

Angiopoetinu podobný protein 4 může být dlouho hledaným faktorem vyvolávajícím proteinurii u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů

Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011;17:117–122.

Základním rozdílem mezi nefrotickým syndromem, kterým se projevuje mnoho primárních (fokálně segmentální glomerulo-

skleróza, membranózní nefropatie) i sekundárních (diabetická nefropatie, lupusová nefritida, diabetická nefropatie) glomerulopatií, a nefrotickým syndromem u pacientů s tzv. minimálními změnami glomerulů (minimal change disease – MCD) je často promptní odpověď nefrotického syndromu s MCD na léčbu kortikosteroidy.

V komentované studii autoři ukázali, že glomerulární exprese angiopoetinu podobného proteinu 4 (Angptl4), glykoproteinu secernovaného podocyty, je u experimentálního modelu MCD i u lidí s MCD výrazně zvýšena a odpovídá na podání glukokortikoidů. U potkanů, kteří trvale zvýšeně exprimují Angptl4 v podocytech (pro podocyty specifický transgen Angptl4), se vyvine nefrotický syndrom se selektivní proteinurií (albuminurií), redukcí náboje glomerulární bazální membrány a splynutím pedicel podocytů. Zvýšená exprese Angptl4 v tukové tkáni je sice spojena se zvýšenými sérovými koncentracemi Angptl4, ale tyto transgenní potkani nemají proteinurii. Naopak u myši s vyřazeným genem pro Angptl4 se ve srovnání s kontrolními zvířaty vyvine po podání lipopolysacharidu nebo jiných nefritogenních podnětů výrazně menší proteinurie. Angptl4 secernovaný podocyty u MCD má abnormální sialylaci. Podávání prekursoru kyseliny sialové, N-acetyl-D-manosaminu (ManNAc), zvyšuje u Angptl-transgenních potkanů s proteinurií sialylaci Angptl4 a snižuje proteinurii cca o 40 %. Zvýšená podocytární sekrece a snížená sialylace Angptl4 tedy může hrát důležitou roli v patogenezi nefrotického syndromu s MCD.

Autoři původně studovali různé frakce séra vyvolávajícího nefritidu (nephrotoxic serum nephritis) a identifikovali dva glomerulární geny, jejichž exprese je v tomto modelu výrazně změněna – Zhx3 (Liu et al., 2006) a angiopoetinu podobný protein 4 (Angptl4). Angiopoetinu podobné proteiny mohou hrát roli v patogenezi hypertriglyceridémie a nádorového metastazování a svými vlastnostmi se liší od klasických angiopoetinů. Angptl4 je exprimován zejména v játrech a tukové tkáni, kde se jeho exprese dále zvyšuje hladověním. Expresi Angptl4 tlumí jaderné receptory PPAR- α a PPAR- γ . Angptl4 působí antiapoptoticky a prodlužuje přežití cévních endotelií. Angptl je také inhibitorem lipoproteinové lipázy a tímto mechanismem indukuje hypertriglyceridémii. Hlavním zdrojem cirkulujícího Angptl4 jsou játra, v séru cirkuluje Angptl4 ve vazbě na HDL částice. Celková exprese Angptl4 v ledvinách je za normálních podmínek nízká (Mandard et al., 2006).

Autoři komentované studie pozorovali 24 hodin po podání γ 2 frakce nefrotoxickeho séra 70násobný vzestup exprese Angptl4 v potkaních glomerulech. Podání lipopolysacharidu vyvolalo podstatně menší proteinurii u myši s vyřazeným genem pro Angptl4 (Angptl^{-/-} knockout potkanů) než u normálních (Angptl^{+/+}) myši. Expresi Angptl4 v podocytech je výrazná již třetí den (před vzestupem proteinurie) u potkanů po intravenózní injekci puromycin aminonukleosidu (model nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů). Expresi Angptl4 v podocytech vzrostla podstatně méně výrazně a až po nástupu proteinurie u potkanů s pasivní Heymannovou nefritidou (model membranózní nefropatie) a vůbec se nezměnila u potkanů s anti-Thy1.1 nefritidou (model mesangioproliferativní glomerulonefritidy). Vzestup exprese Angptl4 byl u nefrotického syndromu navozeného puromycin aminonukleosidem doprovázen sníženou glomerulární expresí proteoglykanů obsahujících heparan sulfát (tyto proteoglykany jsou nositelem negativního náboje glomerulární bazální membrány).

U myši transgenních pro Angptl4 byla zvýšená podocytární exprese Angptl provázena fúzí pedicel podocytů a rozšířením pedicel podocytů a postupným rozvojem výrazné selektivní pro-

teinurie (100krát a 500krát vyšší hodnoty ve srovnání s kontrolními zvířaty). Potkani transgenní pro Angptl4, specificky zvýšeně exprimovaný v podocytech, jsou tak prvním experimentálním modelem selektivní proteinurie. Sérové koncentrace Angptl4 nebyly u těchto potkanů (zřejmě v důsledku ztrát do moči při proteinurii) zvýšené, ale spíše naopak mírně snížené. Potkani transgenní pro Angptl4 specificky exprimovaný v podocytech vyvinuli po podání puromycin aminonukleosidu větší proteinurii než kontrolní zvířata. Expres Angptl4 byla výrazně závislá na glukokortikoidech, jejichž podání u nefrotického syndromu indukovaného puromycin aminonukleosidem významně snížilo expresi Angptl4, event. v závislosti na době podání dokonce vzestupu expresi Angptl4 předešlo. Relativně nízká expres Angptl4 v podocytech je způsobena jeho rychlou sekrecí do extracelulární tekutiny. Secernovaný Angptl4 vytváří oligomery, které z cirkulace procházejí jen obtížně do glomerulární bazální membrány. To je zřejmě důvodem absence proteinurie u potkanů s transgenním Angptl4 v tukové tkáni. Významná část Angptl4 byla u experimentálního nefrotického syndromu vyvolaného podáním puromycin aminonukleosidu hyposialylována. Sialylaci bylo možno stimulovat podáním ManNAc, vzestup sialylace vedl k poklesu proteinurie. Zvýšenou expresi Angptl4 prokázali autoři i v pěti biopsiích pacientů s MCD.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Vztah mezi zvýšenou podocytární expresí Angptl4 a sekrecí převážně hyposialylované formy Angptl4 podocyty a nefrotickou selektivní proteinurií s typickou fúzí pedicel podocytů a inhibicí glomerulární expresi Angptl4 glukokortikoidy a zvýšená glomerulární expresi Angptl4 zřejmě specificky u MCD a jejich experimentálních modelů ukazuje na možnou roli Angptl4 v patogenezi tohoto onemocnění. Vzestup expresi Angptl4 navíc předchází (jak bychom u patogeneticky důležitého mechanismu očekávali) fúzi pedicel podocytů i proteinurii. Hyposialylovaná forma Angptl4 s vysokým izoelektrickým bodem se navíc dobře váže k proteoglykanům obsahujícím heparan sulfát v glomerulární bazální membráně (Cazes et al., 2006), a může tak přispívat ke ztrátě elektrického náboje a vzniku selektivní proteinurie.

Přesto ale existuje jedna významná diskrepance. Zatímco nástup zvýšené expresi Angptl4 a pokles zvýšené expresi po zahájení léčby kortikosteroidy je pozvolný, nefrotický syndrom vzniká u MCD někdy velmi rychle a rovněž odpověď na kortikosteroidy může být velmi rychlá. Autoři sami se domnívají, že jak pro vznik nefrotického syndromu, tak pro jeho odpověď na kortikosteroidy je zřejmě důležitá změna expresi dalších podocytárních genů (Clement et al., 2007). Expres podocinu, jehož mutace vede k vývoji kortikorezistentního nefrotického syndromu s histologickým obrazem fokálně segmentální glomerulosklerózy, je rovněž kortikosteroid-dependentní. K proteinurii může přispívat i zvýšená expresi angiotensinu 2, která kromě proteinurie navozuje i apoptózu glomerulárních endotelových buněk (Davis et al., 2007).

Pokud bude potvrzena významná role Angptl4 v patogenezi nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů, nabízejí se nové možnosti nejen v diagnostice a monitoraci aktivity tohoto onemocnění, ale také v jeho léčbě. Je také možné, že Angptl4 může u osob s nefrotickým syndromem přispívat k hypertriglyceridémii. Koncentrace oligomerů sialylovaného Angptl4 v moči by mohly být pro dané onemocnění diagnos-

tické a mohly by umožnit také monitoraci aktivity onemocnění a terapeutické odpovědi na kortikosteroidy. Stimulace sialylace Angptl4, např. ManNAc, by mohla zmírnit proteinurii, podobně jako se to již podařilo prokázat v modelu defektní syntézy kyseliny sialové u myši (Galeano et al., 2007). Přesnější pochopení interakce Angptl4 s dalšími podocytárními proteiny a glykoproteiny glomerulární bazální membrány by také mohlo umožnit porozumění mechanismu účinku glukokortikoidů a antiproteinurických účinků agonistů PPAR-γ a event. nalezení dalších molekul, které by mohly být cílem terapeutických intervencí.

Literatura

- Cazes A, et al. Extracellular matrix-bound angiotensin-like 4 inhibits endothelial cell adhesion, migration, and sprouting and alters actin cytoskeleton. *Circ Res* 2006;99:1207–1215.
- Clement L, et al. Early changes in gene expression that influence the course of primary glomerular disease. *Kidney Int* 2007;72:337–347.
- Davis B, et al. Podocyte-specific expression of angiotensin-2 causes proteinuria and apoptosis of glomerular endothelia. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2320–2329.
- Galeano B, et al. Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamine. *J Clin Invest* 2007;117:1585–1594.
- Hata T, Tabata M, Oike Y. The role of angiotensin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:6–14.
- Liu G, Clement L, Kanwar YS, et al. ZHX proteins regulate podocyte gene expression during the development of nephrotic syndrome. *J Biol Chem* 2006;281:39681–39692.
- Mandart S, et al. The fasting-induced adipose factor/angiotensin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem* 2006;281:934–944.