

Nové poznatky o genetickém původu membranózní glomerulonefritidy

Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA₂R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:616–626.

Membranózní glomerulonefritida (MGN) má incidenci přibližně 1 : 100 000 osob ročně a představuje nejčastější diagnózu u dospělých s nefrotickým syndromem. Na podkladě typických histologických změn byla v 50. letech minulého století MGN rozpoznána jako samostatná klinicko-patologická jednotka. Díky dobře definovanému fenotypu představuje MGN vhodný objekt pro genetické asociační studie. Jedním z typických znaků MGN je přítomnost glomerulárních depozit, která obsahují imunoglobuliny a složky komplementu. U lidské formy MGN byly identifikovány dva významné antigeny, které jsou oba svým složením glykoproteiny. Prvním z nich je neutrální endopeptidáza, alloantigen vyskytující se u novorozenců s MGN, jejichž matky mají deficit tohoto enzymu (Debiec et al., 2002). Druhým antigenem, vyskytujícím se u dospělých jedinců s idiopatickou MGN, je M-typ fosfolipázového receptoru A₂ (PLA₂R1) (Beck et al., 2009). Kromě těchto antigenů byl v séru a glomerulech některých pacientů s idiopatickou MGN recentně popsán výskyt protilátek zaměřených proti dvěma dalším antigenům – aldoseduktáze a mitochondriální superoxid dismutáze 2. Význam těchto protilátek není znám. Idiopatická MGN je považována za autoimunitní onemocnění, byl však rovněž pozorován její familiální výskyt, což nasvědčuje významu genetické predispozice u této choroby (Short et al., 1984). Identifikace rizikových alel či charakteru genetické predispozice může významně přispět k pochopení vzniku a vývoje onemocnění, a tím i nalezení specifické léčby.

S tímto cílem byla provedena asociační studie pomocí detekce bodových polymorfismů (SNP) u tří odlišných populací nemocných s idiopatickou MGN. Účastníky studie byli jedinci,

původem běloši, ze tří separátních národních kohort (Francie: n = 75, Nizozemsko: n = 146, Velké Británie: n = 335), s diagnózou idiopatické MGN stanovenou na podkladě renální biopsie. Průměrný věk v jednotlivých podsouborech se pohyboval kolem 51 let a zřetelně převažovali jedinci mužského pohlaví (398/556). Výsledky byly porovnány s rasově odpovídajícími kontrolními soubory. Asociace byly vypočteny na podkladě rozložení alel pomocí χ^2 testu.

Ve společné analýze údajů o 556 pacientech byla prokázána významná asociace mezi přítomností dvou genetických lokusů a diagnózou idiopatické MGN. V oblasti chromosomu 2q24 je lokalizován gen kódující PLA₂R1 (SNP rs4664308, P = 8,6×10⁻²⁹), u něhož je známo, že může být při MGN cílem autoimunitní reakce. Druhý genetický lokus je lokalizován v oblasti 6p21, která obsahuje gen kódující α_1 -řetězec HLA-DQ antigenu II. třídy (HLA-DQA1) (SNP rs2187668, P = 8,0×10⁻⁹³). Vazba této alely na idiopatickou MGN byla mimořádně silná u všech tří studovaných populací (P = 1,8×10⁻⁹ u francouzské, P = 5,6×10⁻²⁷ u nizozemské a P = 5,2×10⁻³⁶ u britské populace). V případě, že byla u nosiče jedné rizikové alely detekována přítomnost další rizikové alely, se prokázalo, že dochází k několikanásobnému zvýšení rizika vzniku idiopatické MGN. U osob, které byly homozygoty pro rizikové alely obou genů, se riziko vzniku idiopatické MGN zvýšilo (odds ratio) na 78,5 (při 95% intervalu spolehlivosti 34,6–178,2).

Vazba idiopatické MGN na antigeny komplexu HLA-DR byla v minulosti studována na podkladě sérologických i genetických studií (Powis, 2003; Klouda et al., 1979; Vaughan et al., 1989). V současné studii se podařilo prokázat významně silnou vazbu mezi alelami HLA-DQA1 a idiopatickou MGN ve všech třech na sobě nezávislých patientských souborech, a navíc také vazbu (ve dvou ze tří těchto souborů) mezi PLA₂R1 a přítomností idiopatické MGN. Úspěch detekce těchto asociací lze přičítat především mimořádně rychlému rozvoji genetických metod, umožňujících přesnější HLA typizaci. Výsledky této studie nasvědčují předstávě, že antigenní odpověď organismu u idiopatické MGN je spojena s „rizikovým“ PLA₂R1 epitopem na pozadí určité alelické formy genu pro HLA-DQA1, charakteristické pro idiopatickou MGN.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Úplné zmapování lidského genomu a rychlý vývoj genotypizačních testů byly významným impulsem pro realizaci četných asociačních studií vedených s cílem odhalit kandidátní geny pro genetickou predispozici k některým nemocem. Výsledky mnoha asociačních studií však představovaly určité zklamání, neboť ve své většině neumožnily uspokojivě identifikovat kandidátní geny a upřesnit genetickou predispozici. Tím překvapivější jsou výsledky asociační studie Stanescua a spol., která prokázala silnou vazbu dvou genetických polymorfismů (SNP) kódujících HLA-DQA1 a PLA₂R k idiopatické MGN. Význam výsledků studie umocňuje skutečnost, že průkazu vazby bylo dosaženo ve třech separátních patientských podsouborech (francouzském, nizozemském, britském), které tvořily celkovou kohortu pacientů s idiopatickou MGN. To platí především o genu kódujícím HLA-DQA1, u něhož byla vazba nejtěsnější (vazba pozorována u všech tří podsouborů), poněkud v menší míře o genu kódujícím PLA₂R1, u něhož byla vazba na idiopatickou MGN méně vyjádřena (vazba navíc prokázána pouze u dvou třetin podsouborů). Význam těchto pozorování je dále podepřen zjištěním, že aditivní nárůst rizikových alel u jedince zvyšuje přídatné riziko vzniku

idiopatické MGN exponenciálně. U osob, které jsou dvojitými homozygoty pro obě rizikové alely, stoupá riziko vývoje idiopatické MGN téměř 80krát proti běžné populaci. Osoby v podobné výši rizika by bylo pravděpodobně účelné dispenzárně sledovat s ohledem na možný vznik idiopatické MGN. Úzký vztah mezi HLA systémem a idiopatickou MGN byl rozpoznán již v minulosti. HLA-DQA1 je součástí heterodimeru, skládajícího se z α -řetězce a β -řetězce, zakotvených v membráně. Heterodimer hraje ústřední roli v imunitním systému tím, že prezentuje peptidické epitopy, pocházející z extracelulárních antigenních proteinů. Ty by mohly být u idiopatické MGN pravděpodobně složeny z extracelulárních fragmentů PLA₂R. V této souvislosti je třeba připomenout, že pátrání po autoantigenu, který vede u idiopatické MGN u lidí ke vzniku protilátkové produkce a ve svých důsledcích k tvorbě imunokomplexových depozit, provází celou éru výzkumu MGN a nebylo až doposud korunováno jednoznačným úspěchem. Lze předpokládat, že sekvenční varianty HLA-DQA1, exprimované v antigen-prezentujících buňkách (např. B-lymfocytech), mohou ovlivnit imunogenní charakteristiky prezentovaných antigenů. Jelikož výsledky komentované asociační studie naznačují možnou interakci mezi HLA-DQA1 a PLA₂R v patogenezi idiopatické MGN, je možno uvažovat o tom, že nevelké změny v genových variantách (SNP) kódujících PLA₂R mohou způsobit natolik významné konformační změny PLA₂R, že se PLA₂R stává antigenním pro vlastní organismus (Segelmark, 2011). Určitým podpůrným důkazem pro tento koncept je skutečnost, že PLA₂R je přítomen jak v normálních podocytech, tak v imunitních depozitech pacientů s idiopatickou MGN. Alelické varianty genů kódujících HLA-DQA1 a PLA₂R a jejich interakce tak mohou být klíčové pro vytvoření vrozené predispozice s určitým stupněm rizika vzniku idiopatické MGN. Komentovaná studie významně přispěla k oživení diskuse o významu genetických faktorů a mechanismu jejich uplatnění u řady chorob, vnímaných především jako chorob imunologických.

Literatura

- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Debiec H, Guignonis V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053–2060.
- Klouda PT, Manos J, Acheson EJ, et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLADRW3. *Lancet* 1979;2:770–771.
- Powis SH. The genetics of glomerulonephritis and systemic disorders affecting the kidney. In: Flinter F, Maher E, Saggat-Malik A (eds). *The genetics of renal disease*. Oxford: Oxford University Press, 2003:417–454.
- Segelmark M. Genes that link nephritis to autoantibodies and innate immunity. *N Engl J Med* 2011;364:679–680.
- Short CD, Feehally J, Gokal R, Mallick NP. Familial membranous nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1500.
- Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KI. DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens* 1989;34:261–269.