

Klinický průběh proteinurie způsobené mutacemi v genu CUBN kódujícím kubilin: rozsáhlá multicentrická pediatriká kohorta

Çiçek N, Alavanda C, Pinarbası AS, et al. Clinical course of proteinuria due to cubilin variants: a large multicenter pediatric cohort.

Pediatr Nephrol 2026;41:2089–2097. DOI: 10.1007/s00467-026-07227-4

KLÍČOVÁ SLOVA: kubilin – proteinurie – renální funkce – progrese – mutace

Kubilin je multiligandový receptor důležitý pro resorpci vitamínu B₁₂ v tenkém střevě. V ledvinách kubilin slouží k resorpci albuminu v proximálním tubulu. Kubilin je kódován genem *CUBN*.

V této retrospektivní multicentrické studii se autoři zaměřili na sledování genetických změn a klinického průběhu u dětí s perzistentní proteinurií s různými variantami genu *CUBN*. Do studie bylo zahrnuto 48 dětí (23 děvčat, 25 chlapců) s variantami genu *CUBN* z 15 pediatrikých nefrologických center v Turecku. Průměrný věk v době zjištění proteinurie byl 6,7 ± 4,3 roku a průměrná doba sledování 2,9 roku (0,2–18,8 roku). U devíti pacientů trvalo sledování déle než 10 let. U pacientů byly dále hodnoceny sérové koncentrace kreatininu, albuminu, hemoglobinu a vitamínu B₁₂, močový sediment, poměr protein/kreatinin v moči (uPCR), poměr albumin/kreatinin v moči (uACR), odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR; pomocí Schwartzovy formule) a poměr β₂-mikroglobulin/kreatinin v moči. Proteinurie byla definována jako uPCR > 0,2 mg/mg a mikroalbuminurie jako uACR > 30 mg/g. Zvýšené vylučování β₂-mikroglobulinu bylo u dětí ve věku do šesti let definováno hodnotou > 0,5 µg/mg a u starších dětí hodnotou > 0,35 µg/mg. Byly analyzovány hodnoty při první a poslední návštěvě. Renální biopsie byla provedena u 13 dětí (27 %). Po podepsání informovaného souhlasu byl proveden odběr krve, izolována DNA a provedeno celomomové sekvenování.

Všichni pacienti měli fyziologické sérové koncentrace kreatininu a albuminu a normální hodnotu eGFR. Nebyl zjištěn významný rozdíl mezi vstupní a poslední hodnotou eGFR. U nikoho se v močovém sedimentu nevykytovala

mikroskopická hematurie. Hodnota uPCR byla při posledním vyšetření dokonce významně nižší ($p = 0,001$). Vstupně byl průměrný uPCR 1,5 ± 0,6 mg/mg (0,4–2,1), všichni pacienti měli vstupně zvýšenou koncentraci albuminu v moči (průměrný uACR 477,5 ± 184 mg/mg; 150–860). Hodnota uPCR při posledním vyšetření činila 0,9 ± 0,3 mg/mg (0,3–1,2). U čtyř pacientů byla vstupně přítomna nefrotická proteinurie, která v průběhu studie spontánně klesla. Koncentrace β₂-mikroglobulinu v moči byla měřena u 22 pacientů (45,8 %) a u nikoho nebyla zvýšena (0,23 ± 0,2 µg/mg). Nízká koncentrace vitamínu B₁₂ v séru byla zjištěna u 10 pacientů (20,8 %); u osmi se normalizovala po perorálním podávání vitamínu B₁₂, u dvou pacientů s mutací blíže N-konci bylo k normalizaci hodnot nutné intravenózní podávání. U těchto dvou pacientů byla přítomna změna v N-terminální části proteinu. V renální biopsii byl normální nález ve světelné mikroskopii s negativním imunofluorescenčním nálezem, s výjimkou jednoho pacienta, u kterého byla popsána fokálně segmentální glomeruloskleróza. Byl zde však nalezen pouze jeden sklerotický glomerulus z celkového počtu 50 glomerulů. Celkem 35 pacientů (72,9 %) bylo vstupně léčeno inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo sartany, dvěma pacientům s nefrotickou proteinurií byl podáván cyklosporin, jednomu následně rituximab. U 21 pacientů (60 %) byly inhibitory ACE vysazeny a po roce bez užívání inhibitorů ACE se proteinurie nelišila od období, kdy pacienti tyto léky užívali.

Molekulárněgeneticky bylo identifikováno 26 variant genu *CUBN*, především v C-terminální oblasti. Nejčastěji byla nalezena záměnná (missense) mutace p.Met3368Val.

Missense mutace byly nalezeny nejčastěji, a to u 57,7 % pacientů, ve 27 % případů byly zjištěny nonsense mutace, v 11,5 % sestrňové mutace a ve 3,8 % posunové mutace. U 38 pacientů (79,1 %) se jednalo o homozygotní varianty (stejně mutace na obou alelách) genu *CUBN*, u 10 pacientů (20,9 %) o heterozygotní varianty (různé mutace na každé alele).

Závěrem této studie je, že mutace genu *CUBN*, především v oblasti ovlivňující C-terminální část proteinu kubilinu, jsou spojeny s benigní proteinurií. Proteinurie se často objevuje již v dětském věku, není ovlivnitelná po-

dáváním inhibitorů ACE, postupně se nezvyšuje ani není spojena s poklesem glomerulární filtrace. Jedná se o albumin, který byl profiltrován a nebyl zpětně resorbován v proximálním tubulu. Hodnota β_2 -mikroglobulinu jako markeru tubulární proteinurie zvýšena nebyla. U dětských pacientů i s malou proteinurií a normální eGFR doporučují autoři jako první molekulárněgenetické vyšetření, kterým je možné se vyhnout invazivní renální biopsii. V případě nálezu mutace na jedné alele genu *CUBN* není při proteinurii indikováno podávání inhibitorů ACE, protože nevede ke snížení tubulární albuminurie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Gen *CUBN* kóduje protein kubilín o molekulové hmotnosti 460 kDa, který funguje jako endocytický receptor nutný pro resorpci komplexu vnitřního faktoru a vitamínu B_{12} v tenkém střevě. Dále je kubilín exprimován v buňkách proximálního tubulu v ledvinách, kde je důležitý pro resorpci malého množství albuminu, který byl profiltrován v glomerulech. Mutace na obou alelách genu byly poprvé popsány u vzácného autozomálně recesivního Imerslundové–Gräsbeckova syndromu, který se projevuje makrocytární anémií z nedostatku vitamínu B_{12} , u některých pacientů byla přítomna malá proteinurie. Megaloblastová anémie odpovídala pouze na intravenózně podávaný vitamin B_{12} .

Protein kubilín má N-terminální doménu, dále několik dalších domén pro epidermální růstový faktor, 27 domén pro komplement, CUB-domény s vazebným místem pro vnitřní faktor vitamínu B_{12} a C-doménu. Ve střevě se vyskytuje izoforma kubilínu bez C-domény, zatímco v ledvinách především delší izoforma kubilínu se zachovalým C-koncem.¹ Pokud jsou mutace lokalizovány až za doménou CUB8, nezpůsobují poruchy resorpce vitamínu B_{12} . V ledvinách je kubilín nejvíce exprimován v buňkách proximálního tubulu, jeho exprese byla zjištěna také v podocytech.² V některých člancích byly u pacientů s mutacemi genu *CUBN* v elektronovém mikroskopu častěji popsány také tenké bazální membrány a u pacientů s větší proteinurií i fúze pedicel. U pacientů s jednou mutací vedoucí ke kratšímu proteinu (trunkační mutace) je častěji popisován rozvoj fokálně segmentální glomerulosklerózy.³ Bedin et al. popsali 39 pacientů s missense mutacemi v C-terminální oblasti genu *CUBN*, u kterých byla zjištěna zvýšená glomerulární filtrace (hyperfiltrace).⁴

Proteinurie je rizikovým faktorem progresu renální insuficience jakékoli etiologie. Diferenciálnědiagnosticky je důležité rozlišit tubulární proteinurii, která nevyžaduje terapeutickou intervenci. Je spojena s vylučováním nízkomolekulárních bílkovin, jako jsou β_2 -mikroglobulin a α_1 -mikroglobulin. Vylučování β_2 -mikroglobulinu do moči bylo v popisovaném souboru pacientů s mutacemi genu *CUBN* normální. Naopak zvýšené vylučování β_2 -mikroglobulinu močí se nachází u Dentovy choroby, jedné z nejčastějších monogenně dědičných tubulárních proteinurií. U této choroby nastává porucha v transportu především megalinu, který je nutný k resorpci β_2 -mikroglobulinu.

U glomerulární proteinurie dochází k endocytóze albuminu buňkami proximálního tubulu, zvyšuje se produkce látek oxidačního stresu a následně dochází k aktivaci zánětlivých a profibrotických faktorů. U albuminurie při mutacích genu *CUBN* se albumin nenaváže na kubilín, nedochází k endocytóze a následnému tubulointersticiálnímu poškození. V této rozsáhlé turecké pediatrické studii byla popsána fokálně segmentální glomeruloskleróza s poškozením pouze jednoho glomerulu u jednoho pacienta. Proteinurie byla u všech pacientů během sledování, které u více než poloviny z nich trvalo déle než pět let, stabilní, nebo se dokonce zmírnila.

Nejčastěji byla v souboru nalezena záměnná mutace c.10102A>G (p.Met3368Val), která v jiných populacích není popsána. Pravděpodobně se jedná o původně tureckou mutaci z dávné doby (founder mutation).

Z hlediska léčby bylo 72,9 % dětí pro proteinurii léčeno inhibitory ACE. U 21 dětí byly po stanovení mutace genu *CUBN* inhibitory ACE vysazeny a po roce byla proteinurie beze změny. To podporuje hypotézu o hlavním podílu poruchy endocytózy v buňkách proximálního tubulu na výskytu proteinurie. U zmíněvané hyperfiltrace v práci Bedina bychom předpokládali pokles hyperfiltrace po podávání inhibitorů ACE a následný pokles albuminurie. V této studii byla u 20 % pacientů zjištěna nízká koncentrace vitamínu B_{12} , u většiny se však upravila po perorálním podávání vitamínu B_{12} . Dvěma pacientům, kteří měli poruchu vstřebávání vitamínu B_{12} v tenkém střevě, musel být podán vitamin intravenózně. Jejich mutace však byly lokalizovány před doménou CUB8, blíže N-konci, proto měli v souladu s literaturou i poruchu receptoru pro vnitřní faktor vitamínu B_{12} v ileu.

Závěrem této rozsáhlé pediatrické studie u turecké populace je, že mutace v C-terminální oblasti genu *CUBN* jsou spojeny s benigní albuminurií, která nemá vliv na pokles glomerulární filtrace. Jistě je ke zvážení další sledování těchto pacientů i v dospělém věku. Mutace v C-terminální oblasti genu *CUBN* nevedou k poruše vstřebávání vitamínu B_{12} . Podávání inhibitorů ACE u těchto pacientů nevede k poklesu albuminurie. Molekulárněgenetické vyšetření genu *CUBN* umožňuje při nalezení mutací vyhnout se invazivní renální biopsii a může také přesněji formulovat prognózu těchto pacientů.

LITERATURA

1. Sakakibara N, Ishiko S, Tanaka Y, et al. Clinical and genetic insights into isolated proteinuria with CUBN variants. *KIReports* 2026;11:103754.
2. Prabakaran T, Christensen EI, Nielsen R, Verroust PJ. Cubilin is expressed in rat and human glomerular podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3156–3159.
3. Choi YY, Ahn YH, Park E, et al. To treat or not to treat: CUBN-associated persistent proteinuria. *Kidney Res Clin Pract* 2024;43:663–670.
4. Bedin M, Boyer O, Servais A, et al. Human C-terminal CUBN variants associate with chronic proteinuria and normal renal function. *J Clin Invest* 2020;130:335–344.