

Genetická predispozice k IgA nefropatii určuje především intenzitu imunologické odpovědi

Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature Genet* 2011;43:321–327.

IgA nefropatie je nejčastějším typem glomerulonefritidy a v asijské populaci i nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Prevalence IgA nefropatie se výrazně liší mezi jednotlivými populacemi, nejčastější je v asijské populaci (až u 3,7 % japonských dárců ledviny), vzácná mezi Afričany a Afroameričany, v evropské populaci se prevalence odhaduje až na 1,3 %. Patogeneze IgA nefropatie je nejistá, ale poruchy glykosylace IgA se vyskytují ve všech populacích, patogeneze je tedy zřejmě v různých populacích stejná. Vyšší výskyt IgA nefropatie v rodinách nemocných s IgA nefropatií navíc ukazuje na významnou roli genetické komponenty. Zatím jediná větší celogenomová asociační studie provedená na relativně malé (533 pacientů) evropské kohortě ukázala na asociaci IgA nef-

ropatie s hlavním histokompatibilním systémem na 6. chromosomu (Feehally et al., 2010).

Komentovaná studie je celogenomová asociační analýza provedená na kohortě 3 144 pacientů s IgA nefropatií čínského a evropského původu. Studie vedla k identifikaci pěti lokusů pro toto onemocnění.

V první fázi byly geny asociované s IgA nefropatií identifikovány celogenomovou asociační analýzou 1 228 čínských pacientů s biopsticky ověřenou IgA nefropatií a 966 zdravých kontrol. Nálezy byly verifikovány na nezávislé čínské kohortě z Šanghaje (740 pacientů a 750 kontrol) a evropské kohortě italského a severoamerického původu (1 273 pacientů a 1 201 kontrol). Poté byly všechny tři kohorty analyzovány společně s cílem nalézt geny významně asociované s IgA nefropatií.

Celogenomová asociační analýza ukázala 27 významných polymorfismů (SNP – single nucleotide polymorphisms; $p < 5 \times 10^{-8}$). Všechny tyto polymorfismy se vyskytovaly v rozmezí 0,54 Mb na chromosomu 6p21. Nejsilnější signál byl rs9275596 ($p < 1,9 \times 10^{-12}$). Čtrnáct z asociovaných genů v rámci hlavního

histokompatibilního systému vykazalo malou nebo žádnou vazebnou nerovnováhu s rs9275596. Po odstranění polymorfismů v hlavním histokompatibilním komplexu (HLA) byly identifikovány další významné lokusy (celkem 65), dva z nich na chromosomu 22q12.2. V další fázi při testování v dalších kohortách udrželo významnou celogenomovou asociaci celkem pět lokusů: tři lokusy na chromosomu 6p21, jeden lokus na chromosomu 1q32 a jeden lokus na chromosomu 22q12.2. Nejvíce asociovaný polymorfismus rs9275596 na 6. chromosomu byl lokalizován do úseku, který zahrnuje HLA-DRB1, HLA-DQA1 a HLA-DQB1 (alela *0602). Druhý nezávislý lokus byl definován jako rs9357155. Tento polymorfismus je lokalizován v úseku 100 kb, který obsahuje geny TAP2, TAP1, PSMB8 a PSMB9. Třetí nezávislý lokus v rámci MHC systému (RS1883414) byl lokalizován do oblasti HLA-DPA1, HLA-DPB1 a HLA-DPB2.

Hlavní signál (rs6677604) mimo systém MHC byl lokalizován do segmentu o 100 kb na chromosomu 1q31-q32.1, který obsahuje gen CFH (pro faktor H komplementu) a příbuzné geny CFH3, CFH1, CFH4, CFH2 a CFH5. Popsaný polymorfismus je ve 12. intronu CFH. Alela A tohoto genu byla ve všech třech kohortách protektivní, vyskytovala se ale mnohem častěji v evropské než čínské populaci. Tato pro IgA nefropatii ochranná alela není asociována s jinou alelou CFH, která přispívá k věkově podmíněné makulární degeneraci.

Pátý signál byl lokalizován do polymorfismu jednoho z intronů genu *HORMAD2* na chromosomu 2q12.2.

Individuální riziko bylo až desetkrát vyšší u osob bez protektivních alel než u osob s alespoň pěti protektivními alelami. Celkově pět identifikovaných lokusů odpovídalo zhruba za 5–7 % rizika v čínské a 4 % v evropské populaci. Riziko ale nijak nekorelovalo se závažností IgA nefropatie posuzovanou dle glomerulární filtrace, proteinurie či tíže histologického nálezu. Ve shodě s vyšším rizikem IgA nefropatie v asijské populaci byl výskyt protektivních alel v čínské populaci významně nižší než v populaci evropské.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V provedené celogenomové asociační analýze tedy bylo identifikováno pět lokusů s významným a konzistentním efektem na riziko IgA nefropatie ve třech nezávislých (dvou čínských a jedné „evropské“) kohortách. Přítomnost „rizikových“ nebo absence „ochranných“ polymorfismů sice zvyšovala individuální riziko vývoje IgA nefropatie až desetkrát, ale kumulativně odpovídala jen za 4–7 % variability výskytu tohoto onemocnění, což ukazuje na možný vliv dalších (zatím neidentifikovaných) genetických faktorů, ale zejména na významný vliv faktorů zevního prostředí.

Vliv identifikovaných lokusů byl stejný v evropské a čínské populaci. Výskyt rizikových alel v jednotlivých populacích také kopíroval prevalenci IgA nefropatie v těchto populacích (nižší výskyt protektivních alel v čínské populaci s častějším výskytem IgA nefropatie).

Hlavní signál byl detekován v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu (HLA). HLA komplex byl identifikován jako oblast asociovaná s rizikem IgA nefropatie již v předchozí celogenomové asociační studii u 533 pacientů s IgA nefropatií (Feehally et al., 2010). V této menší studii se ale nepodařilo signál v rámci HLA komplexu přesně lokalizovat. V podstatně větší kohortě pacientů studované v komentované studii byly identifikovány tři lokusy v rámci HLA a další dva lokusy mimo HLA.

*Nejsilnější signál byl lokalizován do oblasti HLA-DRB1 a HLA-DQB1 s tím, že haplotyp DRB1*1501-DQB1*0602, po-*

měrně často se vyskytující v evropské i čínské populaci (10–20 %), má silný protektivní účinek nejen na vývoj IgA nefropatie, ale i diabetu 1. typu a selektivní deficiencie IgA, zvyšuje ale riziko jiných onemocnění, např. systémového lupus erythematoses, roztroušené sklerózy, narkolepsie a hepatotoxicity inhibitorů COX-2. Autoři nebyli schopni v komentované studii nalézt souvislost mezi tímto haplotypem a hodnotou IgA. Struktura tohoto úseku 6. chromosomu je velmi komplexní a autoři nevylučují, že v tomto úseku existuje další nezávislý signál (rs9275424).

Druhý nezávislý interval v úseku 6p21 obsahoval geny TAP2, TAP1, PSMB8 a PSMB9. Tyto geny jsou regulovány interferonem a hrají roli zpracování antigenu a jeho prezentaci na molekulách HLA 1. typu. Ovlivňují také produkci cytokinů a odpověď cytotoxických T-lymfocytů. Expres PSMB8 je zvýšena v periferních mononukleárních buňkách pacientů s IgA nefropatií (Coppo et al., 2009).

Třetí signál na chromosomu 6p21 zahrnoval geny HLA-DPA1, HLA-DPB1 a HLA-DPB2. Tento lokus je současně asociován se zvýšeným rizikem chronické hepatitidy B a systémové sklerózy.

Faktor H komplementu (kódovaný na chromosomu 1q31) hraje kritickou roli v tlumení alternativní cesty aktivace komplementu prostřednictvím inhibice C3 a C5 konvertázy. Funkce dalších proteinů příbuzných s faktorem H komplementu je méně jasná. Mutace, které vedou ke ztrátě funkce faktoru H komplementu, vedou k nekontrolované aktivaci C3, která se může projevit membranoproliferativní glomerulonefritidou typu 2. Jiné mutace genu pro faktor H komplementu mají za následek atypický hemolyticko-uremický syndrom, zatímco určité jiné běžné haplotypy faktoru H komplementu predisponují jedince k makulární degeneraci sítnice a k infekci meningokokem. V komentované studii byl z hlediska rizika vývoje IgA nefropatie protektivní haplotyp CFHR1,3Δ, tedy s delecí alespoň jedné z uvedených alel. Není ale jasné, jak může mít ztráta alely CFHR1 nebo CFHR3 ochranný účinek.

*Velká oblast chromosomu 22q12.2 zahrnuje geny OSM a LIF, kódující cytokiny z rodiny IL-6 (onkostatín M a leukemia inhibitory factor), o nichž se předpokládá, že mohou hrát roli v slizniční imunitě a rozvoji zánětu. Aktivace onkostatínu M vyvolává u myši autoimunitní glomerulonefritidu (Esahi et al., 2009). Funkce dalších genů, jako je *HORMAD2* a *MTMR3*, není příliš jasná. Navíc, alela rs2412973, která má z hlediska rizika vývoje IgA nefropatie protektivní účinek, zvyšuje riziko časného vývoje nespécifického středního zánětu a pacienti s ulcerózní kolitidou mají změněnou expresi genu *MTMR3* (Imielinski et al., 2009). Tyto souvislosti mohou být důležité z hlediska známé asociace mezi zánětlivými středními onemocněními a IgA nefropatií. Protektivní alela *MTMR3* byla rovněž asociována s nižšími cirkulujícími koncentracemi IgA.*

Úhrnně lze říci, že všechny nalezené (rizikové i protektivní) alely hrají roli v imunitní odpovědi. Je poměrně překvapivé, že nebyla nalezena asociace s žádným z genů ovlivňujících glykosylaci IgA, ani s žádným z „renálních“ genů. Alterace imunitní odpovědi příliš nevysvětluje ani glykosylační abnormality u pacientů s IgA nefropatií, ani selektivní postižení ledvin.

Je zajímavé, že některé alely, které se zdají být protektivní z hlediska IgA nefropatie, zřejmě zvyšují riziko jiných imunitně podmíněných nebo infekčních chorob. Tyto nálezy ukazují na selektivní tlak, který může působit různým směrem v různých populacích (např. dle výskytu různých infekčních patogenů).

I když komentovaná studie zřejmě identifikovala nejvýznamnější geny ovlivňující riziko vývoje IgA nefropatie, je pravděpodob-

né, že studium větších kohort může nalézt další geny přispívající k vývoji tohoto onemocnění. Takovéto studie zvyšující počty vyšetřených pacientů v rámci již sledovaných populací a zahrnující další dosud nestudované populace jistě budou v následujících letech probíhat. Lze očekávat, že tyto studie významně přispějí k lepšímu pochopení patogeneze IgA nefropatie a perspektivně pomohou nalézt účinnější metody léčby tohoto častého a bohužel velmi často progresivního onemocnění.

Literatura

Barcellos LF, et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet* 2009;5:e1000696.

Coppo R, et al. Upregulation of the immunoproteasome in peripheral blood mononuclear cells of patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2009;75:536–541.

Esashi E, et al. Oncostatin M deficiency leads to thymic hypoplasia, accumulation of apoptotic thymocytes and glomerulonephritis. *Eur J Immunol* 2009;39:1664–1670.

Feehally J, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1791–1797.

Imielinski M, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2009;41:1335–1340.