2020). In Deutschland gab es Stand 2019 zwischen 80.000 bis 100.000 Menschen, die eine Dialyse benötigten, genauere und aktuellere Zahlen sind aufgrund der fehlenden zentralen Erfassung in Deutschland nicht verfügbar (Bundesausschuss, 2020). Es wird erwartet, dass sich die Situation durch die Ausweitung der Risikofaktoren und Auslöser für nicht-immunologische Nierenerkrankungen, wie der arterielle Hypertonus und des Diabetes mellitus, insbesondere des Typs 2, in den nächsten Jahren zusätzlich verschärfen wird (Sun et al., 2022; Vanholder et al., 2017; Xie et al., 2018). In Deutschland ist die Lage wegen der alternden Gesellschaft und des westlichen Lebens- und Ernährungsstils der weltweiten Entwicklung bereits in vielen Punkten voraus und schreitet besonders schnell voran (Bruck et al., 2016). Bereits heute versuchen sich

Grundlagenforscher und Forscherinnen, sowie klinisch tätige Nephrologinnen und Nephrologen, weltweit diesem riesigen und wachsenden globalen Problem auf vielfältige Weise anzunähern. Mit dem Ziel die Lebensqualität, sowie die Gesundheit der Betroffenen, zu erhalten oder diese sogar zu verbessern.

Eine, falls die ESKD bereits eingetreten ist, geeignete Option ist die Nierentransplantation. Nierentransplantationen sind eine Möglichkeit den Betroffenen wieder mehr Autonomie zu gewähren, die Lebensqualität zu steigern und die Mortalität der Erkrankten zu reduzieren (Port et al., 1993; Wolfe et al., 1999). Transplantationen sind jedoch aufgrund des Mangels an Spenderorganen und der Risiken der Immunsuppression aktuell keine Lösung für alle Patientinnen und Patienten. Um dem Mangel an Organen entgegenzuwirken, gibt es aktuell Ansätze im Rahmen der ersten Xenotransplantationen von porcinen Nieren auf den Menschen. Die Anwendung dieser Forschung beschränkt sich im Moment jedoch noch auf einzelne Individuen. (Kawai et al., 2025; Loupy et al., 2023; Montgomery et al., 2022). Daher kommt aufgrund der Anzahl der betroffenen Personen, der Kosten und der Risiken, die eine Nierentransplantation in sich birgt, der Prävention des Progresses von Nierenerkrankungen eine besondere Bedeutung zu. Risikogruppen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit des Progresses ihrer Erkrankung haben, müssen identifiziert werden. Es ist essenziell diesen Gruppen eine optimale Therapie anbieten zu können, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Dies ist umso wichtiger, da uns in den letzten Jahren zusätzlich zu der bereits seit Jahrzehnten etablierten Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Ferguson et al., 1977; Gansevoort et al., 1995) immer mehr pharmakologische Instrumente, wie die SGLT-2 Inhibition (Nuffield Department of Population Health Renal Studies & Consortium, 2022; Palmer & Clegg, 2023; Perkovic et al., 2019; Wheeler et al., 2020; Wheeler et al., 2021) oder der nicht-steroidalen Mineralokortikoidrezeptorinhibition (Bakris et al., 2020; Barrera-Chimal et al., 2019) zur Verfügung stehen. Diese Therapie können wir schon heute einsetzen, um das renale Überleben zu verbessern und die Patientinnen und Patienten vor einer Progression zu ESKD zu bewahren. Diese Medikamente wirken relativ unspezifisch auf die chronische Nierenerkrankung. In den letzten Jahren wird die Pathophysiologie vieler immunologischer Nierenerkrankungen klarer. Im Bereich, der durch Antikörper erzeugten Erkrankungen, wie der membranösen Glomerulonephritis und der minimal-change Glomerulonephritis sind besonders viele Fortschritte erzielt worden (Beck et al., 2009; Hengel et al., 2024; Watts et al., 2022). Somit besteht zumindest für einige immunologische renale Krankheitsentitäten die Hoffnung zukünftig weitere zielgerichtete Therapien zur Verfügung zu haben, um zu verhindern, dass es in diesen Fällen überhaupt zu einer chronischen Nierenerkrankung kommt.

Im Rahmen unserer Publikation und dieser Dissertation haben wir versucht einen Beitrag zur Identifikation von Risikogruppen zu leisten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben ESKD zu entwickeln. Um uns diesem Problem zu stellen, haben wir dafür eine zentrale Zellpopulation der Niere betrachtet, die Podozyten.

### **Der Podozyt**

Podozyten sind hochspezialisierte Zellen, die im menschlichen Körper in den Glomeruli der Niere vorkommen. Die Entdeckung der Glomeruli und seiner Funktionen begann im 17. Jahrhundert durch Marcello Malpighi und wurde in den folgenden Jahrhunderten unter anderem von William Bowman und Carl Ludwig fortgesetzt und konkretisiert.

Diese Filtrationseinheiten befinden sich im Kortex der Nieren. Bei Geburt eines Menschen gibt es in den Nieren über eine Million dieser Filtrationseinheiten. (Preuss, 1993). Von jedem Glomerulus geht ein Tubulussystem ab, welches letztendlich in einem Sammelrohr im Mark der Niere mündet und den Urin, welcher zunächst vom Glomerulum filtriert und vom Tubulussystem konzentriert wurde transportiert. Die Glomeruli sind zusammen mit ihren Tubuli, neben vielen weiteren Funktionen, für die Entgiftung von harnpflichtigen Substanzen, die Regulation des Blutdruckes, sowie für die Homöostase des Flüssigkeitshaushaltes verantwortlich.

Anatomisch betrachtet besteht ein Glomerulus aus einem zuführenden arteriellen Gefäß (Vas afferens), welches in eine verknäulte Kapillare mündet und in einem abfließenden weiterhin arteriellen Gefäß (Vas efferens) endet. Dieses Kapillarbündel ist in einer Kapsel aus Bindegewebszellen (Bowman-Kapsel) lokalisiert. Neben Zellen, wie den Mesangiumzellen oder anderen Bindegewebszellen, welche insbesondere eine stützende und regulierende Funktion für die Glomeruli haben, werden die Hauptfunktionen des Glomerulus von den drei Bestandteilen der Filtrationsbarriere erfüllt. Diese sind, die die Kapillare auskleidenden fenestrierten Endothelzellen, die glomeruläre Basalmembran, welche von den Endothelzellen und den Podozyten gemeinsam produziert wird und die Podozyten, die auf der blutabgewandten Seite der Membran lokalisiert sind (Mundel & Kriz, 1995).

Da wir uns in unserer Arbeit insbesondere mit den Podozyten beschäftigt haben, wird an dieser Stelle auf eine genauere Beschreibung der weiteren Zelltypen bzw. der Basalmembran verzichtet und für weitere Informationen auf die gängige Literatur zu diesem Thema verwiesen.

Die Podozyten sind hochspezialisierte Epithelzellen, welche, wenn auch in abgewandelter bzw. primitiver Form bereits in Insekten, Amphibien oder Fischen nachgewiesen werden können (Weavers

et al., 2009). Podozyten bilden Fußfortsätze aus, welche die Zelle wie einen mikroskopischen Oktopus erscheinen lassen und die glomeruläre Basalmembran bedecken (Kopp et al., 2020).

Da der Podozyt ein zentraler Baustein des Glomerulus und der Filtrationsbarriere der Niere ist, ist seine korrekte Funktion für die Nierengesundheit ein äußerst wichtiger Faktor (Asanuma & Mundel, 2003). Die Fußfortsätze der Podozyten bilden enge Schlitzmembranen, die eine Filtrationsbarriere erzeugen, welche zusammen mit den anderen Bestandteilen der Blut-Urin-Schranke verhindert, dass Blutzellen und oder Proteine von der Niere filtert werden und somit die Blutbahn verlassen können (Quaggin & Kreidberg, 2008; Rice et al., 2013). Im Rahmen der meisten Nierenerkrankungen ist diese Funktion entscheidend gestört. Wenn das geschieht, führt dies in der Regel aufgrund des Funktionsverlustes der Filtrationsbarriere zu einer Proteinurie und je nach Ort und Ausmaß der Schädigung bzw. der Entität der Erkrankung auch zu einer Hämaturie (Shankland, 2006).

### **Der Verlust der Fußfortsätze**

Der Podozyt reagiert auf äußere Schädigung in vielfältiger Art und Weise, sowohl auf molekularer als auch auf histologischer Ebene. In dieser Arbeit betrachten wir insbesondere eine dieser Verhaltensweisen. Der Podozyt kann im Rahmen einer Schädigung einen Verlust seiner Fußfortsätze erleiden (Kalluri, 2006; Kerjaschki, 2001; Ronco, 2007). Der Verlust beziehungsweise die Verkürzung und Ablösung dieser Fortsätze wird im englischen „foot process effacement“ genannt (Murphy et al., 1979). Die Abkürzung hierfür ist FPE, sodass im Folgenden von FPE gesprochen werden wird. Das FPE kann lichtmikroskopisch nicht ausreichend identifiziert werden. Mittels Elektronenmikroskopie hingegen kann sie dargestellt und quantifiziert werden (Murphy et al., 1979).

FPE geht mit signifikanten Veränderungen der Filterfunktion des Glomerulus einher. Außerdem kann diese Art der Veränderung der Podozyten der Einstieg in den kompletten Verlust des Podozyten sein (Wiggins, 2007).

Die Pathophysiologie der FPE ist komplex und aktuell weiterhin Gegenstand der Forschung FPE ist durch eine Umstrukturierung bzw. Störung des Aktinzytoskeletts der Podozyten gekennzeichnet. (Garg, 2018; Ronco, 2007; Sever et al., 2007). Das Aktinzytoskelett der Podozyten ist wichtig, da an dieser Struktur Proteine wie Nephrin, Podocin und Neph1 binden, welche essenziell für den Aufbau der Schlitzmembranen und somit der Integrität der Filtrationsbarriere sind (Ichimura et al., 2003; Jones et al., 2006; Kestila et al., 1998). Außerdem ist das Aktinzytoskelett an dem Anhaften des Podozyten an der glomerulären Basalmembran beteiligt (Lennon et al., 2014). Es wird vermutet, dass FPE nicht, wie lange vermutet, ein passiver Prozess ist, sondern wird zunehmend als ein

energiekonsumierender, komplexer und aktiver Anpassungsprozess, den der Podozyt anstößt, um das vollständige Ablösen von der glomerulären Basalmembran zu verhindern. Dies ist wichtig, da der vollständige Verlust von Podozyten zu einer glomerulären Sklerose, dem Verlust von Nierenfunktion und letztendlich zu einer chronischen Nierenerkrankung führen kann (Garg, 2018; Wiggins, 2007). Vermutlich sind an dem Prozess des FPE neben den Podozyten selbst auch weitere Zelltypen, welche in der Niere ansässig sind, beteiligt oder werden umgekehrt durch das FPE in Mitleidenschaft gezogen. Ein Beispiel hierfür sind die Endothelzellen der glomerulären Kapillaren. In in-vitro Experimenten mit Zellkulturen, sowie in in-vivo Experimenten mit Mäusen konnte über den Endothelin-1 (EDN1) und Endothelin Rezeptor Typ A Signalweg über Schädigung der Mitochondrien eine FPE induziert werden (Daehn et al., 2014). Auch bei Dysregulation des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signalweges, dessen Signaltransduktion maßgeblich die Funktion von Endothelzellen beeinflusst, kann dies geschehen (Eremina et al., 2006; Eremina et al., 2003). Außerdem sind ebenso andere Zelltypen der Niere, wie die Mesangiumzellen, in der Lage den VEGF-Signalweg zu beeinflussen.

Die Funktion der Mesangiumzellen kann zum Beispiel im Rahmen einer diabetischen Nephropathie beeinträchtigt werden und über den obengenannten Signalweg folgend auch die Podozytenfunktion einschränken und gegebenenfalls FPE erzeugen (Hu et al., 2024).

Auch reaktive Sauerstoffspezies, welche von den Endothelzellen unter Stress freigesetzt werden können, können die Podozyten schädigen und die Integrität der Fußfortsätze beeinträchtigen (Nagasu et al., 2016; Wei & Szeto, 2019).

Diese Interaktionen veranschaulichen exemplarisch die Komplexität der molekularen Signalwege, die zwischen den verschiedenen renalen Zelltypen ablaufen und zum Nachteil für die Funktion der Podozyten werden können. Umgekehrt scheint das FPE nicht nur einen auf Podozyten isolierten Effekt zu haben. Es gibt negative Rückkopplungseffekte, die im Rahmen der Schädigung der Podozyten, auf andere Zellen auftreten können. Ein Beispiel hierfür sind erneut die Endothelzellen. Geschädigte Podozyten schütten Angiopoetin-2 (Ang-2) aus, welches einen proinflammatorischen Effekt auf die Endothelzellen haben kann und diese daher in ihrer korrekten Funktion behindert. Neben den kurz beispielhaft beschriebenen Signalwegen gibt es noch eine Reihe weiterer vollständig oder auch nur teilweise untersuchter Signalwege, die dieses komplexe Zusammenspiel orchestrieren (Chen et al., 2020; Davis et al., 2007; Hu et al., 2024; Imig et al., 2022; Osterby et al., 1990; Schleicher et al., 1996).

Anhand dieser Beispiele zeigt sich, dass für die Integrität der Filtrationsbarriere und die normale Nierenfunktion ein enges und möglichst eng abgestimmtes Zusammenspiel der verschiedenen renalen Zelltypen nötig ist. Durch den Verlust der podozytären Fußfortsätze kann das dafür benötigte Gleichgewicht möglicherweise entscheidend gestört werden.

Bei Verlust der podozytären Fußfortsätze setzt aufgrund der gestörten Funktion der Filtrationsbarriere eine Proteinurie bzw. Albuminurie ein (Shankland, 2006; Wiggins, 2007). Jedoch tritt diese nicht bei allen Krankheitsbildern, die ein FPE aufweisen, gleichermaßen und im gleichen Ausmaß auf (Kalluri, 2006; van den Berg et al., 2004). Zudem kommt es umgekehrt bei manchen Krankheitsbildern nicht zu einem deutlichen Verlust der Fußfortsätze und trotzdem entsteht bei diesen eine Albuminurie (Garg, 2018). Aktuell wird die Proteinurie bzw. präziser die Albuminurie als ein entscheidender Faktor für die weitere Schädigung der Nieren und somit Progression der Nierenerkrankungen betrachtet. Die Toxizität der Albuminurie bezogen auf die Progression von Nierenerkrankungen wurde bereits in vielen Studien untersucht (Erkan, 2013; Reich et al., 2007; Verma et al., 2024). Auch die Reduktion der Albuminurie wird aktuell als ein Maß für die Reduktion der Progression der Nierenerkrankungen verwendet (Heerspink et al., 2015). Das Ausmaß bzw. die Schwere des FPE, welche aus den histologischen Berichten der elektronenmikroskopischen Untersuchungen entnommen wurde, ist bemerkenswerterweise bisher nicht systematisch in größeren Kohorten und insbesondere bezogen auf die Progression verschiedener Nierenerkrankungen untersucht worden. Unsere zentrale Fragestellung war daher, ob die systemische Analyse von FPE zusätzliche Informationen über die Prognose verschiedener Nierenerkrankungen ermöglichen kann. Wir untersuchten, ob es Assoziationen zwischen dem Grad des FPE in der Elektronenmikroskopie und unterschiedlichen histopathologischen Schädigungsmustern in der Lichtmikroskopie gibt. Zusätzlich haben wir mittels Mediationsanalysen untersucht, ob FPE direkt zur Entwicklung eines Nierenversagens beiträgt oder ob dieser Zusammenhang vollständig oder teilweise über die Albuminurie vermittelt wird.

### **Methoden und Ergebnisse**

Für unsere Arbeit hatten wir Zugriff auf Daten aus einer Kohorte von Patientinnen und Patienten, die sich einer Nierenbiopsie unterziehen mussten, der Boston Kidney Biopsy Cohort (BKBC). Die BKBC ist eine prospektive Studie, welche Patienten und Patientinnen über 18 Jahre, die eine Eigennierenbiopsie in einem der drei teilnehmenden Bostoner Krankenhäuser unterzogen wurden,

einschloss. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten fand zwischen dem September 2006 und dem Oktober 2018 statt. Die histologischen Proben der Biopsien wurden von zwei erfahrenen Nephropathologen unabhängig voneinander untersucht. Neben dem Grad des FPEs wurden auch die verschiedenen lichtmikroskopisch zu detektierenden histologischen Schädigungsmuster der Proben erfasst und soweit möglich quantifiziert. Im Rahmen der Studie wurden verschiedene Laborwerte, wie die Albuminurie und das Kreatinin über einen längeren Zeitraum erhoben beziehungsweise aus der elektronischen Patientenakten der Patienten entnommen, sodass sich aus diesen Daten ein Langzeitverlauf der Nierenfunktion rekonstruieren lässt. Insgesamt konnten wir die Daten von 813 Patientinnen und Patienten im Rahmen unserer Arbeit auswerten und für die weiteren statistischen Analysen verwenden. Für eine genauere Beschreibung der Studiendetails kann in diesem Zusammenhang auch auf (Srivastava et al., 2018) verwiesen werden.

Der primäre Endpunkt für unsere Studie war der Zusammenhang zwischen dem terminalen Verlust der Nierenfunktion, definiert als Beginn eines Nierenersatzverfahrens oder einer Nierentransplantation, und dem Schweregrad des FPEs. Zudem betrachteten wir als sekundären Endpunkt auch die Gesamtsterblichkeit (All-cause mortality) im Zusammenhang zum Schweregrad des FPEs.

Um diese Endpunkte untersuchen zu können, führten wir time-to-event Analysen durch. Wir nutzen für die Analysen accelerated failure time (AFT) Modelle, welche verschiedene Verteilungen wie die Weibull-, Cox- Proportional-Hazard und Exponentialverteilung berücksichtigten (Wittig et al., 2025). Um die Analysen präziser durchführen zu können und um die für ausreichende Signifikanz nötige Anzahl von Patientinnen und Patienten zu erreichen, dichotomisierten wir den Grad des FPEs in zwei Gruppen. Hierbei fassten wir jeweils nicht vorhanden (bis 10%) und mild (10-25%), sowie moderat (26-50%) und schwer (über 50%) zu einer Gruppe zusammen, um diese miteinander in den Analysen zu vergleichen.

Mit unseren Ergebnissen konnten wir zeigen, dass Patientinnen und Patienten, welche ein höhergradiges FPE (moderat oder schwer) hatten, ein 2,7-fach erhöhtes Risiko hatten eine Progression zu einer terminalen Nierenschädigung zu erleiden (Wittig et al., 2025).

Der Zusammenhang zum Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten in der gesamten Kohorte hingegen war in unseren Daten nicht signifikant.

Neben dem Zusammenhang zwischen FPE und der Progression von Nierenerkrankungen betrachtet wir zudem die lichtmikroskopischen Veränderungen, welchen in den Biopsien detektiert werden

konnten. Wir versuchen zu evaluieren, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen Schädigungsmustern und dem Grad der Ausprägung des FPEs gibt.

Um dies zu untersuchen, führten wir multivariable logistische Regressionsmodelle durch, welche wir nach Alter, Geschlecht, Ethnizität und eGFR adjustierten. Die zuvor dichotomisierten histopathologischen Veränderungen dienten als unabhängige Variablen, der zuvor dichotomisierte Grad des FPEs (keine/mild vs. moderat/schwer) als abhängige Variablen (Wittig et al., 2025).

Wir konnten mittels dieser Analysen zeigen, dass das Ausmaß der mesangialen Matrixvermehrung und Zellproliferation, sowie das Ausmaß der interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie mit der Schwere des FPEs in unserer Kohorte signifikant zusammenhängen.

Bezogen auf die interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie ist dies ein Befund, den wir bereits vor den Analysen erwartet hatten. Diese Veränderungen können bekannterweise eine abgelaufene schwere Schädigung des Nierenparenchyms bzw. Vernarbung und damit direkt den Progress von Nierenerkrankungen repräsentiert (Bohle et al., 1987; Rosenbaum et al., 1967; Srivastava et al., 2018). Neuere Studien zeigen, dass auch zwischen den Podozyten und den Tubuluszellen durch verschiedene Zytokine eine enge zelluläre Kommunikation stattfindet. Bei Schädigung einer dieser Zellpopulation kann auch die andere Population über diese biochemische Achse in ihrer Funktion beeinträchtigt werden (Jiang et al., 2022; Li et al., 2024; Wang et al., 2018; Zou et al., 2021).

Möglicherweise ist daher die beobachtete Assoziation zumindest teilweise ein Ausdruck der Schädigung der Tubuluszellen bei gleichzeitig vorliegendem FPE. Weitere Forschungsprojekte auf molekularer Ebene sind erforderlich, um diesen möglichen Zusammenhang beweisen zu können.

Die mesangiale Matrixvermehrung und Zellproliferation kommt in verschiedenen Entitäten von Nierenerkrankungen vermehrt vor. Das hierfür bekannteste Beispiel ist die Schädigung der Niere durch einen Diabetes mellitus, auch diabetische Nephropathie genannt. Dort scheinen die Veränderungen des Mesangiums ein entscheidender Faktor in der Pathophysiologie der Erkrankung zu sein. Bekannt ist, dass das Ausmaß der mesangialen Veränderungen in dieser Krankheitsentität mit dem Grad der Albuminurie korreliert (Hu et al., 2024; Kriz, 2018; Mauer et al., 1984; Steffes et al., 1989). Aber auch in verschiedenen Formen der fokal-segmentalen Glomerulosklerose ist die mesangiale Matrixvermehrung ein häufiger histopathologischer Befund. Diese wird vermutlich durch die direkte Schädigung der Podozyten und den Verlust dieser ausgelöst (Chen et al., 2019; Fukuda et al., 2012; Wharram et al., 2005). Andere Studien konnten zeigen, dass mesangiale Matrixvermehrung sowohl durch FPE ausgelöst werden als auch ihrerseits FPE verstärken kann (Hu et al., 2024; Kriz,

2018). Insgesamt ist die Korrelation von mesangialer Matrixvermehrung und Zellproliferation ein Befund, der zusätzlich die komplexen Signalwege, die zwischen den Mesangiumzellen und den Podozyten ablaufen, in den Fokus rücken sollte. Vielleicht wird es zukünftig möglich sein diese positiv zu beeinflussen, um den negativen Kreislauf, welchen im Rahmen einer Schädigung entstehen kann, zu durchbrechen.

Interessanterweise konnten wir mit unseren Daten keinen Zusammenhang zwischen FPE und segmentaler oder globaler Glomerulosklerose herstellen, obwohl die Glomerulosklerose bei vielen der Krankheitsentitäten einen Zwischenschritt zwischen FPE, mesangialer Matrixvermehrung und interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie darstellt. Dies begründet sich vermutlich im Zeitpunkt, an denen die Biopsien durchgeführt wurden. Nierenbiopsien bei Erkrankungen, welche immunologischer Genese sind und direkt das Glomerulum betreffen, werden in den meisten Fällen zu einem sehr frühen Zeitpunkt durchgeführt, sodass die glomeruläre Sklerose ggf. noch nicht signifikant in der Lichtmikroskope ersichtlich war. Bei nicht immunologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Diabetes Mellitus oder auch der hypertensiven Nephropathie, hingegen erfolgt die Biopsie häufiger zu einem späteren Zeitpunkt, an welchem bereits eine ausgeprägte interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie eingetreten ist, oder wird gegebenenfalls gar nicht mehr durchgeführt (Wittig et al., 2025).

Wie oben beschrieben wird aktuell angenommen, dass die Albuminurie ein wesentlicher Faktor für den Verlust von Nierenfunktion im Rahmen der podozytären Schädigung darstellt. Um den Effekt der Albuminurie von einem möglichen, direkt schädigendem Effekt des FPEs trennen zu können, führten wir eine Mediationsanalyse durch (VanderWeele, 2011, 2014 ). Dies ist eine statische Methode, welche bisher selten in der nephrologischen Forschung angewendet wurde und einen statistischen Effekt in vier Komponenten zerlegen kann. Mit unserer Analyse konnten wir Hinweise darauf finden, dass es einen direkten und einen indirekten Effekt von FPE auf das Risiko ein Nierenversagen zu erleiden gibt. Ein Teil des Effektes kann über die Albuminurie als Mediator erklärt werden.

Die Mediationsanalyse bestätigte, dass moderates und schweres FPE die Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes Nierenversagen signifikant verkürzt und dass die Albuminurie diese Assoziation direkt und indirekt beeinflusst (Wittig et al., 2025). Die genauen Mechanismen durch welche FPE das Risiko des Fortschreitens der Nierenerkrankung bedingt, sind Gegenstand der experimentellen Grundlagenforschung. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie von FPE könnte in der Zukunft neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von progressionshemmenden

Medikamenten bieten, mit dem Ziel die Prognose von Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankungen zu verbessern.

### **Limitationen und Ausblick**

Die lange Nachbeobachtungszeit und die Größe der Kohorte stellen zentrale Stärken unserer Analyse dar. Ein weiterer Vorteil ist das breite Spektrum an Nierenerkrankungen, das Rückschlüsse auf den Einfluss von FPE auf die Progression verschiedener Krankheitsbilder erlaubt. Eine Limitation besteht darin, dass aufgrund kleiner Subgruppen keine belastbaren Aussagen zu einzelnen Entitäten möglich sind. Zudem könnten spezifische Erkrankungen die Analysen verzerrt haben. So ist die Prognose bei Minimal-Change-Disease trotz häufig ausgeprägtem FPE meist günstig, während Erkrankungen wie fokal-segmentale Glomerulosklerose oder vaskulitische Nephritiden mit einer schlechteren renalen Prognose einhergehen (Gottenberg et al., 2007; Vivarelli et al., 2017).

Eine weitere Einschränkung ist, dass die Behandlung der Patient:innen nicht vollständig aus den Daten extrahiert werden konnte, was zu einem potenziellen Bias führt. Auch fehlten podometrische Parameter wie Podozytenanzahl, -größe oder -dichte, die zusätzliche Informationen über den Schweregrad der Schädigung hätten liefern können. Nicht gemessene Variablen könnten ebenfalls Verzerrungen verursacht haben.

Um diese Limitationen zu adressieren, braucht es größere Kohorten mit längerer Nachbeobachtung, wie es in der Kardiologie bereits etabliert ist. Weitere Biopsie-basierte Kohortenstudien mit standardisiertem Follow-up sind erforderlich, um unsere Ergebnisse zu validieren, Verzerrungen zu minimieren und Krankheitsentitäten besser vergleichbar zu machen.

Wir hoffen, dass der Einfluss von FPE auf die Progression von Nierenerkrankungen durch diese und zukünftige Studien besser verstanden werden kann. Derzeit ist die Erfassung von FPE noch nicht global standardisiert. Eine künftige Standardisierung sowie die Integration ultrastruktureller Marker könnten die prognostische Aussagekraft histopathologischer Befunde verbessern. Die Frage nach der Prognose ist für Patient:innen zentral, jedoch für viele Kliniker:innen schwer zu beantworten.

Unsere Analysen werfen zudem neue Fragen auf. Ein nächster Schritt wäre die Vereinheitlichung des FPE-Scorings mittels künstlicher Intelligenz – erste Ansätze existieren bereits und könnten auf unsere Kohorte angewendet werden. Darüber hinaus planen wir, unsere Methoden auf andere Kohorten zu übertragen, um eine externe Validierung zu ermöglichen. In Hamburg steht uns hierfür eine umfangreiche Biopsiekohorte zur Verfügung. Die Anwendung unserer Ergebnisse auf diese Population könnte helfen, Risikopatient:innen künftig besser zu identifizieren.

## Manuskript mit Letter of Acceptance

### Letter of Acceptance

Jul 24, 2025

RE: K360-2025-000370R1, entitled "The Associations of Foot Process Effacement with Kidney Histopathologic Lesions and Disease Progression"

Dear Dr. Insa Marie Schmidt,

I am pleased to inform you that your manuscript, titled "The Associations of Foot Process Effacement with Kidney Histopathologic Lesions and Disease Progression" has been accepted for publication in Kidney360.

In the next 4-6 weeks you will receive page proofs of your article for your review and approval. These page proofs must be reviewed, and corrections made, within 48 hours of receipt. Failure to return your proof in a timely manner may result in a delay in the publication of your article. As you are reviewing the proof, please pay careful attention to the spelling of all author names, which will appear exactly as entered in the title page of the manuscript.

We encourage all authors to E-Mail their individual and/or institutional Twitter/X and Bluesky handles\* to [journals@asn-online.org](mailto:journals@asn-online.org) for article promotion on social media. The ASN Journal Portfolio posts on Twitter/X and Bluesky and cannot accept additional social media handles. Check out other ways in which you can promote your article at meetings and on social media at <https://journals.lww.com/asnjournals/Pages/Information-for-Authors.aspx#20>.

\*Authors' social media handles are housed in the ASN Journal Portfolio's manuscript submission system, Editorial Manager, under the "Fax" field (Twitter/X) and "Secondary Phone" field (Bluesky) of authors' profiles. Fax and Secondary Phone information are no longer collected and housed in Editorial Manager.

We hope you found the quality of your manuscript enhanced by the Kidney360 peer-review process, which is invaluable to the vigor and strength of the journal. We hope that you will agree to review manuscripts for the journal in the future.

Thank you for submitting your interesting and important work to the journal. It is a pleasure to receive and publish manuscripts of this quality in Kidney360. I deeply appreciate your support of the journal and look forward to the opportunity to consider further manuscripts from your group.

Sincerely,

Michael Allon, Editor-in-Chief

Luis Juncos, Deputy Editor

Mark Perazella, Deputy Editor

Kidney360

<https://www.editorialmanager.com/kidney360/>

Your username is: \*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

Reviewer Comments:

Reviewer 1: The authors have reasonably addressed the concerns.

Reviewer 2: The authors have addressed the questions asked by the reviewer

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following

URL: <https://www.editorialmanager.com/kidney360/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

## Manuskript

### The Associations of Foot Process Effacement with Kidney Histopathologic Lesions and Disease Progression

Marius Wittig<sup>1,2</sup>; Ashish Verma<sup>3</sup>; Andrea Bellavia<sup>4</sup>; Sophia Rosan<sup>3</sup>; Sophie E. Claudel<sup>3</sup>; Aditya Surapaneni<sup>5</sup>; Ragnar Palsson<sup>6</sup>; Anand Srivastava<sup>7</sup>; Isaac E. Stillman<sup>8</sup>; Joel M. Henderson<sup>9</sup>; Laurence H. Beck Jr.<sup>3</sup>; Jeffrey B. Hodgins<sup>10</sup>; Morgan E. Grams<sup>5</sup>; Eugene P. Rhee,<sup>6</sup>; Tobias B. Huber<sup>1,2</sup>; Sushrut S. Waikar<sup>3</sup>; Insa M. Schmidt<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hamburg Center for Kidney Health (HCKH), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>2</sup>III. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>3</sup>Section of Nephrology, Department of Medicine, Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine and Boston Medical Center, Boston, MA, USA

<sup>4</sup>Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

<sup>5</sup>Department of Medicine, New York University Langone School of Medicine, New York, NY, USA

<sup>6</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

<sup>7</sup>Division of Nephrology, University of Illinois Chicago, Chicago, IL, USA

<sup>8</sup>Department of Pathology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

<sup>9</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine and Boston Medical Center Boston, MA, USA

<sup>10</sup>Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

**Running head:** Foot process effacement, Histopathologic Lesions, and Kidney Disease Progression

**Keywords:** Foot process effacement, histopathology, kidney failure, podocytes

#### Corresponding author:

Insa Marie Schmidt, MD, MPH  
Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine  
Boston Medical Center, Section of Nephrology  
650 Albany St, EBRC, Room 527  
Boston, MA 02118  
email: [ischmidt@bu.edu](mailto:ischmidt@bu.edu)

Word count of abstract: 289

Word count of text: 3,111

Tables: 1

Figures: 4

References: 49

## **Abstract**

### **Background**

Foot process effacement (FPE), a marker of podocyte injury observable via electron microscopy (EM), plays a key role in the pathophysiology of albuminuria and kidney disease progression. Whether FPE, as reported on kidney biopsies, is associated with histopathologic lesions and adverse clinical outcomes across a range of kidney diseases has not yet been explored.

### **Method**

We developed semi-quantitative scores from free text pathologists' descriptions of FPE severity, using EM reports from 813 participants in the Boston Kidney Biopsy Cohort (BKBC), a prospective cohort study of individuals with biopsy-confirmed kidney disease. Logistic regression and accelerated failure time models were used to assess the associations of FPE severity with pathologist-adjudicated histopathologic lesions and progression to kidney failure, respectively. In exploratory analysis, we employed mediation analysis to decompose the total effect of FPE severity on kidney failure, exploring the role of measured albuminuria as a mediator in this pathway.

### **Results**

Fifty-six % of BKBC participants had no or mild FPE and 44% had moderate or severe FPE. After multivariable adjustment for age, race, sex, and eGFR, more severe mesangial expansion (OR 1.91, 95% CI 1.26 to 2.88,  $p=0.002$ ) and more severe interstitial fibrosis/tubular atrophy (OR 1.60, 95% CI 1.09 to 2.33,  $p=0.015$ ) were significantly associated with moderate or severe FPE. In the fully adjusted model, moderate or severe FPE was associated with a 2.7-fold higher hazard of progression to kidney failure compared to none or mild FPE (HR=2.66 (95% CI 1.91, 3.71,  $p<0.001$ )). Mediation analysis showed that FPE affected kidney failure survival times through both direct effects and indirect (mediated) effects via albuminuria.

### **Conclusion**

FPE is associated not only with glomerular but also tubulointerstitial patterns of injury and may serve as a prognostic tool for assessing the risk of kidney disease progression.

**Key points**

- FPE could serve as a valuable marker for assessing the risk of disease progression across various kidney pathologies.
- The results from this study emphasize the need for a standardized approach to FPE assessment in pathology reporting.
- Incorporating FPE in a standardized manner could improve prognostic accuracy and address current gaps in reporting systems for ultrastructural markers.

## Introduction

Albuminuria and its associated symptoms are the main clinical manifestation of diseases affecting podocytes, which are highly specialized epithelial cells that, along with the basement membrane and endothelium, maintain the glomerular filtration barrier [1-3]. Podocytes send out an array of extensions known as foot processes that interdigitate with adjacent podocytes to enwrap the glomerular capillaries [2,4,5]. Measures of podocyte health, including podocyte density and count, podocyturia, and assessments of foot process integrity have been shown to be predictors of clinical outcomes in various glomerular diseases [6-9]. While podocyte injury and dysfunction are well-established contributors to glomerulopathies, their direct involvement in kidney diseases that are not primarily glomerular in origin is less well understood.

One of the earliest and most common morphologic manifestations of podocyte injury is foot process effacement (FPE), characterized by swelling, retraction, and buckling of podocyte pedicles, leading to the loss of the typical interdigitating pattern [10]. The extent of FPE is routinely documented in electron microscopy (EM) reports of kidney biopsies, yet its associations with long-term kidney outcomes have not been extensively studied. Smaller studies in glomerular diseases such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), IgA nephropathy, and lupus nephritis have demonstrated associations between FPE severity and kidney function decline and disease recurrence [11-13]. However, whether FPE, as reported on kidney biopsies, may serve as a predictor of histopathologic and clinical outcomes across a range of kidney diseases has not been systematically explored.

We hypothesized that FPE may be associated with distinct histopathologic lesions and subsequent adverse clinical outcomes across a spectrum of kidney diseases. To test this hypothesis, we developed semi-quantitative scores from free text of pathologists' descriptions of the extent of FPE and explored this measure across a diverse set of kidney diseases within the Boston Kidney Biopsy Cohort (BKBC), a prospective cohort study of individuals with biopsy-confirmed kidney disease and adjudicated semi-quantitative assessment of histopathology and clinical outcomes.

## Materials and Methods

### *Study Population*

The BKBC is a prospective, observational cohort study of patients  $\geq 18$  years of age who underwent a clinically indicated, native kidney biopsy at three tertiary care hospitals in Boston, MA. Details of the study design have been previously described [14]. Patients included in this study were recruited between September 2006 and October 2018. Exclusion criteria included the inability to provide written consent, severe anemia, pregnancy, and participation in competing studies. Patients provided blood and urine samples on the day of kidney biopsy. For this study, we evaluated 813 participants with available EM reports. The Partners Human Research Committee (the Brigham and Women's Hospital Institutional Review Board) approved the study protocol which is in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

### *Assessment of Foot Process Effacement*

FPE was adjudicated using EM reports. For all study participants, specific descriptors of FPE, as documented in the EM reports, were extracted. In joint sessions with a kidney pathologist (I.M.S and J.H.), each descriptor was then quantified into a scoring system, reflecting the extent of FPE: no effacement (score 0), mild effacement (score 1), moderate effacement (score 2), and severe effacement (score 3) (**Supplemental Table 1**).

### *Histopathologic Outcomes*

Kidney biopsy specimens were adjudicated under light microscopy by two experienced kidney pathologists who provided semiquantitative scores of kidney inflammation, fibrosis, vascular sclerosis, and acute tubular injury. Methods to evaluate and score histopathologic lesions were previously described in detail [14,15] (**Supplemental Table 2**). Of the 13 histopathologic lesions adjudicated, all were scored during study sessions except for grades of global or segmental glomerulosclerosis, which were taken from the biopsy report, because they were each calculated as a percentage of the total number of glomeruli. For regression analyses, histopathologic lesions were dichotomized as described in **Supplemental Table 2**. We combined endocapillary glomerular inflammation, extracapillary cellular crescents, focal glomerular necrosis, and fibrocellular crescents into a single dichotomous variable named 'glomerular inflammation' due to the relatively low prevalence and limited range of severity for each of those lesions in this cohort. All participants'

charts were reviewed alongside histopathologic evaluations to provide the final primary clinicopathologic diagnosis.

### *Clinical Outcomes*

The primary outcome of the study was kidney failure, defined by the initiation of dialysis or a kidney transplant. Death was considered the secondary outcome. To verify information on vital status, changes in creatinine levels, or need for dialysis, we reviewed the electronic medical records (EMR) of the respective hospital and other linked EMR systems. Follow-up was conducted via chart review. Data on eGFR during follow-up was obtained from the EMR and kidney replacement therapy status was confirmed by reviewing the EMR and linkage with the US Renal Data System database. Mortality status was confirmed with the Social Security Death Index. Participants were followed until the occurrence of death, voluntary study withdrawal, loss to follow-up, or February 1, 2020. Participants who had not reached kidney failure were censored at the time of the last available eGFR/serum creatinine measurement or most recent documentation confirming lack of kidney failure. For the outcome of death, participants were censored at the date of last known contact (e.g., clinical note, phone call, or lab result) if no date of death was available.

### *Clinical and Laboratory Data*

Detailed patient information was collected at the biopsy visit, including demographics, medical history, medication lists, and pertinent laboratory data and stored using REDCap electronic data capture tools hosted at Partners Health Care. To calculate kidney function, we obtained serum creatinine (SCr) from the EMR on the day of biopsy. In participants for whom this was unavailable, we measured SCr in available blood samples collected on the day of biopsy. To assess albuminuria, we obtained spot urine protein-to-creatinine ratio (PCR) or urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) from the date of kidney biopsy to 3 months before biopsy from the electronic medical record. If both were available, the ACR was used. If a participant did not have any of these values, we measured urine albumin-to-creatinine ratio from urine collected on the day of the kidney biopsy. If only PCR was available, predicted ACR was calculated using the conversion equation:  $\exp(5.2659 + 0.2934 \times \log(\min(\text{PCR}/50, 1))) + 1.5643 \times \log(\max(\min(\text{PCR}/500, 1), 0.1)) + 1.1109 \times \log(\max(\text{PCR}/500, 1)) - 0.0773 \times (\text{if female}) + 0.0797 \times (\text{if diabetic}) + 0.1265 \times (\text{if hypertensive})$  [16]. SCr and urine creatinine were measured

using a Jaffe-based method and urine albumin was measured by an immunoturbidometric method. The creatinine-based Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation without Race (2021) was used to calculate the eGFR [17].

### *Statistical Analysis*

Descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  standard deviation or median with interquartile range for continuous variables, and as count with percentages for categorical variables. For variables with skewed distributions, we performed logarithmic transformation as appropriate. To investigate differences in eGFR and albuminuria across categories of FPE, we used the Kruskal-Wallis test. We evaluated the relationships between FPE and histopathologic lesions using multivariable logistic regression models. In these models, dichotomized histopathologic lesions served as the independent variables and dichotomized FPE (none/mild vs. moderate/severe) as the dependent variable. Models were further adjusted for age, sex, race, and eGFR.

We performed time-to-event analyses to examine the associations of FPE with kidney failure and death. These analyses employed accelerated failure time (AFT) models, which considered different distributions including Weibull and exponential alongside Cox proportional hazards models. The final model selection (exponential model) was based on the smallest Akaike Information Criterion value (**Supplemental Table 3**) with adjustments for age, race, sex, clinical site, primary clinicopathologic diagnosis of kidney disease (glomerulopathies versus other diagnoses), and log(eGFR). The proportional hazards assumption, which is required by both Cox and AFT exponential models, was verified through the analysis of Schoenfeld residuals. We conducted two sets of sensitivity analyses by (1) excluding individuals with non-proliferative glomerulopathy (FSGS, minimal change disease, membranous nephropathy, lupus nephritis, C1Q nephropathy, collapsing GN, and idiopathic nodular glomerulosclerosis) and (2) stratifying models based on primary clinico-pathologic diagnosis (glomerulopathy vs. other diagnoses). A total of 13 and 45 participants for the death and kidney failure outcomes, respectively, had no follow up time beyond baseline (i.e., time to event or censoring was 0 months) and were retained in the analysis.

In exploratory analyses, four-way decomposition analysis was used to estimate the relative contributions of potential pathways linking FPE to the development of kidney failure with albuminuria as a potential mediator [18,19]. This approach allowed us to break down the total effect of FPE on kidney failure into four components: controlled direct effect (CDE), reference interaction

(INTref), mediated interaction (INTmed), and pure indirect effect (PIE). Briefly, the CDE represents the effect of FPE on kidney failure that does not involve albuminuria (neither interaction nor mediation). INTref is the effect due to interaction between FPE and albuminuria without mediation, INTmed is the effect due to both interaction and mediation by albuminuria, and PIE is the effect due to mediation by albuminuria without interaction (**Supplemental Table 4**). We used AFT exponential regression for the outcome and linear regression for the mediator model (which included albuminuria (log(ACR) as the mediator variable) with adjustments as described above. The 95% confidence intervals were calculated using bootstrapping with 1000 resamplings. The med4way command in STATA 18.0 was used to perform the effect decomposition analyses [20]. We used complete case analysis for the analyses because there was less than 5% missing data. All statistical analyses were performed using STATA 18.0 (STATA Corp, College Station, TX). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### *Baseline characteristics and FPE severity in the BKBC*

**Table 1** and **Supplemental Table 5** summarizes the baseline characteristics of the study cohort. The mean age was  $51.4 \pm 16.9$ , the mean eGFR was  $58.4 \pm 35.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, and the median albuminuria (IQR) was 993.7 [259.2–2836.0] mg/g creatinine. The most common clinicopathologic diagnoses were proliferative and non-proliferative glomerulopathies (33% and 18%, respectively), advanced chronic changes (10%), followed by vascular disease (9%) and diabetic nephropathy (9%). Individuals with higher FPE severity exhibited no significant difference in eGFR compared to those with lower severity (p=0.182) but demonstrated significantly increased levels of albuminuria (p<0.001). Individuals with more severe FPE had higher ACR across the entire eGFR range (**Figure 1 A**). Across the entire cohort, 6% of participants had no FPE, 50% had mild FPE, 15% had moderate FPE, and 29% had severe FPE. **Figure 1 B** shows the breakdown of FPE severity by clinicopathologic diagnosis.

### *Associations of FPE with histopathologic lesions*

Associations between FPE severity and histopathologic lesions are shown in **Figure 2** and **Supplemental Table 6**. After multivariable adjustment for age, race, sex, and eGFR, more severe FPE was significantly associated with more severe mesangial expansion (OR 1.91, 95% CI 1.26 to 2.88,

p=0.002) and more severe interstitial fibrosis/tubular atrophy (OR 1.60, 95% CI 1.09 to 2.33, p=0.015). These associations remained statistically significant and showed larger effect sizes when individuals with non-proliferative glomerulopathies were excluded from the analyses (**Supplemental Table 7**). In stratified analyses, the effect sizes of the associations of FPE with mesangial expansion and IFTA were greater in individuals with non-glomerulopathies (OR 3.31, 95% CI 1.53 to 7.15, p=0.002 and OR 2.14, 95% CI 1.22 to 3.72, p=0.007, respectively), while these associations missed statistical significance in those with glomerulopathies (**Supplemental Table 8**).

#### *Associations of FPE with adverse clinical outcomes*

One hundred fifty-eight individuals progressed to kidney failure and 161 participants died during a median follow-up time of 48 (interquartile range (IQR) 20–78) months and 63 (IQR 36–93) months, respectively. **Figure 3** and **Supplemental Figure 1** show the associations of FPE with subsequent kidney failure and death, respectively. In the fully adjusted model, moderate or severe FPE was associated with a 2.7-fold higher hazard of progression to kidney failure compared to none or mild FPE (HR=2.66 (95% CI 1.91, 3.71), p<0.001). Because we evaluated albuminuria as a mediator in the relationship between FPE and kidney failure, it was not included in our main model. In a sensitivity analysis with additional adjustment for albuminuria, the association between FPE and kidney failure remained statistically significant (HR=1.99 (95% CI 1.39, 2.84), p<0.001) (**Supplemental Table 9**). There was no significant association with death in the fully adjusted model across the entire cohort. When individuals with non-proliferative glomerulopathies were excluded from the analyses, the association of FPE with kidney failure showed a slightly larger effect size (HR=2.87, 95% CI 2.04, 4.04, p<0.001) (**Supplemental Table 10**). In stratified analyses, this association remained significant in individuals with non-glomerulopathies (HR=3.78, 95% CI 2.49 to 5.73, p<0.001) (**Supplemental Table 11**).

#### *Mediation analyses*

In exploratory analyses, we further investigated the role of albuminuria in explaining the effect of FPE on kidney failure using mediation analyses (**Figure 4 A and B**). Four-way decomposition mediation analysis showed that the total effect of FPE on kidney failure estimates to a 72% reduction in survival time to kidney failure comparing individuals with moderate or severe to those with none or mild FPE (effect on total excess relative risk scale = -0.72, corresponding to 72% shorter survival) (**Figure 4 C**). In explaining the mechanisms through which FPE leads to a decrease in survival time to kidney failure,

we found that measured albuminuria plays a role through both mediation and mediated interaction pathways.

## **Discussion**

The disruption of podocyte architecture leading to FPE is a key indicator of podocyte injury [21]. In this study, involving a diverse set of biopsy-confirmed kidney diseases with long-term clinical follow-up, we found strong associations of FPE, as documented in kidney biopsy EM reports, with histopathologic lesions and subsequent kidney failure. Furthermore, our findings highlight the complex pathophysiological role of albuminuria in the relationship between FPE and kidney failure, demonstrating that FPE contributes to kidney failure both directly and indirectly through albuminuria-mediated effects.

Podocyte injury can result from various insults, including mechanical, oxidative, and immunological stress [22]. The histopathologic patterns of kidney disease seen in association with podocyte injury vary depending on the underlying cause and can range from minimal histopathologic changes, as seen in minimal change disease, to progressive glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, as observed in FSGS. In the present study, we found that FPE is associated with more severe mesangial expansion and IFTA after multivariable adjustment.

Mesangial expansion is often observed in FSGS, where podocyte injury triggers a cascade of maladaptive changes, starting with podocyte loss, which drives mesangial expansion, and ultimately leading to segmental and global glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis [9, 23-25]. In diabetic kidney disease, hyperglycemia, along with biomechanical stress from accompanying hypertension and increased glomerular filtration rate, contributes to severe mesangial expansion, which, in turn exacerbates glomerular basement membrane thickening [26, 27].

Several studies have shown that mesangial cell proliferation both drives and accelerates FPE through TGF- $\beta$ -mediated signaling mechanisms, and that the severity of mesangial proliferation correlates with the extent of albuminuria [27-30]. In this study, we did not observe an association between FPE and segmental or global glomerulosclerosis, which may be explained by the composition of the cohort and the timing of biopsies; patients with suspected glomerular disease are typically biopsied early in the disease course, when glomerulosclerosis may not yet be pronounced, whereas mesangial expansion is often already evident. In contrast, patients with diabetic kidney

disease tend to undergo biopsy later in the disease course when severe mesangial expansion is more prevalent.

Our study also found an association of FPE with more severe IFTA, a well-established predictor of kidney disease progression [14, 31, 32]. Recent evidence suggests that podocytes and tubular cells may engage in cellular crosstalk through paracrine and autocrine signaling mechanisms, and that adverse tubuloglomerular crosstalk can accelerate kidney disease progression, regardless of whether the primary insult is confined to the tubulointerstitium or involves both glomerular and tubular injury [33-37]. In line with this, we found that individuals with moderate or severe FPE were at markedly increased risk of progressing to kidney failure compared to those with no or mild FPE. This is similar to findings from smaller studies in glomerular diseases that have demonstrated associations between FPE severity and future kidney function decline [11-13]. Our findings add that FPE, as reported in EM findings, could serve as a valuable tool for assessing the risk of disease progression across a spectrum of kidney pathologies and may highlight the need for a standardized approach to FPE assessment in pathology reporting. Incorporating FPE in a formalized, quantifiable fashion could enhance prognostic accuracy and address the current lack of standardized reporting systems for ultrastructural markers.

Proteinuria respectively albuminuria remains one of the strongest predictors of kidney disease progression [38-40]. However, the specific components of urinary protein and the mechanisms by which proteinuria respectively albuminuria contributes to kidney injury continue to be areas of active investigation [41-44]. Previous studies have demonstrated that high levels of urinary albumin can have toxic effects on tubular cells, leading to apoptosis and the release of pro-inflammatory mediators, which then exacerbate injury to both tubular and glomerular cells [45-47]. Experimental data suggest that FPE originates from disruptions in the actin cytoskeleton, leading to alterations in the slit diaphragm and increased albuminuria. In turn, albuminuria may further exacerbate podocyte injury by inducing oxidative stress and altering cell signaling and gene expression along the nephron, contributing to dedifferentiation [4, 48, 49]. Our findings from mediation analysis support this model, demonstrating that FPE contributes to kidney failure both directly and indirectly through albuminuria-mediated effects. These results may have implications for future epidemiologic studies aimed at assessing the relationship between podocyte injury and kidney failure, as including albuminuria as a confounder in regression models requires careful consideration of its mediating role to avoid masking the total effect of podocyte injury.

Strengths of our study include the prospective study design with long-term follow up data and the diverse spectrum of kidney diseases represented. Several limitations need to be acknowledged. First, since the FPE scoring system developed in our cohort has not been standardized, its direct applicability to other cohorts or clinical settings may be limited. Moreover, because of the cross-sectional nature of our data, we cannot determine the directionality of the observed relationship between FPE and histopathology or infer causality. We were also unable to compare FPE from biopsy reports with other podometric measures, such as podocyte count, size, or density, which might have provided additional insights into the severity of podocyte injury. Albuminuria measurements were obtained at the time of biopsy or shortly beforehand, without repeated measurements being available, which may introduce limitations related to the causal assumptions of the mediation framework. Additionally, because our study population included patients who underwent clinically indicated kidney biopsy, our findings may not be fully generalizable to the broader population of patients with kidney disease. Lastly, there may be residual confounding from unmeasured variables including information on immunosuppressive treatment that could have influenced our findings.

In conclusion, we found that FPE, as reported on EM, is associated with glomerular and tubulointerstitial patterns of injury and may provide prognostic information to assess the risk of kidney disease progression.

**Data availability statement:**

Data from the BKBC study are not publicly available due to data privacy laws. Access to these datasets can be provided upon request to the study PI in line with the IRB guidelines and following approval of a DUA. Data sharing requests should be directed to the principal investigators Dr. Sushrut Waikar (swaikar@bu.edu).

**Acknowledgements:**

I.M.S. is supported by NIDDK grant K01DK136973, the American Society of Nephrology Carl W. Gottschalk Research Scholar Award, the Boston University Department of Medicine Research Accelerator Program Award, and the Else Kroener-Fresenius Stiftung iPRIME-CS Scholarship (2021\_EKFK.15). A.V. is supported by American Heart Association Career Development Award Number (24CDA1274501) and Department of Medicine Investment Award from Boston University

Chobanian & Avedisian School of Medicine, Boston, MA. AS is supported by NIH grants K23DK120811, U01AI163081, Kidney Precision Medicine Project Opportunity Pool grant under award U2CDK114886, and the American Society of Nephrology Carl W. Gottschalk Award. Figure 4a and b in this manuscript were created in <https://BioRender.com>.

**Authors' contributions:**

M.W., I.M.S, S.S.W., M.E.G, E.R., A.B., S.R., S.E.C., A.S., R.P., A.S., T.B.H., and L.H.B were responsible for the concept and design of the study. S.S.W., R.P., A.S., and I.M.S. adjudicated clinical outcomes. I.E.S. and J.H. were responsible for the adjudication of histopathology. J.H. and I.M.S. developed the FPE score. I.M.S. and A.B. designed the computational framework. I.M.S. and M.W. were responsible for statistical analyses. All authors interpreted the data. M.W. and I.M.S drafted the manuscript. All authors contributed to critical revisions of the manuscript for important intellectual content.

**Conflict of interest statement:**

S.S.W. reports personal fees from Public Health Advocacy Institute, CVS, Roth Capital Partners, Kantum Pharma, Mallinckrodt, Wolters Kluwer, GE Health Care, GSK, Mass Medical International, Barron and Budd (vs. Fresenius), JNJ, Venbio, Strataca, Takeda, Cerus, Pfizer, Bunch and James, Harvard Clinical Research Institute (aka Baim), and grants and personal fees from Allena Pharmaceuticals. L.H.B received consulting fees from Cerium Pharmaceuticals, CANbridge Pharmaceuticals, Novartis, and Travele Therapeutics, and one-time research funding from GlycoEra. J.M.H. received research support from Pfizer, Q32 Bio and Visterra, as well as consulting fees from Novartis. A.S. reports personal fees from Horizon Therapeutics PLC, Amgen, CVS Caremark, AstraZeneca, Bayer AG, and FNIH.

The remaining authors declare that they have no relevant financial interests.

## References:

1. Mundel P, Kriz W. Structure and function of podocytes: an update. *Anat Embryol (Berl)*. 1995;192(5): 385-397.
2. Nagata M. Podocyte injury and its consequences. *Kidney Int*. 2016;89(6): 1221-1230.
3. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1): 68.
4. Garg P. A Review of Podocyte Biology. *Am J Nephrol*. 2018;47 Suppl 1: 3-13.
5. Rice WL, Van Hoek AN, Păunescu TG, et al. High resolution helium ion scanning microscopy of the rat kidney. *PLoS One*. 2013;8(3): e57051.
6. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*. 1999;42(11): 1341-1344.
7. Ichinose K, Kitamura M, Sato S, et al. Podocyte foot process width is a prediction marker for complete renal response at 6 and 12 months after induction therapy in lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2018;197: 161-168.
8. Hara M, Yanagihara T, Takada T, et al. Urinary excretion of podocytes reflects disease activity in children with glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 1998;18(1): 35-41.
9. Wickman L, Afshinnia F, Wang SQ, et al. Urine podocyte mRNAs, proteinuria, and progression in human glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12): 2081-2095.
10. Murphy WM, Moretta FL, Jukkola AF. Epithelial foot-process effacement in patients with proteinuria. *Am J Clin Pathol*. 1979;72(4): 529-532.
11. Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J*. 2014;7(6): 531-537.
12. Chen Y, Yang A, Hou Y, et al. Comparison between outcomes of IgA nephropathy with nephrotic-range proteinuria and nephrotic syndrome: do podocytes play a role? *Ren Fail*. 2022;44(1): 1443-1453.
13. Guo M, Xie X, Lin W, Zhou Y, Zhang X. Association of podocyte injury with clinical features and prognosis in patients with mesangial proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2023;32(2): 231-238.
14. Srivastava A, Palsson R, Kaze AD, et al. The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(8): 2213-2224.
15. Schmidt IM, Sarvode Mothi S, Wilson PC, et al. Circulating Plasma Biomarkers in Biopsy-Confirmed Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(1): 27-37.
16. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, et al. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis : An Individual Participant-Based Metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2020;173(6): 426-435.
17. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385(19): 1737-1749.
18. VanderWeele. Causal mediation analysis with survival data. *Epidemiology*. . 2011; Jul 1;22(4):582-5.
19. VanderWeele. A unification of mediation and interaction: a 4-way decomposition. *Epidemiology*. 2014 Sep 1;25(5):749-61. .
20. Andrea Discacciati AB, Jane J Lee, Maitreyi Mazumdar, Linda Valeri. *Med4way*: a

- Stata command to investigate mediating and interactive mechanisms using the fourway effect decomposition. *International Journal of Epidemiology*. 2019;Volume 48(1): 15–20.
21. Kerjaschki D. Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases. *Kidney Int*. 1994;45(2): 300-313.
  22. Okabe M, Yamamoto K, Miyazaki Y, et al. Indirect podocyte injury manifested in a partial podocytectomy mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(5): F922-f933.
  23. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, 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(10): 2941-2952.
  24. Fukuda A, Wickman LT, Venkatarreddy MP, et al. Angiotensin II-dependent persistent podocyte loss from destabilized glomeruli causes progression of end stage kidney disease. *Kidney Int*. 2012;81(1): 40-55.
  25. Chen X, Wu Y, Diao Z, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 improves renal fibrosis via inhibiting notch signaling pathways. *J Cell Physiol*. 2019;234(12): 22352-22364.
  26. Thomas HY, Ford Versypt AN. Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation. *J Biol Eng*. 2022;16(1): 19.
  27. Hu S, Hang X, Wei Y, et al. Crosstalk among podocytes, glomerular endothelial cells and mesangial cells in diabetic kidney disease: an updated review. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1): 136.
  28. Kriz W. Maintenance and Breakdown of Glomerular Tuft Architecture. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(4): 1075-1077.
  29. Steffes MW, Osterby R, Chavers B, Mauer SM. Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients. *Diabetes*. 1989;38(9): 1077-1081.
  30. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*. 1984;74(4): 1143-1155.
  31. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol*. 1987;7(6): 421-433.
  32. Rosenbaum JL, Mikail M, Wiedmann F. Further correlation of renal function with kidney biopsy in chronic renal disease. *Am J Med Sci*. 1967;254(2): 156-160.
  33. Lim BJ, Yang JW, Zou J, et al. Tubulointerstitial fibrosis can sensitize the kidney to subsequent glomerular injury. *Kidney Int*. 2017;92(6): 1395-1403.
  34. Zou J, Yang J, Zhu X, et al. Stabilization of hypoxia-inducible factor ameliorates glomerular injury sensitization after tubulointerstitial injury. *Kidney Int*. 2021;99(3): 620-631.
  35. Wang J, Zhong J, Yang HC, Fogo AB. Cross Talk from Tubules to Glomeruli. *Toxicol Pathol*. 2018;46(8): 944-948.
  36. Jiang S, Luo M, Bai X, et al. Cellular crosstalk of glomerular endothelial cells and podocytes in diabetic kidney disease. *J Cell Commun Signal*. 2022;16(3): 313-331.
  37. Li M, Armelloni S, Mattinzoli D, et al. Crosstalk mechanisms between glomerular endothelial cells and podocytes in renal diseases and kidney transplantation. *Kidney Res Clin Pract*. 2024;43(1): 47-62.

38. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12): 3177-3183.
39. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8): 2055-2064.
40. Verma A, Schmidt IM, Claudel S, et al. Association of Albuminuria With Chronic Kidney Disease Progression in Persons With Chronic Kidney Disease and Normoalbuminuria : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2024;177(4): 467-475.
41. Kalluri R. Proteinuria with and without renal glomerular podocyte effacement. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9): 2383-2389.
42. van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ, Weening JJ, Florquin S. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int.* 2004;66(5): 1901-1906.
43. Golden MH, Brooks SE, Ramdath DD, Taylor E. Effacement of glomerular foot processes in kwashiorkor. *Lancet.* 1990;336(8729): 1472-1474.
44. Morioka Y, Koike H, Ikezumi Y, et al. Podocyte injuries exacerbate mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001;60(6): 2192-2204.
45. Faivre A, Bugarski M, Rinaldi A, et al. Spatiotemporal Landscape of Kidney Tubular Responses to Glomerular Proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2024;35(7): 854-869.
46. Fang L, Xie D, Wu X, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in albuminuria induced inflammasome activation in renal proximal tubular cells. *PLoS One.* 2013;8(8): e72344.
47. Ohse T, Inagi R, Tanaka T, et al. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2006;70(8): 1447-1455.
48. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest.* 2001;108(11): 1583-1587.
49. Erkan E. Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(7): 1049-1058.

**Table 1.** Baseline Characteristics of BKBC Participants (n=813).

<b>Clinical characteristics</b>	
Age	51.4 (±16.9)
Female	415 (51.0)
Race	
White	517 (63.7)
Black	155 (19.1)
Other	140 (17.2)
eGFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	58.4 (±35.6)
ACR (mg/g creatinine)	993.7 [259.2–2836.0]
<b>Clinicopathologic diagnosis<sup>a</sup></b>	
Proliferative glomerulonephritis	263 (32.5)
Non-proliferative glomerulopathy	145 (17.9)
Advanced chronic changes	81 (10.0)
Vascular disease	75 (9.3)
Diabetic nephropathy	74 (9.1)
Tubulointerstitial disease	62 (7.7)
Paraprotein-related disease	58 (7.2)
Other	51 (6.3)
<b>Foot process effacement</b>	
none (<10%)	45 (5.5)
mild (10-25%)	408 (50.2)
moderate (25-50%)	122 (15.0)
severe (>50%)	238 (29.3)
<b>Co-morbid conditions</b>	
Hypertension	399 (49.1)
Diabetes mellitus	164 (20.2)
Malignancy	140 (17.2)
Systemic Lupus Erythematosus	129 (15.9)
Hepatitis C	18 (2.2)
HIV	12 (1.5)
Hepatitis B	8 (1.0)
<b>Medications</b>	
ACEi	260 (32.0)
ARB	102 (12.5)
MRA	16 (2.0)
Calcium channel blockers	185 (22.8)
Beta-blockers	240 (29.5)
Steroids	181 (22.3)
Immunosuppression	160 (19.7)

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation, median [interquartile range], and count with frequencies (%) for binary and categorical variables.<sup>a</sup> the “other diagnosis” category was composed of participants with minor abnormalities or relatively preserved parenchyma. Race information was missing for one individual, clinicopathologic diagnosis data for four, and albuminuria data for twelve. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ACR, urine albumin-creatinine ratio

Figures:

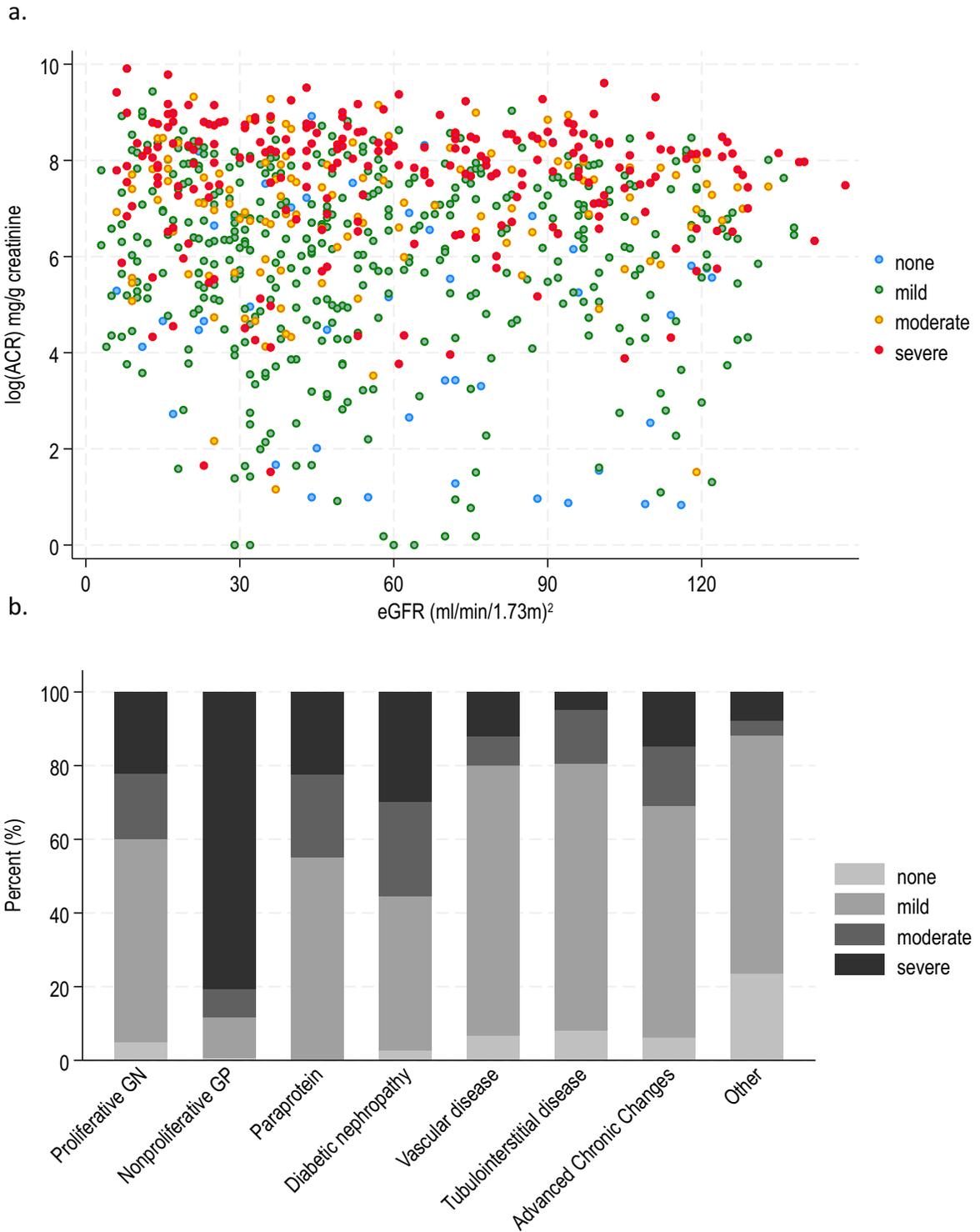
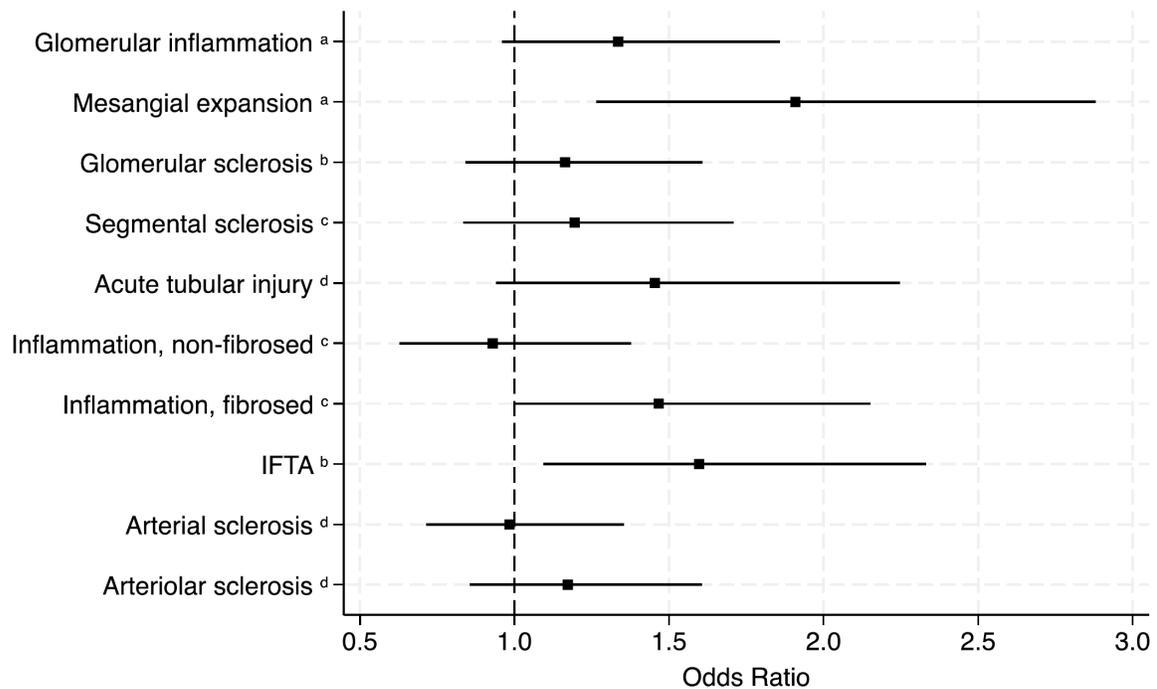
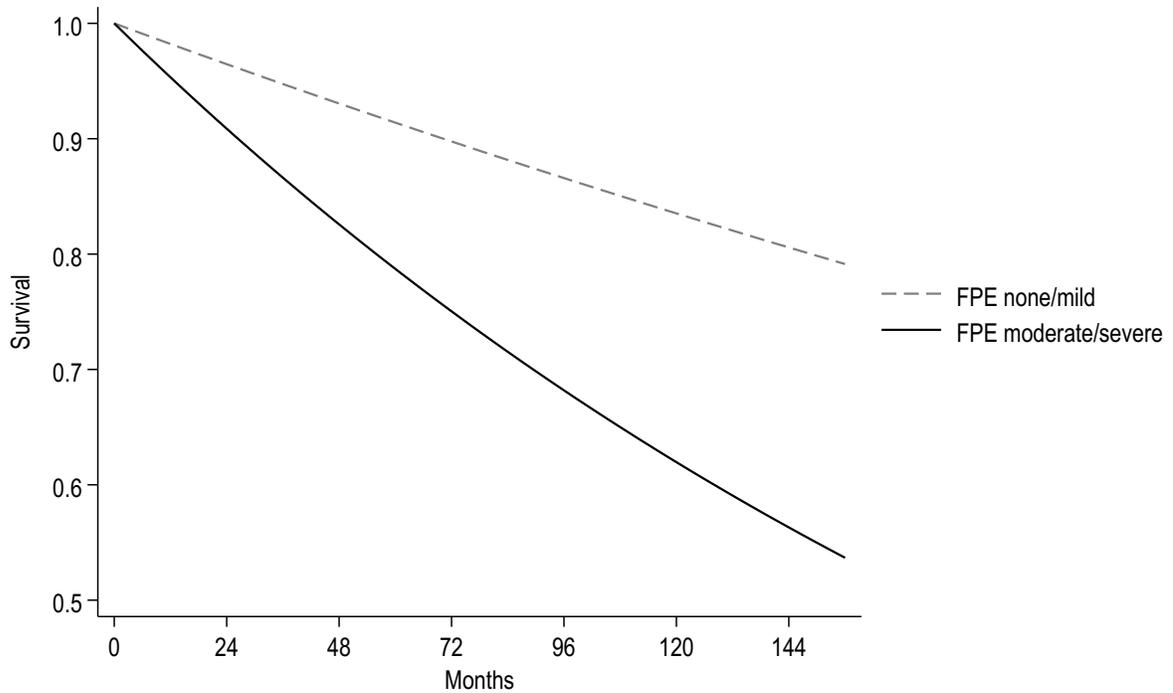


Figure 1. Measures of kidney function and clinicopathologic diagnoses by foot process effacement (FPE) severity. a. Scatterplot showing the relationship between albuminuria and the estimated

glomerular filtration rate (eGFR) in the Boston Kidney Biopsy Cohort (BKBC) color coded by foot process effacement (FPE) severity. **b.** Distribution of semiquantitative severity scores for FPE by clinicopathologic diagnostic category in the BKBC. eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACR, urine albumin-creatinine ratio; FPE, foot process effacement; GN, glomerulonephritis; GP, glomerulopathy; Other, participants with minor abnormalities or relatively preserved parenchyma



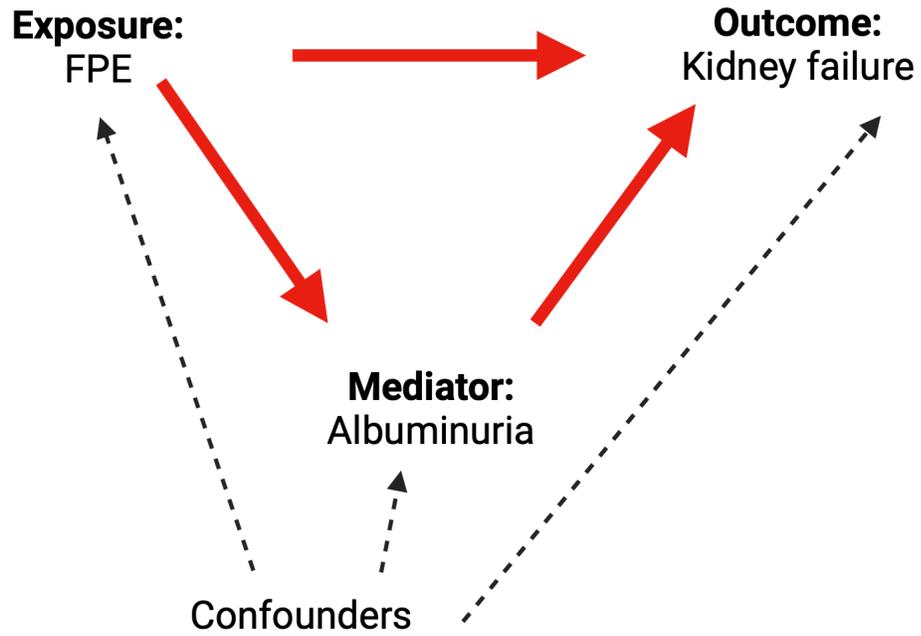
**Figure 2. Associations of histopathologic lesions with foot process effacement (FPE).** Odds ratios are derived from logistic regression models using FPE (none/mild vs. moderate/severe) as the dependent and each dichotomized histopathologic lesion as the independent variable. Models are adjusted for age, race, sex, and eGFR. <sup>a</sup> Reference is absence of lesion, <sup>b</sup> reference is 0-25% affected, <sup>c</sup> reference is ≤10% affected, <sup>d</sup> reference is none or mild lesion severity. eGFR, estimated glomerular filtration rate, IFTA, interstitial fibrosis/ tubular atrophy



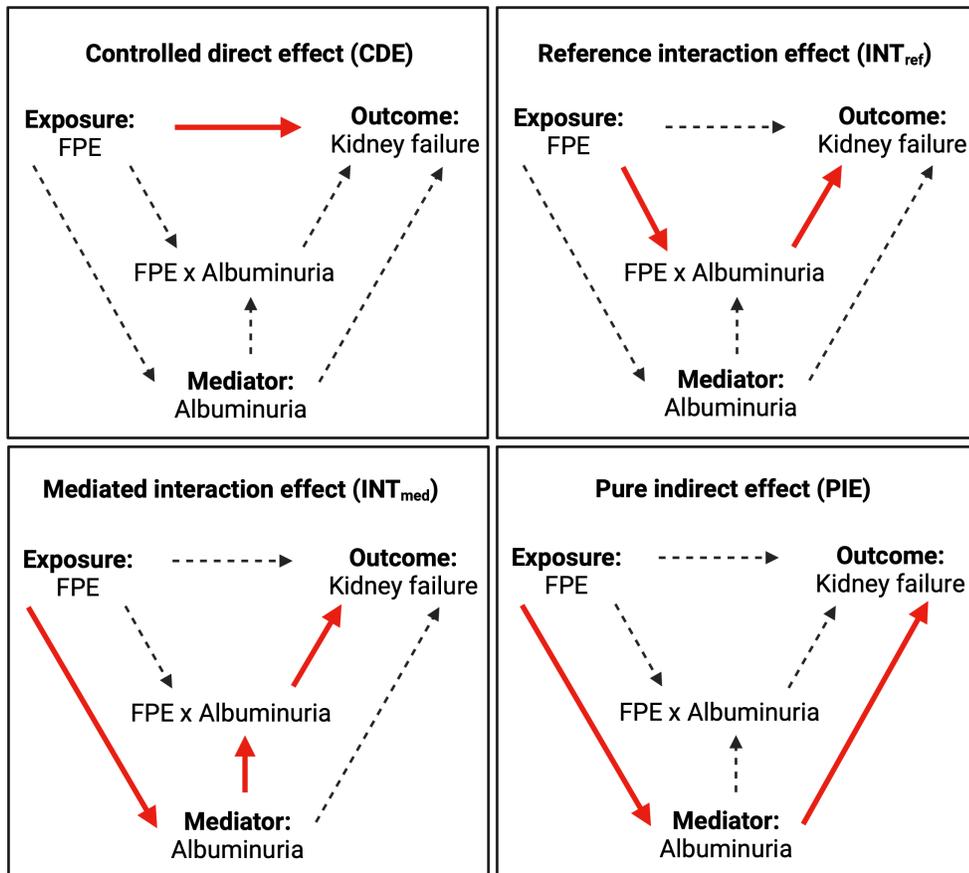
Kidney Failure	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
FPE	2.69 (1.93, 3.74) p<0.001	2.66 (1.91, 3.71) P<0.001

**Figure 3. Associations of future kidney failure with foot process effacement (FPE).** Adjusted survival curves show the association between FPE and time-to-kidney failure (defined as the need for kidney replacement therapy). Results are obtained from accelerated failure time exponential models. Model 1 is adjusted for age, race, sex, clinicopathologic diagnosis (glomerulopathies versus other diagnoses), and clinical site. Model 2 is model 1 and further adjusts for log(eGFR). FPE, foot process effacement; eGFR, estimated glomerular filtration rate

a.



b.



c.

<b>Effect</b>	<b>Estimate</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-value</b>
Total excess relative risk	-0.72	-0.89, -0.56	<0.001
Excess relative risk due to controlled direct effect (CDE)	-0.37	-0.55, -0.19	<0.001
Excess relative risk due to reference interaction (INT <sub>ref</sub> )	-0.28	-0.57, 0.01	0.061
Excess relative risk due to mediated interaction (INT <sub>med</sub> )	0.34	0.08, 0.60	0.012
Excess relative risk due to pure indirect effect (PIE)	-0.41	-0.62, -0.21	<0.001

**Figure 4. Mediation analysis.** **a.** Mediation directed acyclic graph (DAG) to conceptualize the effect of foot process effacement (FPE) on the development of kidney failure and mediation by albuminuria. **b.** Decomposition of the relationship between FPE, albuminuria, and kidney failure using mediation analysis. **c.** The estimated total effect of FPE on developing kidney failure was decomposed into four components (CDE, INT<sub>ref</sub>, INT<sub>med</sub>, PIE). Accelerated failure time exponential regression was used for the outcome (kidney failure) and linear regression for the mediator model (log(ACR)). Models were adjusted for age, race, sex, clinicopathologic diagnosis (glomerulopathies versus other diagnoses), and log(eGFR). CDE, controlled direct effect; INT<sub>ref</sub>, reference interaction; INT<sub>med</sub>, mediated interaction; PIE, pure indirect effect

## Supplemental Data

### The Association of Foot Process Effacement with Kidney Histopathologic Lesions and Disease Progression: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study

Marius Wittig<sup>1,2</sup>; Ashish Verma<sup>3</sup>; Andrea Bellavia<sup>4</sup>; Sophia Rosan<sup>3</sup>; Sophie E. Claudel<sup>3</sup>; Aditya Surapaneni<sup>5</sup>; Ragnar Palsson<sup>6</sup>; Anand Srivastava<sup>7</sup>; Isaac E. Stillman<sup>8</sup>; Joel M. Henderson<sup>9</sup>; Laurence H. Beck Jr.<sup>3</sup>; Jeffrey B. Hodgin<sup>10</sup>; Morgan E. Grams<sup>5</sup>; Eugene P. Rhee,<sup>6</sup>; Tobias B. Huber<sup>1,2</sup>; Sushrut S. Waikar<sup>3</sup>; Insa M. Schmidt<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hamburg Center for Kidney Health (HCKH), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>2</sup>III. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>3</sup>Section of Nephrology, Department of Medicine, Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine and Boston Medical Center, Boston, MA, USA

<sup>4</sup>Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

<sup>5</sup>Department of Medicine, New York University Langone School of Medicine, New York, NY, USA

<sup>6</sup>Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

<sup>7</sup>Division of Nephrology, University of Illinois Chicago, Chicago, IL, USA

<sup>8</sup>Department of Pathology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

<sup>9</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine and Boston Medical Center Boston, MA, USA

<sup>10</sup>Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

#### Figures:

**Supplemental Figure 1.** Associations of foot process effacement (FPE) with mortality.

#### Tables:

**Supplemental Table 1.** FPE scoring system.

**Supplemental Table 2.** Histopathologic scoring system for light microscopy.

**Supplemental Table 3.** Comparison of model fit for survival analyses.

**Supplemental Table 4.** Mediation analysis: definitions of the four-way decomposition of the total effect.

**Supplemental Table 5.** Primary diagnostic categories in the Boston Kidney Biopsy Cohort.

**Supplemental Table 6.** Odds Ratios for FPE (none/mild vs. moderate/severe) and histopathologic lesions.

**Supplemental Table 7.** Odds Ratios for FPE (none/mild vs. moderate/severe) and mesangial expansion and IFTA, excluding patients with non-proliferative glomerulopathy.

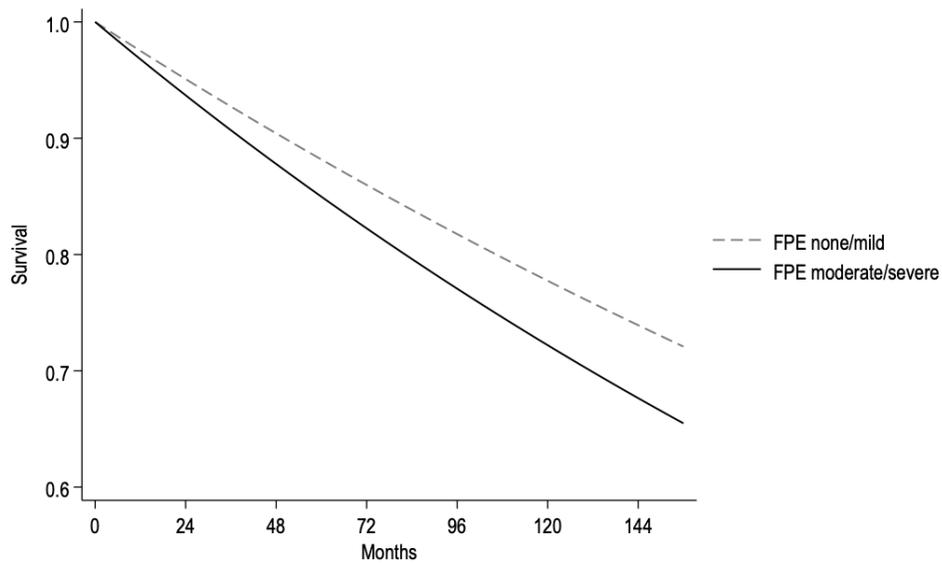
**Supplemental Table 8.** Odds Ratios for FPE (none/mild vs. moderate/severe) and mesangial expansion and IFTA, stratified by primary clinicopathologic diagnosis (glomerulopathy vs. other diagnoses).

**Supplemental Table 9.** Associations of future kidney failure with FPE and adjustment for albuminuria.

**Supplemental Table 10.** Associations of FPE with kidney failure and mortality excluding patients with non-proliferative glomerulopathy.

**Supplemental Table 11.** Associations of FPE with kidney failure and mortality stratified by primary clinicopathologic diagnosis (glomerulopathy vs. other diagnoses).

**Figure 5. (Supplemental Figure 1.)** Associations of foot process effacement (FPE) with mortality.



<b>Mortality</b>	<b>Model 1 HR (95% CI)</b>	<b>Model 2 HR (95% CI)</b>
<b>FPE</b>	1.31 (0.95, 1.81) p=0.102	1.29 (0.94, 1.78) p=0.117

Adjusted survival curves show the association between FPE and time-to-death. Results are obtained from accelerated failure time exponential models. Model 1 is adjusted for age, race, sex, clinicopathologic diagnosis (glomerulopathies vs. other diagnoses), and clinical site. Model 2 is model 1 and further adjusts for log(eGFR). FPE, foot process effacement; eGFR, estimated glomerular filtration rate

**Table 2. (Supplemental Table 1.) FPE scoring system.**

<b>FPE descriptor (EM report)</b>	<b>FPE score</b>
Intact	0
None	0
Normal	0
Preserved	0
Preserved/Focal	0
Well-preserved	0
Minimal	0
Focal	1
Focal/Limited	1
Focal/Minor	1
Irregular	1
Little	1
Mild	1
Minor	1
Moderate/Preserved	1
Not Widespread	1
Segmental	1
Focal/Extensive	2
Focal/Irregular	2
Focal/Prominent	2
Mild-to-focally moderate	2
Mild-to-moderate	2
Mild/Extensive	2
Moderate	2
Patchy	2
Patchy/Segmental	2
Segmental/Extensive	2
Segmental/Prominent	2

Variable	2
Extensive/Segmental	2
Extensive/incomplete	2
Irregular/Widespread	2
Irregular/extensive	3
Prominent	3
Complete	3
Diffuse	3
Extensive	3
Extensive/near diffuse	3
Global/Diffuse	3
Marked	3
Total	3
Widespread	3

Foot process effacement (FPE) descriptors were extracted from the electron microscope (EM) report of each BKBC study participant. The scoring system reflects the extent of FPE: no effacement (score 0), mild effacement (score 1), moderate effacement (score 2), and severe effacement (score 3).

**Table 3. (Supplemental Table 2.)** Histopathologic scoring system for light microscopy.

Histologic Feature	Scoring
Mesangial Matrix Expansion	0 (none), 1 (mild,), 2 (moderate), 3 (severe)
Global Glomerulosclerosis	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Segmental Glomerulosclerosis	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Endocapillary Glomerular Inflammation	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Extracapillary Cellular Crescents	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Focal Glomerular Necrosis	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Fibrocellular Crescents	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Inflammation, Non-Fibrosed Interstitium	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Inflammation, Fibrosed Interstitium	0 ( $\leq 10\%$ ), 1 (11-25%), 2 (26-50%), 3 ( $> 50\%$ )
Acute Tubular Injury	0 (none), 1 (mild,), 2 (moderate), 3 (severe)
Arterial Sclerosis	0 (none), 1 (mild,), 2 (moderate), 3 (severe)
Arteriolar Sclerosis	0 (none), 1 (mild,), 2 (moderate), 3 (severe)

Percentages were calculated by assessing affected areas over total cortical volume or glomeruli affected. For statistical analyses in this study mesangial expansion, segmental glomerulosclerosis, focal glomerular necrosis, fibrocellular and extracapillary cellular crescents, endocapillary inflammation, and inflammation in the fibrosed and non-fibrosed interstitium were dichotomized as score 0 versus 1/2/3. Acute tubular injury, global glomerulosclerosis, interstitial fibrosis/tubular atrophy, and arterial and arteriolar sclerosis were dichotomized as score 0/1 versus 2/3. (Srivastava et al., 2018)

#### References used to develop scoring system:

- Mauer, S, Steffes, M, Ellis, E, Sutherland, D, Brown, D, Goetz, F: Structural-Functional Relationships in Diabetic Nephropathy. *J Clin Invest*, 74: 1143-1155, 1984.
- Bajema, I, ECH, H, Hansen, B, Hermans, J, Noel, L, Waldherr, R, et al.: The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant*, 11: 1989-1995, 1996.
- Racusen, LC, Solez, K, Colvin, RB, Bonsib, SM, Castro, MC, Cavallo, T, et al.: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*, 55: 713-723, 1999.
- Weening, J, D'Agati, V, Schwartz, M, Seshan, S, Alpers, C, Appel, G, et al.: The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15: 241-250, 2004
- D'Agati, VD, Fogo, AB, Bruijn, JA, Jennette, JC: Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American Journal of Kidney Diseases*, 43: 368-382, 2004.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Roberts, IS, Cook, HT, Troyanov, S, Alpers, CE, Amore, A, Barratt, J, et al.: The Oxford classification

of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*, 76: 546-556, 2009.

Tervaert, TW, Mooyaart, AL, Amann, K, Cohen, AH, Cook, HT, Drachenberg, CB, et al.: Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 21: 556-563, 2010.

Berden, AE, Ferrario, F, Hagen, EC, Jayne, DR, Jennette, JC, Joh, K, et al.: Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 21: 1628-1636, 2010.

Farris, AB, Adams, CD, Brousaides, N, Della Pelle, PA, Collins, AB, Moradi, E, et al.: Morphometric and visual evaluation of fibrosis in renal biopsies. *J Am Soc Nephrol*, 22: 176-186, 2011

**Table 4. (Supplemental Table 3.)** Comparison of model fit for survival analyses.

Kidney Failure	Df	Log-likelihood	AIC	BIC
Cox PH	7	-872.6	1759.2	1791.5
Exponential	8	-467.3	950.5	987.4
Weibull	9	-467.1	952.2	993.8
Mortality				
Cox PH	7	-899.4	1812.8	1845.5
Exponential	8	-495.5	1007.1	1044.4
Weibull	9	-495.5	1009.0	1051.0

Df, degrees of freedom; AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion, PH, proportional hazard

**Table 5. (Supplemental Table 4.)** Mediation analysis: definitions of the four-way decomposition of the total effect\*

<b>Effect</b>	<b>Counterfactual Definition<sup>a</sup></b>	<b>Interpretation</b>	<b>Contextual definition</b>
<b>Total effect</b>	$Y_a - Y_{a^*}$	Total effect of exposure A (changing from $a^*$ to $a$ ) on the outcome Y	Overall effect
<b>Pure indirect effect or mediated main effect</b>	$(Y_{a^*m} - Y_{a^*m^*}) (M_a - M_{a^*})$	Effect of the mediator (changing from $m^*$ to $m$ ) on outcome Y when exposure A is $a$ , multiplied by the effect of exposure A (changing from $a^*$ to $a$ ) on the mediator M	Due to mediation only
<b>Reference interaction</b>	$(Y_{am} - Y_{am^*} - Y_{a^*m} + Y_{a^*m^*}) (M_{a^*})$	An additive interaction that operates only if the mediator is present ( $M_{a^*} \neq 0$ ) when the exposure A is $a$	Due to interaction only
<b>Mediated interaction</b>	$(Y_{am} - Y_{am^*} - Y_{a^*m} + Y_{a^*m^*}) (M_a - M_{a^*})$	An additive interaction that operates only if the exposure A (changing from $a^*$ to $a$ ) has an effect on the mediator M ( $M_a - M_{a^*} \neq 0$ )	Due to mediation and interaction
<b>Controlled direct effect</b>	$(Y_{am^*} - Y_{a^*m^*})$	Effect of exposure A (changing from $a^*$ to $a$ ) on outcome Y intervening to fix the mediator M to $m$	Due neither to mediation nor interaction

Y is the outcome, A is the exposure of interest and M is the potential mediator. For example,  $Y_{am}$  is denoted as the value of the outcome Y that would have been observed when exposure A is set to level  $a$ , and mediator M is set to level  $m$ .  $M_a$  is denoted as the value of the mediator M that would have been observed when the exposure A is set to level  $a$ .

Reproduced from: Andrea Discacciati, Andrea Bellavia, Jane J Lee, Maitreyi Mazumdar, Linda Valeri, Med4way: a Stata command to investigate mediating and interactive mechanisms using the four-way

**Table 6. (Supplemental Table 5.)** Primary diagnostic categories in the Boston Kidney Biopsy Cohort.

Primary diagnostic category	n=810*
IgA nephropathy	87 (10.7%)
Diabetic kidney disease	75 (9.3%)
Membranous nephropathy	56 (6.9%)
Vascular Sclerosis	45 (5.6%)
Secondary FSGS	43 (5.3%)
Advanced chronic changes	37 (4.6%)
ANCA	33 (4.1%)
MCD	29 (3.6%)
AL Amyloid	28 (3.5%)
Lupus Class IV (active)	28 (3.5%)
ATN	27 (3.3%)
Lupus Class V	26 (3.2%)
IC GN	22 (2.7%)
TMA	21 (2.6%)
TBM	20 (2.5%)
Normal	18 (2.2%)
Primary FSGS	17 (2.1%)
Lupus Class III (active)	16 (2.0%)
AIN	15 (1.9%)
MIDD (LCDD)	15 (1.9%)
Lupus Class III + V (active)	14 (1.7%)
Lupus Class II	13 (1.6%)
Lupus Class IV + V (active)	13 (1.6%)
Chronic/Active Interstitial Nephritis	8 (1.0%)
Collapsing GN	8 (1.0%)
Lymphoma infiltration	8 (1.0%)
C3 GN	6 (0.7%)
Cryoglobulinemia	6 (0.7%)
Fibrillary GN	6 (0.7%)
Oxalate Nephropathy	6 (0.7%)
Crescentic GN	5 (0.6%)
Mild IFTA	5 (0.6%)
AA Amyloid	4 (0.5%)
CNI Toxicity	4 (0.5%)
Cast Nephropathy	4 (0.5%)
Lupus Class IV (chronic)	4 (0.5%)

Post Infectious GN	4 (0.5%)
PGNMID	3 (0.4%)
APLS	2 (0.2%)
Amyloid	2 (0.2%)
Chronic Interstitial Nephritis	2 (0.2%)
Lupus Class II + V	2 (0.2%)
Lupus Class IV + V (chronic)	2 (0.2%)
Lupus Class VI	2 (0.2%)
MPGN	2 (0.2%)
Phosphate Nephropathy	2 (0.2%)
Adenovirus	1 (0.1%)
C1Q Nephropathy	1 (0.1%)
Cholesterol Emboli	1 (0.1%)
Granulomatous Interstitial Nephritis	1 (0.1%)
Hereditary Nephritis	1 (0.1%)
Idiopathic Nodular glomerulosclerosis	1 (0.1%)
Immunotactoid GN	1 (0.1%)
Light Chain Crystal Tubulopathy	1 (0.1%)
Light Chain Proteinuria	1 (0.1%)
Lupus Class III (chronic)	1 (0.1%)
Lupus Class IV + VI (active)	1 (0.1%)
MIDD (LHCDD)	1 (0.1%)
Paraprotein	1 (0.1%)
Scleroderma	1 (0.1%)
Tenofovir Nephrotoxicity	1 (0.1%)

\*Data was missing for three individuals. ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; MCD, minimal change disease; AL amyloid, light chain amyloidosis; ATN, acute tubular necrosis; IC GN, immune complex glomerulonephritis; TMA, thrombotic microangiopathy; TBM, tubular basement membrane; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; AIN, acute interstitial nephritis; MIDD (LCDD), monoclonal immunoglobulin deposition disease (light chain deposition disease); C3 GN, c3 glomerulonephritis; GN, glomerulonephritis; IFTA, interstitial fibrosis and tubular atrophy; AA amyloid, serum amyloid a amyloidosis; CNI toxicity, calcineurin inhibitor toxicity; PGNMID, proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits; APLS, antiphospholipid syndrome; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MIDD (LHCDD), monoclonal immunoglobulin deposition disease (light and heavy chain deposition disease).

**Table 7. (Supplemental Table 6.)** Odds Ratios for FPE (none/mild vs. moderate/severe) and histopathologic lesions.

Histopathologic lesions	OR (95% CI)	p- value
<b>Glomerular inflammation</b>		
FPE	1.34 (0.96,1.86)	0.086
<b>Mesangial expansion</b>		
FPE	1.91 (1.26,2.88)	<b>0.002</b>
<b>Segmental sclerosis</b>		
FPE	1.20 (0.83,1.71)	0.331
<b>Glomerular sclerosis</b>		
FPE	1.16 (0.84,1.61)	0.358
<b>Acute tubular injury</b>		
FPE	1.45 (0.94,2.25)	0.092
<b>Inflammation, non-fibrosed interstitium</b>		
FPE	0.93 (0.63,1.38)	0.716
<b>Inflammation, fibrosed interstitium</b>		
FPE	1.47 (1.00,2.15)	0.050
<b>Interstitial fibrosis/tubular atrophy</b>		
FPE	1.60 (1.09,2.33)	<b>0.015</b>
<b>Arterial sclerosis</b>		
FPE	0.98 (0.72,1.35)	0.920
<b>Arteriolar sclerosis</b>		
FPE	1.17 (0.86,1.60)	0.321

Logistic regression models were fit using FPE (none/mild vs. moderate/severe) as the dependent variable and dichotomized histopathologic lesions the independent variable. Bold indicates  $p < 0.05$ . Models are adjusted for age, sex, race, and eGFR. OR, odds ratio

**Table 8. (Supplemental Table 7.)** Odds Ratios for FPE (none/mild vs. moderate/severe) and mesangial expansion and IFTA, excluding patients with non-proliferative glomerulopathy\* (n=145).

Histopathologic lesions	OR (95% CI)	p- value
<b>Mesangial expansion</b>		
FPE	2.41 (1.41, 4.13)	0.001
<b>Interstitial fibrosis/tubular atrophy</b>		
FPE	1.77 (1.17, 2.68)	0.007

Logistic regression models were fit using FPE (none/mild vs. moderate/severe) as the dependent variable and dichotomized histopathologic lesions as the independent variable. Models are adjusted for age, sex, race, and eGFR. IFTA, interstitial fibrosis/tubular atrophy; OR, odds ratio

\*non-proliferative glomerulopathies included: FSGS, minimal change disease, membranous nephropathy (MN), systemic lupus erythematosus, C1Q nephropathy, collapsing GN, and idiopathic nodular glomerulosclerosis

**Table 9. (Supplemental Table 8.)** Odds Ratios for FPE (none/mild vs. moderate/severe) and mesangial expansion and IFTA, stratified by primary clinicopathologic diagnosis (glomerulopathy vs. other diagnoses).

	OR (95% CI)
<b>Foot process effacement</b>	
<b>Mesangial expansion</b>	
Glomerulopathy	0.90 (0.50, 1.61), p=0.712
Other diagnoses	3.31 (1.53, 7.15), p=0.002
<b>IFTA</b>	
Glomerulopathy	1.87 (1.00, 3.51), p=0.051
Other diagnoses	2.14 (1.22, 3.72), p=0.007

Glomerulopathy is defined as proliferative glomerulonephritis, non-proliferative glomerulopathy, or paraprotein-related disease. Logistic regression models were fit using FPE (none/mild vs.

moderate/severe) as the dependent variable and dichotomized histopathologic lesions as the independent variable. Models are adjusted for age, sex, race, and eGFR. IFTA, interstitial fibrosis/tubular atrophy; OR, odds ratio

**Table 10. (Supplemental Table 9.)** Associations of future kidney failure with FPE and adjustment for albuminuria.

Kidney Failure	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI) + albuminuria
FPE	2.69 (1.93, 3.74) p<0.001	2.66 (1.91, 3.71) p<0.001	1.99 (1.39, 2.84) p<0.001

Hazard ratios are obtained from accelerated failure time exponential models. Model 1 is adjusted for age, race, sex, clinicopathologic diagnosis (glomerulopathies versus other diagnoses), and clinical site. Model 2 is model 1 and further adjusts for log(eGFR). Model 3 is model 2 and further adjusts for log(albuminuria). FPE, foot process effacement; eGFR, estimated glomerular filtration rate

**Table 11. (Supplemental Table 10.)** Associations of FPE with kidney failure and mortality excluding patients with non-proliferative glomerulopathy (n=145)\*.

	n of events	HR (95% CI)	p- value
<b>Kidney Failure</b>			
FPE	139	2.87 (2.04, 4.04)	<0.001
<b>Mortality</b>			
FPE	142	1.37 (0.97, 1.92)	0.070

Hazard Ratios (HR) are from accelerated failure time exponential models adjusted for age, race, sex, clinicopathologic diagnosis (glomerulopathies versus other diagnoses), clinical site, and log(eGFR).

\*non-proliferative glomerulopathies included: FSGS, minimal change disease, membranous nephropathy (MN), systemic lupus erythematosus, C1Q nephropathy, collapsing GN, and idiopathic nodular glomerulosclerosis

**Table 12. (Supplemental Table 11.)** Associations of FPE with kidney failure and mortality stratified by primary clinicopathologic diagnosis (glomerulopathy (n=343) vs. other diagnoses (n=466)).

	n of events	HR (95% CI)
<b>Foot process effacement (FPE)</b>		
<b>Kidney failure</b>		
Glomerulopathy	64	1.54 (0.91, 2.60), p=0.110
Other diagnoses	94	3.78 (2.49, 5.73), p<0.001
<b>Mortality</b>		
Glomerulopathy	92	2.02 (1.20, 3.40), p=0.008
Other diagnoses	69	0.90 (0.57, 1.42), p=0.646

Glomerulopathy is defined as proliferative glomerulonephritis, non-proliferative glomerulopathy, or paraprotein-related disease. Hazard Ratios (HR) are from stratified (glomerulopathy vs. other diagnoses) accelerated failure time exponential models adjusted for age, race, sex, clinical site, and log(eGFR).

## References

1. Srivastava A, Palsson R, Kaze AD, et al. The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(8):2213-2224

## Zusammenfassung

Nierenerkrankungen stellen ein globales Gesundheitsproblem dar, insbesondere im Endstadium mit schwerwiegenden Folgen. Die Prognoseeinschätzung ist herausfordernd. Podozyten spielen eine zentrale Rolle in der Nierenfunktion; bei Schädigung verlieren sie ihre Fußfortsätze (FPE), was zur Entwicklung von Albuminurie beitragen kann, einem bekannten Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung. Ob FPE selbst ein unabhängiger Risikofaktor ist, ist unklar. Wir analysierten Daten von 813 Patient:innen der Boston Kidney Biopsy Cohort (BKBC), die sich einer Nierenbiopsie unterzogen. Mithilfe logistischer Regressions- und accelerated failure time Modelle zeigte sich, dass moderate bis schwere FPE mit einem 2,7-fach erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung einhergeht. Zudem bestand eine Assoziation zwischen FPE und mesangialer Matrix- und Zellvermehrung sowie interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie. Eine Mediationsanalyse deutete darauf hin, dass der Effekt von FPE nicht allein über Albuminurie vermittelt wird, sondern FPE ein eigenständiger Risikofaktor sein könnte. Zukünftig sollte die Schwere von FPE standardisiert, möglicherweise mittels künstlicher Intelligenz, erfasst werden, da FPE als zusätzlicher histopathologischer Marker für die Prognose von Nierenerkrankungen dienen könnte.

Kidney diseases are a global health concern, especially in their end stage, which carries severe consequences. Assessing prognosis remains challenging. Podocytes play a key role in kidney function; when damaged, they can lose their foot processes (FPE), which may contribute to the development of albuminuria—a known risk factor for disease progression. However, it is unclear whether FPE itself is an independent risk factor. We analyzed data from 813 patients in the Boston Kidney Biopsy Cohort (BKBC) who underwent kidney biopsy. Using logistic regression and accelerated failure time models, we found that moderate to severe FPE was associated with a 2.7-fold increased risk of disease progression. FPE also correlated with mesangial matrix expansion, cell proliferation, interstitial fibrosis, and tubular atrophy. Mediation analysis suggested that the effect of FPE is not solely mediated by albuminuria, indicating that FPE may be an independent risk factor for kidney disease progression. In the future, FPE severity should be assessed in a standardized manner—potentially using artificial intelligence—as FPE could serve as an additional histopathological marker for prognosis in kidney disease.

## Literaturverzeichnis

- Asanuma, K., & Mundel, P. (2003). The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol*, 7(4), 255-259. <https://doi.org/10.1007/s10157-003-0259-6>
- Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., Kolkhof, P., Nowack, C., Schloemer, P., Joseph, A., Filippatos, G., & Investigators, F.-D. (2020). Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 383(23), 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
- Barrera-Chimal, J., Girerd, S., & Jaisser, F. (2019). Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int*, 96(2), 302-319. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.030>
- Beck, L. H., Jr., Bonegio, R. G., Lambeau, G., Beck, D. M., Powell, D. W., Cummins, T. D., Klein, J. B., & Salant, D. J. (2009). M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 361(1), 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- Bell, N. H. (1985). Vitamin D-endocrine system. *J Clin Invest*, 76(1), 1-6. <https://doi.org/10.1172/JCI111930>
- Bianchi, G., Cusi, D., Barlassina, C., Lupi, G. P., Ferrari, P., Picotti, G. B., Gatti, M., & Polli, E. (1983). Renal dysfunction as a possible cause of essential hypertension in predisposed subjects. *Kidney Int*, 23(6), 870-875. <https://doi.org/10.1038/ki.1983.109>
- Bohle, A., Mackensen-Haen, S., & von Gise, H. (1987). Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol*, 7(6), 421-433. <https://doi.org/10.1159/000167514>
- Bruck, K., Stel, V. S., Gambaro, G., Hallan, S., Volzke, H., Arnlov, J., Kastarinen, M., Guessous, I., Vinhas, J., Stengel, B., Brenner, H., Chudek, J., Romundstad, S., Tomson, C., Gonzalez, A. O., Bello, A. K., Ferrieres, J., Palmieri, L., Browne, G.,...European, C. K. D. B. C. (2016). CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*, 27(7), 2135-2147. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050542>
- Bundesausschuss, G. (2020). *Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse*. Retrieved 03.08.2025 from [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20\\_QSD-RL\\_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf)
- Chen, S. J., Lv, L. L., Liu, B. C., & Tang, R. N. (2020). Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease. *Cell Prolif*, 53(3), e12763. <https://doi.org/10.1111/cpr.12763>
- Chen, X., Wu, Y., Diao, Z., Han, X., Li, D., Ruan, X., & Liu, W. (2019). C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 improves renal fibrosis via inhibiting notch signaling pathways. *J Cell Physiol*, 234(12), 22352-22364. <https://doi.org/10.1002/jcp.28801>
- Chinard, F. P. (1964). Kidney, Water and Electrolytes. *Annu Rev Physiol*, 26, 187-226. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.26.030164.001155>
- Daehn, I., Casalena, G., Zhang, T., Shi, S., Fenninger, F., Barasch, N., Yu, L., D'Agati, V., Schlondorff, D., Kriz, W., Haraldsson, B., & Bottinger, E. P. (2014). Endothelial mitochondrial oxidative stress determines podocyte depletion in segmental

- glomerulosclerosis. *J Clin Invest*, 124(4), 1608-1621.  
<https://doi.org/10.1172/JCI71195>
- Davis, B., Dei Cas, A., Long, D. A., White, K. E., Hayward, A., Ku, C. H., Woolf, A. S., Bilous, R., Viberti, G., & Gnudi, L. (2007). Podocyte-specific expression of angiopoietin-2 causes proteinuria and apoptosis of glomerular endothelia. *J Am Soc Nephrol*, 18(8), 2320-2329. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006101093>
- Eremina, V., Cui, S. Y., Gerber, H., Ferrara, N., Haigh, J., Nagy, A., Ema, M., Rossant, J., Jothy, S., Miner, J. H., & Quaggin, S. E. (2006). Vascular endothelial growth factor A signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(3), 724-735. <https://doi.org/10.1681/Asn.2005080810>
- Eremina, V., Sood, M., Haigh, J., Nagy, A., Lajoie, G., Ferrara, N., Gerber, H. P., Kikkawa, Y., Miner, J. H., & Quaggin, S. E. (2003). Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 111(5), 707-716. <https://doi.org/10.1172/Jci200317423>
- Erkan, E. (2013). Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*, 28(7), 1049-1058. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2335-1>
- Ferguson, R. K., Turini, G. A., Brunner, H. R., Gavras, H., & McKinstry, D. N. (1977). A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. *Lancet*, 1(8015), 775-778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)92958-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)92958-0)
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., & Sarnak, M. J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 32(5 Suppl 3), S112-119. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470>
- Fukuda, A., Wickman, L. T., Venkatarreddy, M. P., Sato, Y., Chowdhury, M. A., Wang, S. Q., Shedden, K. A., Dysko, R. C., Wiggins, J. E., & Wiggins, R. C. (2012). Angiotensin II-dependent persistent podocyte loss from destabilized glomeruli causes progression of end stage kidney disease. *Kidney Int*, 81(1), 40-55. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.306>
- Gansevoort, R. T., Sluiter, W. J., Hemmelder, M. H., de Zeeuw, D., & de Jong, P. E. (1995). Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant*, 10(11), 1963-1974. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8643149>
- Garg, P. (2018). A Review of Podocyte Biology. *Am J Nephrol*, 47 Suppl 1, 3-13. <https://doi.org/10.1159/000481633>
- Gottenberg, J. E., Mahr, A., Pagnoux, C., Cohen, P., Mouthon, L., Guillevin, L., & French Vasculitis Study, G. (2007). Long-term outcome of 37 patients with Wegener's granulomatosis with renal involvement. *Presse Med*, 36(5 Pt 1), 771-778. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2006.11.025>
- Heerspink, H. J., Kröpelin, T. F., Hoekman, J., & de Zeeuw, D. (2015). Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*, 26(8), 2055-2064. <https://doi.org/10.1681/asn.2014070688>
- Hengel, F. E., Dehde, S., Lasse, M., Zahner, G., Seifert, L., Schnarre, A., Kretz, O., Demir, F., Pinnschmidt, H. O., Grahmmer, F., Lucas, R., Mehner, L. M., Zimmermann, T., Billing, A. M., Oh, J., Mitrotti, A., Pontrelli, P., Debiec, H., Dossier,

- C.,...International Society of Glomerular, D. (2024). Autoantibodies Targeting Nephtrin in Podocytopathies. *N Engl J Med*, 391(5), 422-433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314471>
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Himmelfarb, J., Vanholder, R., Mehrotra, R., & Tonelli, M. (2020). The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol*, 16(10), 573-585. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>
- Hu, S., Hang, X., Wei, Y., Wang, H., Zhang, L., & Zhao, L. (2024). Crosstalk among podocytes, glomerular endothelial cells and mesangial cells in diabetic kidney disease: an updated review. *Cell Commun Signal*, 22(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01502-3>
- Ichimura, K., Kurihara, H., & Sakai, T. (2003). Actin filament organization of foot processes in rat podocytes. *J Histochem Cytochem*, 51(12), 1589-1600. <https://doi.org/10.1177/002215540305101203>
- Imig, J. D., Zhao, X., Elmarakby, A. A., & Pavlov, T. (2022). Editorial: Interactions Between Podocytes, Mesangial Cells, and Glomerular Endothelial Cells in Glomerular Diseases. *Front Physiol*, 13, 849693. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.849693>
- Jelkmann, W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*, 589(Pt 6), 1251-1258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
- Jiang, S., Luo, M., Bai, X., Nie, P., Zhu, Y., Cai, H., Li, B., & Luo, P. (2022). Cellular crosstalk of glomerular endothelial cells and podocytes in diabetic kidney disease. *J Cell Commun Signal*, 16(3), 313-331. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00664-w>
- Jones, N., Blasutig, I. M., Eremina, V., Ruston, J. M., Bladt, F., Li, H., Huang, H., Larose, L., Li, S. S., Takano, T., Quaggin, S. E., & Pawson, T. (2006). Nck adaptor proteins link nephrin to the actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature*, 440(7085), 818-823. <https://doi.org/10.1038/nature04662>
- Kalluri, R. (2006). Proteinuria with and without renal glomerular podocyte effacement. *J Am Soc Nephrol*, 17(9), 2383-2389. <https://doi.org/10.1681/asn.2006060628>
- Kawai, T., Williams, W. W., Elias, N., Fishman, J. A., Crisalli, K., Longchamp, A., Rosales, I. A., Duggan, M., Kimura, S., Morena, L., Borges, T. J., Tomosugi, T., Karadagi, A., Nakamura, T., Safa, K., Giarraputo, A., Avillach, C. T., Patalas, E. D., Smith, R. N.,...Riella, L. V. (2025). Xenotransplantation of a Porcine Kidney for End-Stage Kidney Disease. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412747>
- KDIGO. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 105(4s), S117-s314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Kerjaschki, D. (2001). Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest*, 108(11), 1583-1587. <https://doi.org/10.1172/JCI14629>
- Kestila, M., Lenkkeri, U., Mannikko, M., Lamerdin, J., McCready, P., Putaala, H., Ruotsalainen, V., Morita, T., Nissinen, M., Herva, R., Kashtan, C. E., Peltonen, L., Holmberg, C., Olsen, A., & Tryggvason, K. (1998). Positionally cloned gene for a

- novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell*, 1(4), 575-582. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80057-x](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80057-x)
- Knight, E. L., Ofsthun, N., Teng, M., Lazarus, J. M., & Curhan, G. C. (2003). The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int*, 63(5), 1843-1851. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00931.x>
- Kopp, J. B., Anders, H. J., Susztak, K., Podesta, M. A., Remuzzi, G., Hildebrandt, F., & Romagnani, P. (2020). Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 68. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0196-7>
- Kriz, W. (2018). Maintenance and Breakdown of Glomerular Tuft Architecture. *J Am Soc Nephrol*, 29(4), 1075-1077. <https://doi.org/10.1681/asn.2018020200>
- Lennon, R., Randles, M. J., & Humphries, M. J. (2014). The importance of podocyte adhesion for a healthy glomerulus. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 5, 160. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00160>
- Li, M., Armelloni, S., Mattinzoli, D., Ikehata, M., Chatziantoniou, C., Alfieri, C., Molinari, P., Chadjichristos, C. E., Malvica, S., & Castellano, G. (2024). Crosstalk mechanisms between glomerular endothelial cells and podocytes in renal diseases and kidney transplantation. *Kidney Res Clin Pract*, 43(1), 47-62. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.23.071>
- Loupy, A., Goutaudier, V., Giarraputo, A., Mezine, F., Morgand, E., Robin, B., Khalil, K., Mehta, S., Keating, B., Dandro, A., Certain, A., Tharaux, P. L., Narula, N., Tissier, R., Giraud, S., Hauet, T., Pass, H. I., Sannier, A., Wu, M.,...Montgomery, R. A. (2023). Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study. *Lancet*, 402(10408), 1158-1169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01349-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01349-1)
- Mauer, S. M., Steffes, M. W., Ellis, E. N., Sutherland, D. E., Brown, D. M., & Goetz, F. C. (1984). Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, 74(4), 1143-1155. <https://doi.org/10.1172/JCI111523>
- Molsted, S., Prescott, L., Heaf, J., & Eidemak, I. (2007). Assessment and clinical aspects of health-related quality of life in dialysis patients and patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 106(1), c24-33. <https://doi.org/10.1159/000101481>
- Montgomery, R. A., Stern, J. M., Lonze, B. E., Tatapudi, V. S., Mangiola, M., Wu, M., Weldon, E., Lawson, N., Deterville, C., Dieter, R. A., Sullivan, B., Boulton, G., Parent, B., Piper, G., Sommer, P., Cawthon, S., Duggan, E., Ayares, D., Dandro, A.,...Stewart, Z. A. (2022). Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *N Engl J Med*, 386(20), 1889-1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2120238>
- Mundel, P., & Kriz, W. (1995). Structure and function of podocytes: an update. *Anat Embryol (Berl)*, 192(5), 385-397. <https://doi.org/10.1007/bf00240371>
- Murphy, W. M., Moretta, F. L., & Jukkola, A. F. (1979). Epithelial foot-process effacement in patients with proteinuria. *Am J Clin Pathol*, 72(4), 529-532. <https://doi.org/10.1093/ajcp/72.4.529>
- Nagasu, H., Satoh, M., Kiyokage, E., Kidokoro, K., Toida, K., Channon, K. M., Kanwar, Y. S., Sasaki, T., & Kashihara, N. (2016). Activation of endothelial NAD(P)H oxidase accelerates early glomerular injury in diabetic mice. *Lab Invest*, 96(1), 25-36. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.128>

- Nuffield Department of Population Health Renal Studies, G., & Consortium, S. i. M.-A. C.-R. T. (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*, 400(10365), 1788-1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
- Ortiz, A., Covic, A., Fliser, D., Fouque, D., Goldsmith, D., Kanbay, M., Mallamaci, F., Massy, Z. A., Rossignol, P., Vanholder, R., Wiecek, A., Zoccali, C., London, G. M., & Board of the, E.-m. W. G. o. E. R. A. E. (2014). Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*, 383(9931), 1831-1843. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60384-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60384-6)
- Osterby, R., Parving, H. H., Hommel, E., Jorgensen, H. E., & Lokkegaard, H. (1990). Glomerular structure and function in diabetic nephropathy. Early to advanced stages. *Diabetes*, 39(9), 1057-1063. <https://doi.org/10.2337/diab.39.9.1057>
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2023). Kidney-Protective Effects of SGLT2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*, 18(2), 279-289. <https://doi.org/10.2215/CJN.09380822>
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y.,...Investigators, C. T. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*, 380(24), 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal811744>
- Port, F. K., Wolfe, R. A., Mauger, E. A., Berling, D. P., & Jiang, K. (1993). Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*, 270(11), 1339-1343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8360969>
- Preuss, H. G. (1993). Basics of renal anatomy and physiology. *Clin Lab Med*, 13(1), 1-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8462252>
- Quaggin, S. E., & Kreidberg, J. A. (2008). Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. *Development*, 135(4), 609-620. <https://doi.org/10.1242/dev.001081>
- Reich, H. N., Troyanov, S., Scholey, J. W., Cattran, D. C., & Toronto Glomerulonephritis, R. (2007). Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 18(12), 3177-3183. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050526>
- Rice, W. L., Van Hoek, A. N., Paunescu, T. G., Huynh, C., Goetze, B., Singh, B., Scipioni, L., Stern, L. A., & Brown, D. (2013). High resolution helium ion scanning microscopy of the rat kidney. *PLoS One*, 8(3), e57051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057051>
- Ronco, P. (2007). Proteinuria: is it all in the foot? *J Clin Invest*, 117(8), 2079-2082. <https://doi.org/10.1172/JCI32966>
- Rosenbaum, J. L., Mikail, M., & Wiedmann, F. (1967). Further correlation of renal function with kidney biopsy in chronic renal disease. *Am J Med Sci*, 254(2), 156-160. <https://doi.org/10.1097/00000441-196708000-00004>
- Schleicher, E., Kolm, V., Ceol, M., & Nerlich, A. (1996). Structural and functional changes in diabetic glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res*, 19(5), 305-315. <https://doi.org/10.1159/000174091>
- Sever, S., Altintas, M. M., Nankoe, S. R., Moller, C. C., Ko, D., Wei, C., Henderson, J., del Re, E. C., Hsing, L., Erickson, A., Cohen, C. D., Kretzler, M., Kerjaschki, D.,

- Rudensky, A., Nikolic, B., & Reiser, J. (2007). Proteolytic processing of dynamin by cytoplasmic cathepsin L is a mechanism for proteinuric kidney disease. *J Clin Invest*, 117(8), 2095-2104. <https://doi.org/10.1172/JCI32022>
- Shankland, S. J. (2006). The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 69(12), 2131-2147. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000410>
- Srivastava, A., Palsson, R., Kaze, A. D., Chen, M. E., Palacios, P., Sabbisetti, V., Betensky, R. A., Steinman, T. I., Thadhani, R. I., McMahon, G. M., Stillman, I. E., Rennke, H. G., & Waikar, S. S. (2018). The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*, 29(8), 2213-2224. <https://doi.org/10.1681/asn.2017121260>
- Steffes, M. W., Osterby, R., Chavers, B., & Mauer, S. M. (1989). Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients. *Diabetes*, 38(9), 1077-1081. <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1077>
- Sun, H., Saedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- van den Berg, J. G., van den Bergh Weerman, M. A., Assmann, K. J., Weening, J. J., & Florquin, S. (2004). Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int*, 66(5), 1901-1906. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00964.x>
- VanderWeele. (2011). Causal mediation analysis with survival data. *Epidemiology*, Jul 1;22(4):582-5.
- VanderWeele. (2014). A unification of mediation and interaction: a 4-way decomposition. *Epidemiology*, Sep 1;25(5):749-61. .
- Vanholder, R., Annemans, L., Brown, E., Gansevoort, R., Gout-Zwart, J. J., Lameire, N., Morton, R. L., Oberbauer, R., Postma, M. J., Tonelli, M., Biesen, W. V., Zoccali, C., & European Kidney Health, A. (2017). Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol*, 13(7), 393-409. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.63>
- Verma, A., Schmidt, I. M., Claudel, S., Palsson, R., Waikar, S. S., & Srivastava, A. (2024). Association of Albuminuria With Chronic Kidney Disease Progression in Persons With Chronic Kidney Disease and Normoalbuminuria : A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 177(4), 467-475. <https://doi.org/10.7326/m23-2814>
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., & Emma, F. (2017). Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12(2), 332-345. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>
- Wang, J., Zhong, J., Yang, H. C., & Fogo, A. B. (2018). Cross Talk from Tubules to Glomeruli. *Toxicol Pathol*, 46(8), 944-948. <https://doi.org/10.1177/0192623318796784>
- Watts, A. J. B., Keller, K. H., Lerner, G., Rosales, I., Collins, A. B., Sekulic, M., Waikar, S. S., Chandraker, A., Riella, L. V., Alexander, M. P., Troost, J. P., Chen, J., Fermin, D., Yee, J. L., Sampson, M. G., Beck, L. H., Jr., Henderson, J. M., Greka, A., Rennke, H.

- G., & Weins, A. (2022). Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol*, 33(1), 238-252. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060794>
- Weavers, H., Prieto-Sanchez, S., Grawe, F., Garcia-Lopez, A., Artero, R., Wilsch-Brauninger, M., Ruiz-Gomez, M., Skaer, H., & Denholm, B. (2009). The insect nephrocyte is a podocyte-like cell with a filtration slit diaphragm. *Nature*, 457(7227), 322-326. <https://doi.org/10.1038/nature07526>
- Wei, P. Z., & Szeto, C. C. (2019). Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Clin Chim Acta*, 496, 108-116. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.005>
- Wharram, B. L., Goyal, M., Wiggins, J. E., Sanden, S. K., Hussain, S., Filipiak, W. E., Saunders, T. L., Dysko, R. C., Kohno, K., Holzman, L. B., & Wiggins, R. C. (2005). Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol*, 16(10), 2941-2952. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005010055>
- Wheeler, D. C., Stefansson, B. V., Batiushin, M., Bilchenko, O., Cherney, D. Z. I., Chertow, G. M., Douthat, W., Dwyer, J. P., Escudero, E., Pecoits-Filho, R., Furuland, H., Gorriz, J. L., Greene, T., Haller, H., Hou, F. F., Kang, S. W., Isidto, R., Khullar, D., Mark, P. B.,...Heerspink, H. J. L. (2020). The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*, 35(10), 1700-1711. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>
- Wheeler, D. C., Stefansson, B. V., Jongs, N., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., McMurray, J. J. V., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Toto, R. D., Sjostrom, C. D., Langkilde, A. M., Heerspink, H. J. L., Committees, D.-C. T., & Investigators. (2021). Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 9(1), 22-31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
- Wiggins, R. C. (2007). The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int*, 71(12), 1205-1214. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002222>
- Wittig, M., Verma, A., Bellavia, A., Rosan, S., Claudel, S., Surapaneni, A., Palsson, R., Srivastava, A., Stillman, Henderson, J., Beck, J. L., Hodgins, J., Grams, M., Rhee, E., Huber, T. B., Waikar, S., & Schmidt, I. M. (2025). The Associations of Foot Process Effacement with Kidney Histopathologic Lesions and Disease Progression. *Kidney360*.
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., Held, P. J., & Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341(23), 1725-1730. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
- Xie, Y., Bowe, B., Mokdad, A. H., Xian, H., Yan, Y., Li, T., Maddukuri, G., Tsai, C. Y., Floyd, T., & Al-Aly, Z. (2018). Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*, 94(3), 567-581. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
- Zou, J., Yang, J., Zhu, X., Zhong, J., Elshaer, A., Matsusaka, T., Pastan, I., Haase, V. H., Yang, H. C., & Fogo, A. B. (2021). Stabilization of hypoxia-inducible factor

ameliorates glomerular injury sensitization after tubulointerstitial injury. *Kidney Int*, 99(3), 620-631. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.031>

## Abkürzungsverzeichnis

ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitor
ACR	urine albumin-to-creatinine ratio (Albumin/Kreatinin Ratio im Urin)
AFT	accelerated failure time (beschleunigte Ausfallzeit)
Ang-2	Angiopoetin-2
ARB	angiotensin II receptor blocker
BKBC	Boston Kidney Biopsy Cohort
Bzw	beziehungsweise
CDE	controlled direct effect (kontrollierte direkte Effekt)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
EDN1	Endothelin-1
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EM	Elektronenmikroskopie
EMR	electronic medical records (Elektronische Patientenakten)
ESRD	end stage renal disease (Terminale Niereninsuffizienz)
FPE	foot process effacement (Fußfortsatzverlust)
FSGS	focal segmental glomerular sclerosis (fokale segmentale Glomerulosklerose)
Ggf	gegebenfalls
GN	Glomerulonephritis
GP	Glomerulopathie
HIV	Humanes Immundefizitvirus
HR	Hazard Ratio
IFTA	Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
IgA	Immunglobulin A
INTmed	mediated interaction (vermittelte Interaktion)
INTref	reference interaction (Referenzinteraktion)
IQR	median albuminuria (Mittlere Albuminurie)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MA	Massachusetts
max	maximal
mg/g	Milligramm pro Gramm
min	minimal
ml	Milliliter
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist
OR	Odds Ratio
p	P-Wert
PCR	urine protein-to-creatinine ratio (Protein/Kreatinin Ratio im Urin)
PIE	pure indirect effect (reine indirekte Effekt)
SCr	serum creatinine (Serumkreatinin)
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter 2 (Natrium-Glucose-Cotransporter 2)
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta (Transformierender Wachstumsfaktor Beta)
TX	Texas
US	United States
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A (Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor A)

## Abbildungsverzeichnis

### Figure 1a/b

*Measures of kidney function and clinicopathologic diagnoses by foot process effacement (FPE) severity*

..... Seite 34

### Figure 2

*Associations of histopathologic lesions with foot process effacement (FPE)*

..... Seite 35

### Figure 3

*Associations of future kidney failure with foot process effacement (FPE)*

..... Seite 36

### Figure 4a/b/c

*Mediation analysis*

..... Seiten 37–38

### Figure 5 (Supplemental Figure 1)

*Associations of foot process effacement (FPE) with mortality*

..... Seite 41

## Tabellenverzeichnis

<b>Table 1.</b> <i>Baseline Characteristics of BKBC Participants (n = 813)</i>	<b>Seite 32</b>
<b>Table 2. (Supplemental Table 1)</b> <i>FPE scoring system</i>	<b>Seiten 42-43</b>
<b>Table 3. (Supplemental Table 2)</b> <i>Histopathologic scoring system for light microscopy</i>	<b>Seite 44</b>
<b>Table 4. (Supplemental Table 3)</b> <i>Comparison of model fit for survival analyses</i>	<b>Seite 45</b>
<b>Table 5. (Supplemental Table 4)</b> <i>Mediation analysis: definitions of the four-way decomposition of the total effect</i>	<b>Seite 46</b>
<b>Table 6. (Supplemental Table 5)</b> <i>Primary diagnostic categories in the Boston Kidney Biopsy Cohort</i>	<b>Seiten 47-48</b>
<b>Table 7. (Supplemental Table 6)</b> <i>Odds Ratios for FPE (none/mild vs. moderate/severe) and histopathologic lesions</i>	<b>Seite 49</b>
<b>Table 8. (Supplemental Table 7)</b> <i>Odds Ratios for FPE and mesangial expansion and IFTA, excluding patients with non-proliferative glomerulopathy</i>	<b>Seite 50</b>
<b>Table 9. (Supplemental Table 8)</b> <i>Odds Ratios for FPE and mesangial expansion and IFTA, stratified by primary clinicopathologic diagnosis</i>	<b>Seite 50</b>
<b>Table 10. (Supplemental Table 9)</b> <i>Associations of future kidney failure with FPE and adjustment for albuminuria</i>	<b>Seite 51</b>
<b>Table 11. (Supplemental Table 10)</b> <i>Associations of FPE with kidney failure and mortality excluding patients with non-proliferative</i>	

*glomerulopathy*

..... **Seite 51**

**Table 12. (Supplemental Table 11)**

*Associations of FPE with kidney failure and mortality stratified by primary clinicopathologic diagnosis*

..... **Seite 52**

## Erklärung des Eigenanteils

Die Entwicklung des grundlegenden Konzeptes, sowie das Erstellen der Fragestellung unserer Studie erfolgte zu gleichgroßen Anteilen insbesondere durch Marius Wittig und Insa Marie Schmidt, die weiteren Autoren waren zudem entscheidend beratend an der Erstellung des Konzeptes der Studie beteiligt. Die grundsätzliche primäre Datenerhebung der Patientinnen- und Patientendaten erfolgte im Rahmen der prospektiven Datensammlung in der Boston Kidney Biopsie Cohort und lag beim Erstellen unserer Studie vor, hier würden wir auf die vorherigen Veröffentlichungen aus den Daten dieser Kohorte verweisen. Die weitere Datenverarbeitung der Rohdaten, um diese statistisch auswerten zu können erfolgte durch Insa Marie Schmidt, Marius Wittig, Andrea Bellavia, Sushrut S. Waikar und Ragnar Palsson. Die zur Analyse nötigen histopathologischen Beurteilungen der Biopsieproben erfolgte durch Isaac E. Stillman und Jeffrey B. Hodgin. Der Score mit dem der Fußfortsatzverlust dichotomisiert und klassifiziert wurde, wurde durch Insa Marie Schmidt und Joel Henderson entwickelt. Außerdem entwickelte Insa Marie Schmidt zusammen mit Andrea Bellavia das rechnerische Rahmenwerk für die weitere Analyse unserer Daten.

Die statistische Datenanalyse mittels verschiedenen Regressionsmodellen und der Mediationsanalyse erfolgte insbesondere durch Marius Wittig und wurde durch Insa Marie Schmidt weitgehend unterstützt. Die Literaturrecherche erfolgt durch Marius Wittig. Außerdem erstellte Marius Wittig das Manuskript, welches von Insa Marie Schmidt überarbeitet wurde, die weiteren Autoren trugen mit Kommentaren zur Verbesserung des Skriptes vor dem Einreichen des Skriptes bei. Die Tabellen und Grafiken, sowie der grafische Abstrakt für die Publikation wurden von Marius Wittig erstellt. Die Revision des Skriptes vor der Veröffentlichung wurde federführend von Marius Wittig durchgeführt und von Insa Marie Schmidt zusätzlich unterstützt. Und letztendlich wurde diese Mantelschrift und weitere Erläuterung von Marius Wittig verfasst.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an alle aussprechen, die mich auf meinem Weg zur Promotion begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Tobias Huber, der mich mit fachlicher Expertise, wertvollen Anregungen und stetiger Unterstützung durch diese herausfordernde Zeit geführt hat. Und mich immer gefördert hat.

Dieser besondere Dank gilt auch Dr. Insa Marie Schmidt, die mir als meine Betreuerin mit ihrer Expertise immer zur Seite stand und maßgeblich zum Erfolg dieses Promotionsvorhabens mit beigetragen hat.

Ebenso danke ich meinen Mitautorinnen und Mitautoren, deren Ideen die Publikation und auch mich sowohl wissenschaftlich als auch persönlich bereichert haben.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Familie und Freunde, die mich mit unerschütterlichem Rückhalt begleitet haben. Insbesondere erwähnen möchte ich an dieser Stelle meine Mutter, sowie meinen Großvater, die mir in meiner bisherigen Laufbahn immer den Rücken gestärkt haben. Euer Verständnis und eure Geduld haben mir die Kraft gegeben, auch in herausfordernden Momenten weiterzumachen.

Auch meine langjährige Lebenspartnerin Anna Kramer möchte ich an dieser Stelle erwähnen, um mich bei ihr für die Unterstützung zu bedanken, die sie mir in allen, auch den besonders schwierigen, Momenten geleistet hat.

Nicht zuletzt möchte ich allen danken, die auf direkte oder indirekte Weise zu dieser Arbeit beigetragen haben.