

## Homozygotní mutace CD2AP je další prokázanou hereditární příčinou fokálně segmentální glomerulosklerózy

*Löwik MM, Groenen PJTA, Pronk I, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. Kidney Int 2007;72: 1198–1203.*

**V** posledních letech byly postupně identifikovány mutace několika genů kódujících podocytní proteiny jako příčiny hereditární i sporadicky se vyskytující fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS). Nejprve byl identifikován v T lymfocytech CD2AP (CD2-associated protein) jako protein vázaný v membránovém komplexu receptoru CD2. CD2AP se skládá z 639 aminokyselin a je kódován genem obsahujícím 18 exonů lokalizovaným na 6. chromosomu.

Poměrně překvapivě bylo zjištěno, že myši s vyřazeným genem pro CD2AP mají těžkou poruchu vývoje ledvin a myši heterozygotní pro delecí CD2AP vyvinou glomerulární léze podobné lidské FSGS (Shih et al., 1999). Byla prokázána interakce CD2AP s mnoha podocytními proteiny včetně nefrinu, podocinu a F-aktinu. Předpokládá se, že CD2AP hraje důležitou roli v převodu signálu z membrány mezi výběžky podocytů (slit diaphragm) na aktinový cytoskeleton a ovlivňuje zřejmě nejen motilitu podocytů (fúzi pedicel podocytů) a endocytózu proteinů podocyty, ale i přežití, resp. apoptózu podocytů (Schwarz et al., 2001).

U lidí byla dosud popsána pouze heterozygotní mutace CD2AP v 7. exonu (na hranici intronu) u dvou pacientů s FSGS a sníženou expresí CD2AP v lymfocytech (Kim et al., 2003).

Autoři komentované studie popsali poprvé homozygotní mutaci CD2AP a současně prokázali vliv této mutace na interakci CD2AP s F-aktinem a absenci exprese této mutace v lymfocytech.

Mutace byla nalezena u dítěte příbuzných rodičů, které bylo v 10 měsících vyšetřováno pro neprospívání (váha pouze 6,1 kg). Kromě hypertenze, hepatomegalie a mikrocytární anémie byla zjištěna i mikroskopická glomerulární hematurie a (při absenci otoků i) nefrotická proteinurie (5 g/mmol kreatininu) s těžkou hypalbuminémií. Renální biopsie prokázala globální sklerózu čtyř z deseti glomerulů, v pěti glomerulech byla zachycena mesangiální proliferace a hypertrofie podocytů a místy i fúze pedicel podocytů. Dítě nebylo na základě nálezu v renální biopsii indikováno k imunosupresi a bylo léčeno jen enalapilem a diuretiky s poklesem vstupní proteinurie o více než 50 %. V průběhu následujících dvou let došlo k rychlé ztrátě renální funkce z normálních hodnot na úroveň terminálního selhání ledvin. Od tří let bylo dítě léčeno peritoneální dialýzou a v pěti letech podstoupilo transplantaci ledviny od kadaverózního dárce, aniž by došlo k rekurenci protein-

urie či anémie. Přes léčbu růstovým hormonem nebylo ani po transplantaci ledviny u dítěte dosaženo růstu odpovídajícího jeho věku. Ani u jednoho z rodičů nebyla zjištěna proteinurie.

V rámci analýzy mutací CD2AP u souboru 20 pacientů s histologicky prokázanou FSGS byla pouze u tohoto dítěte zjištěna homozygotní substituce C > T na pozici 1834 v 18. exonu vedoucí k záměně 622. aminokyseliny (argininu) za stop kodon se ztrátou cca 4 % (C-terminální části) proteinu. Při testování *in vitro* se na F-aktin vázalo asi 40 % normálního, ale jen 6 % mutovaného CD2AP. U dítěte s homozygotní mutací CD2AP nebylo možno prokázat expresi CD2AP v immortalizovaných B lymfocytech, u heterozygotních rodičů dítěte byla exprese CD2AP v B lymfocytech normální, ale šlo pouze o expresi normálního CD2AP. Mutovaná alela není tedy zřejmě v B lymfocytech exprimována.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*V komentované studii autoři poprvé prokázali, že homozygotní mutace CD2AP postihující jeho C-terminální část je sice slučitelná se životem, ale vede časné po narození k vývoji fokálně segmentální glomerulosklerózy s nefrotickým syndromem a rychlému vývoji do terminálního selhání ledvin.*

*Myši s vyřazenými oběma geny pro CD2AP umírají ve věku šesti až sedmi týdnů na rychle progredující sklerotizaci glomerulů. Podstatně vyjádřené změny podobné FSGS lze pozorovat cca v devíti měsících věku i u heterozygotních zvířat (Shih et al., 1999).*

*Dříve pozorovaná heterozygotní mutace CD2AP u dvou pacientů s FSGS (Kim et al., 2003) vedla k aberantnímu sestřihu mezi exonem 4 a 18 a výsledný protein obsahoval méně než 20 % normálního CD2AP.*

*Homozygotní mutace CD2AP popsaná v komentované studii vedla ke ztrátě jen malé části terminálního úseku CD2AP a byla v heterozygotní podobě bez pozorovatelných následků. Mutovaná alela zřejmě neovlivňuje expresi normální alely CD2AP. V homozygotním stavu ale měla mutace mnohem závažnější následky charakterizované chybějící expresí mutovaného CD2AP v lymfocytech a výrazně sníženou vazbou mutovaného CD2AP k aktinu. Je tedy zřejmé, že heterozygotní mutace CD2AP nemusí nutně vést k obrazu FSGS, pokud nevedou ke ztrátě velké části proteinu a neinterferují s expresí normálního CD2AP.*

*Mutace CD2AP se tak zařadily spolu s mutacemi nefrinu, podocinu,  $\alpha$ -aktininu-4 a TRPC6 mezi příčiny hereditárního nefrotického syndromu. Zatímco např. vliv mutací nefrinu, podocinu, či  $\alpha$ -aktininu-4, které byly popsány původně u lidí, mohl být druhotně testován v myším modelu, vliv vyřazení genu pro CD2AP na glomerulární morfolonii a funkci byl původně popsán u myši, a teprve druhotně byly popsány mutace CD2AP i u lidí (Akilesh et al., 2007).*

*Do budoucna pravděpodobně přibudou jako příčiny hereditárního nefrotického syndromu mutace dalších podocytních proteinů. Heterozygotní mutace podocytních proteinů mohou být zřejmě v některých případech asymptotické, mohou ale představovat riziko vývoje glomerulárního onemocnění, pokud jsou současně přítomny heterozygotní mutace více genů pro podocytní proteiny, nebo pokud jsou glomeruly vystaveny dalšímu nefrotoxickému podnětu.*

## Literatura

- Akilesh S, Koziell A, Shaw AS. Basic science meets clinical medicine: identification of a CD2AP-deficient patient. *Kidney Int* 2007;72:1181–1183.
- Kim JM, Wu H, Green G, et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003;300:1298–1300.
- Shih NY, Li J, Karpitskii V, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999;286:312–315.
- Schwarz K, Simons M, Reiser J, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001;108:1621–1629.