

Fokálně segmentální glomeruloskleróza může být (překvapivě) také důsledkem mutace iontového kanálu

Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005;308:1801–1804.

Fokálně segmentální glomeruloskleróza je progresivní onemocnění glomerulů se zvláště vysokým výskytem u Afroameričanů, které končí zhruba u 50 % pacientů do deseti let od diagnózy vývojem terminálního selhání ledvin. Jde zřejmě o klinickopatologický syndrom vyvolaný různými etiologickými příčinami (lymfocyty produkovaný faktor zvyšující permeabilitu glomerulů?, viry, toxické látky, léky). Nejasná a nejednotná etiologie je zřejmě hlavní příčinou neuspokojivých terapeutických výsledků. V posledních letech byly u familiárně vázaných případů nefrotického syndromu a fokálně segmentální glomerulosklerózy popsány mutace několika podocytních proteinů (nefrinu, podocinu a α -aktininu 4).

V komentované práci autoři identifikovali genetickou příčinu familiární formy fokálně segmentální glomerulosklerózy u rozsáhlé novozélandské rodiny britského původu. U postižených osob v této rodině se vyvinula nefrotická proteinurie ve 3. až 4. dekádě jejich života a u zhruba 60 % z nich došlo k vývoji terminálního selhání ledvin do deseti let od diagnózy. Předchozí analýza ukázala, že onemocnění je v této



KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Po objevu nefrinu (jebož mutace je příčinou kongenitálního nefrotického syndromu finského typu) jako základní molekuly tvořící přepážku mezi výběžky podocytní (slit diaphragm), která je rozhodujícím místem bránicím průniku krevních bílkovin do glomerulárního filtrátu (Kestila et al., 1998), byla zaměřena intenzivní pozornost na další podocytní proteiny, zejména ty, které zprostředkují vazbu nefrinu k aktinovému cytoskeletu (podocin, α -aktinin 4, CD2AP). Podocin a α -aktinin 4 byly identifikovány jako příčiny hereditárních forem fokálně segmentální glomerulosklerózy, mutace CD2AP mohou disponovat k vývoji fokálně segmentální glomerulosklerózy u Afroameričanů, význam mutací CD2AP u Evropanů je t.č. nejistý. Na základě známých vazeb familiárního výskytu fokálně segmentální glomerulosklerózy i na jiné oblasti genomu se předpokládalo, že budou identifikovány další genetické příčiny fokálně segmentální glomerulosklerózy. Kandidátními geny byly zejména geny kódující podocytní proteiny, které hrají roli ve funkci „slit diaphragm“, cytoskeletu podocytní, vazbě podocytní ke glomerulární bazální membráně a event. udržování negativního náboje podocytní.

Objevení mutace iontového kanálu TRPC6 jako příčiny familiárně vázané fokálně segmentální glomerulosklerózy je proto určitým překvapením a ukazuje (nebo spíše potvrzuje), že naše dosavadní informace o biologii podocyty jsou nedostatečné. Rodina těchto iontových kanálů byla původně identifikována u banánové mušky *Drosophila* a poté bylo zjištěno, že se obdobné iontové kanály vyskytují i u savců. TRPC6 je iontově neselektivní kanál pro kationty, který zřejmě i v podocytech ovlivňuje zejména vstup kalcia do buňky (Vazquez et al., 2004).

Mechanismus, jakým aktivační mutace genu pro tento kanál vede k vývoji fokálně segmentální glomerulosklerózy, je t.č. nejasný. Jednou z možností je apoptóza podocyty v důsledku zvýšeného intracelulárního obsahu kalcia. Není také jasné, proč dochází ke klinickým projevům tohoto geneticky podmíněného onemocnění až u osob středního věku. Je možné, že pro vznik onemocnění je potřebný ještě nějaký další, zatím neidentifikovaný faktor.

Význam objevu mutace TRPC6 jako příčiny hereditární fokálně segmentální glomerulosklerózy není ani tak v genetické diagnostice tohoto onemocnění, ale spíše v možném lepším pochopení funkce podocyty, jejich aktivace a odpovědi na exogenní podněty, včetně angiotensinu II. Vzhledem k tomu, že alespoň u tohoto typu mutace může angiotensin II přímým působením na své receptory na podocytech kanál TRPC6 dále aktivovat a akcelarovat tím apoptózu podocyty, může podávání antagonistů angiotensinu zpomalit progresi tohoto onemocnění přímým působením na podocyty (aniž by muselo dojít k ovlivnění glomerulární hypertenze). Lepší pochopení významu role TRPC6 v aktivaci podocyty by mohlo umožnit přípravu inhibitorů tohoto kanálu jako potenciálně účinných léků tohoto zatím jen obtížně léčitelného onemocnění.

Literatura

Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349–354.

Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575–582.

Vazquez G, Wedel BJ, Aziz O, et al. The mammalian TRPC cation channels. *Biochim Biophys Acta* 2004;1742:21–36.

Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999;58:113–120.

Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin

Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134–2140.

Metabolický syndrom (syndrom inzulinové rezistence) je charakterizován kombinací abdominální obezity, dyslipidémie, hypertenze a hyperglykémie. Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko vývoje diabetu a kardiovaskulárního onemocnění a také zvýšenou kardiovaskulární i celkovou mortalitu.

Ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) bylo sledováno cca 15 000 pacientů vstupního věku 45–64 let prospektivně devět let. Z původní studie ARIC bylo vyřazeno 614 pacientů, kteří měli již při vstupu sníženou kalkulovanou glomerulární filtraci, 1 745 pacientů, u nichž byl vstupně zjištěn diabetes mellitus, 224 pacientů, u kterých chyběla potřebná data o jednotlivých příznacích metabolického syndromu, a 3 202 pacientů, u nichž nebyla k dispozici sérová koncentrace kreatininu na konci devítiletého sledování. Byla tak vytvořena kohorta 10 096 nediabetických pacientů se vstupně normální renální funkcí (kalkulovaná glomerulární filtrace ≥ 60 ml/min/1,73 m² dle vzorce ze studie MDRD), u které bylo možno zhodnotit vývoj kalkulované glomerulární filtrace během devítiletého sledování a vztah změn renální funkce k přítomnosti metabolického syndromu a jeho jednotlivých příznaků.

Metabolický syndrom byl definován dle doporučení NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001) jako přítomnost alespoň tří z následujících pěti abnormalit: obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen, sérová koncentrace triglyceridů $> 1,69$ mmol/l, koncentrace HDL cholesterolu $< 1,04$ mmol/l u mužů a $< 1,29$ mmol u žen, krevní tlak $> 130/85$ mm Hg a glykémie $> 6,1$ mmol/l.

Průměrný věk sledovaných osob byl 53,7 let, 44 % bylo mužů, 20 % bylo Afroameričanů. Kritéria metabolického syndromu při vstupu do studie splnilo 21 % osob ve sledované kohortě. Pacienti s metabolickým syndromem měli vstupně statisticky významně nižší kalkulovanou glomerulární filtraci, ale rozdíl byl minimální (93,2 vs. 91,9 ml/min). Jednotlivé komponenty metabolického syndromu byly zastoupeny rozdílně u mužů a u žen. Ženy byly častěji obézní, muži měli častěji dyslipidémii a hyperglykémii. Afroameričané měli častěji hypertenzi, hyperglykémii a obezitu, zatímco bílí Američané měli častěji dyslipidémii.

Po devíti letech sledování se vyvinulo chronické onemocnění ledvin (definované jako kalkulovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m²) u 691 (7 %) sledovaných osob, z toho u 10 % s metabolickým syn-

