

Cirkulující autoprotilátky proti nefrinu u podocytopatií

Hengel FE, Dehde S, Lassé M, et al.; International Society of Glomerular Disease. Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies.

N Engl J Med 2024;391:422–433.

KLÍČOVÁ SLOVA: antinefrinové protilátky - fokálně segmentální glomeruloskleróza - minimální změny glomerulů - nefrin - nefrotický syndrom - podocytopatie

Podocytopatie, které se typicky manifestují nefrotickým syndromem (NS), zahrnují (dle definice v komentovaném článku) minimální změny glomerulů (minimal change disease, MCD), primární fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), membranózní nefropatii a u dětí, u kterých není provedena biopsie, i tzv. idiopatický nefrotický syndrom. Velkým průlomem v pochopení patofyziologických mechanismů u membranózní nefropatie (MN) bylo objevení protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (anti-PLA₂R),¹ ale u ostatních podocytopatií se na objasnění čekalo. Nedávný objev protilátek proti nefrinu u části pacientů s MCD² a u pacientů s rekurencí FSGS po transplantaci³ by mohl být právě tím dlouho hledaným chybějícím dílkem. Autoři komentovaného článku se nyní snažili objasnit klinický význam i patofyziologickou roli antinefrinových protilátek v multicentrické mezinárodní studii.

Zařazení byli dospělí pacienti s MCD, FSGS, MN, IgA nefropatií, ANCA (protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů) asociovanou vaskulitidou a lupusovou nefritidou, děti s idiopatickým NS a zdravé kontroly. Klinická část studie byla doplněna experimentálním myším modelem. Stanovení protilátek bylo provedeno metodou imunoprecipitace, autoři pak vyvinuli hybridní metodu (imunoprecipitace-ELISA) pro možnost kvantitativní analýzy.

Vyšetřeno bylo 357 dospělých a 182 dětských pacientů a 117 kontrol. Protilátky proti nefrinu byly nalezeny u 46 ze 105 pacientů s MCD (44 %), 7 ze 74 s primární FSGS (9 %) a 94 ze 182 dětí s idiopatickým NS (52 %). U všech ostatních diagnóz a zdravých kontrol byl průkaz protilátek negativní nebo se objevily zcela zřídka. Mezi pacienty s nefrotickou proteinurií, kteří nebyli léčeni imunosupresivní terapií, byla přítomnost protilátek detekována u 69 % dospělých s MCD a u 90 % dětí s idiopatickým NS. Pacienti s pozitivitou protilátek měli závažnější nefrotický syndrom (vyšší proteinurie, nižší koncentrace albuminu v séru) než ti negativní. Pomocí kvantitativního stanovení a longitudinálního sledování u části pacientů byli autoři schopni prokázat korelaci mezi proteinurií a hodnotou antinefrinových protilátek a také asociaci pozitivitu/negativitu protilátek s aktivitou/remisí onemocnění. V experimentálním myším modelu vedla imunizace rekombinantním myším nefrinem k rozvoji nefrotického syndromu i změn typických pro MCD.

Závěrem autoři shrnují, že u pacientů s MCD a idiopatickým NS je nález cirkulujících antinefrinových protilátek běžný a zdá se, že koreluje s aktivitou onemocnění. Experimentální model pak potvrzuje i jejich patofyziologický význam.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Objev autoprotilátek proti nefrinu u většiny neléčených pacientů s nefrotickým syndromem vzniklým na podkladě MCD a u části pacientů s primární FSGS nepochybně patří mezi

největší pokroky učiněné v nefrologii v posledním desetiletí. Většina komentářů na téma objevu protilátek proti nefrinu^{4,5} se nyní shoduje, že se jedná o průlomové zjištění, které, podobně

jako objev anti-PLA₂R protilátek u membranózní nefropatie,¹ může jednak změnit naše chápání patogeneze této nemoci, resp. skupiny onemocnění, jednak významně pomoci v neinvazivní diagnostice a monitoraci onemocnění a jednak ovlivnit i budoucí terapeutické postupy.

Nefrin je důležitým podocytárním proteinem, který se podílí na správné funkci filtrační bariéry v ledvinách. Mutace v genu kódujícím nefrin jsou známou příčinou kongenitálního nefrotického syndromu,⁶ a tak poškození funkce nefrinu autoprotilátkou zapadá do konceptu již známé patofyziologie. Hengel a spol. navíc ve svém článku v experimentálním modelu prokázali, že antinefrinové protilátky jsou přímo patogenní a vedou ke změnám typickým pro MCD, včetně toho, že protilátky nespustí další tradiční imunitní odpověď v glomerulu.

Objev stejného typu protilátek u pacientů s MCD a primární FSGS navíc po mnoha letech diskusí opět spojuje tyto dva odlišné fenotypy pod stejnou primární patogenezi, i když nelze vyloučit, že zejména skupina tzv. primární FSGS se dále rozpadne dle pozitivivity autoprotilátek na podskupiny, neboť prevalence protilátek byla u primární FSGS v komentovaném článku poměrně nízká.

Z dosud publikovaných výsledků se zdá, že specifická protilátka je velmi vysoká, s pouze ojedinělým zachytem pozitivních nálezů např. u membranózní nefropatie (kde ale, jak uvádějí autoři komentované práce, nelze vyloučit koincidenci obou onemocnění) nebo u sekundární formy FSGS, jejíž rozlišení od primární není však v praxi vždy jednoznačné a jednoduché. Senzitivita testu bude jistě záležet na metodě, kterou budou protilátky stanoveny, ale také zřejmě na časném odběru vzor-

ku před zahájením jakékoli imunosupresivní terapie, neboť se zatím z relativně mála longitudinálních dat publikovaných v komentovaném článku zdá, že pokles koncentrace protilátek pod mez detekce může být velmi rychlý.

Nový pohled na minimální změny glomerulů jako na imunitně zprostředkovanou nefropatii může mít také své terapeutické konsekvence. Již nyní dovysvětluje mechanismus dobré účinnosti rituximabu, tedy terapie cílené na protilátky produkující B lymfocyty, u těchto pacientů. Objev však otvírá i dveře pro nové terapeutické možnosti. Bressendorff a spol. již publikovali např. zprávu o úspěšném využití plazmaferézy u pacienta se závažnou primární FSGS a pozitivitou protilátek proti nefrinu.⁷

Je zřejmé, že další využití a stanovení těchto protilátek v rutinní praxi bude závislé na komerčně dostupném testu, který lze snad v průběhu příštích let brzy očekávat, i když běžné a rychlé metody dle autorů článku na stanovení protilátek nestačily. Jistě bude následovat také řada validačních studií v různých kohortách. Velkým příslibem se předběžně zdá dobrá korelace aktivity onemocnění i tíže proteinurie s pozitivitou, či dokonce hodnotou protilátek. Neplatí to však sto procentně, a na definitivní závěry si tak ještě musíme počkat. Zejména u dětí, kde se ještě více chceme vyhnout nejen zbytečným invazivním testům, ale i neúčinné terapii, je pak velmi významný potenciální přínos vyšetření pro neinvazivní diagnostiku, přesné možnosti využití tohoto testu ukáže až čas. Již nyní se však rutinní testování antinefrinových protilátek v každém případě jeví jako velmi nadějně a pozitivita těchto autoprotilátek se nejspíše velmi brzy objeví v našich diagnostických i terapeutických algoritmech.

LITERATURA

1. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
2. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:238–252.
3. Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, et al. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in posttransplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Int* 2024;105:608–617.
4. Reiser J, Ingelfinger JR. Kidney Disease and Antinephrin Antibodies. *N Engl J Med* 2024;391:463–467.
5. Cui Z, Zhao MH. Anti-nephrin autoantibodies: a paradigm shift in podocytopathies. *Nat Rev Nephrol* 2024;20:639–640.
6. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575–582.
7. Bressendorff I, Nelveg-Kristensen KE, Ghasemi M, et al. Antinephrin-Associated Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Successfully Treated With Plasmapheresis. *Kidney Int Rep* 2024;9:2829–2831.