

Angiotensin II vyvolává glomerulosklerózu přímým poškozením podocytů

Fukuda A, et al. Angiotensin II-dependent persistent podocyte loss from destabilized glomeruli causes progression of end stage kidney disease. *Kidney Int* 2011. doi: 10.1038/ki.2011.306.

Nyní již 30 let stará teorie Barry Brennera předpokládá (Brenner et al., 1982; Brenner et al., 1996), že hlavním důvodem progresu chronické renální insuficience je glomerulární hypertenze vyvolaná intrarenální aktivací systému renin-angiotensin a angiotensinem II stimulovanou preferenční konstrikcí glomerulární eferentní arterioly. Význam aktivace angiotensinu II pro progresi chronické renální insuficience potvrdila řada randomizovaných kontrolovaných studií, které prokázaly příznivý vliv inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II na průběh chronického onemocnění ledvin u diabetiků i pacientů bez diabetu.

Glomerulární hypertenze ale pravděpodobně není jediným a dokonce ani nejdůležitějším mechanismem přispívajícím k progresi chronické renální insuficience. Řada studií v posledních dvaceti letech prokázala souvislost mezi deplecí podocytů a progresí chronické renální insuficience u diabetiků i pacientů s primárními glomerulopatiemi (Pagtalunan et al., 1997; Kriz et al., 1998). I když není jasný přesný mechanismus vzniku deplece podocytů ani mechanismus, kterým deplece podocytů vyvolává glomerulosklerózu, předpokládá se, že vzhledem k omezené proliferací schopnosti podocytů mohou být oblasti glomerulární bazální membrány obnažené díky zániku podocytů (apoptózou) přechodně kryty zbývajícími hypertrofujícími podocyty, které pak rovněž podléhají apoptóze v důsledku přetížení. Dochází pak ke vzniku adhezí mezi glomerulární bazální membránou a Bowmanovým pouzdrům s následnou progresí zprvu fokální a posléze globální glomerulosklerózy. Při dosažení určitého stupně deplece podocytů má proto tato deplece progresivní a ireverzibilní charakter. V experimentu bylo možno prokázat, že ztráta cca 40 % podocytů je vždy spojena s progresivní glomerulosklerózou (Wharram et al., 2005).

V komentovaném článku se Fukuda a spol. zaměřili na vliv inhibice systému renin-angiotensin (kombinací enalaprilu a losartanu) na progresivní ztrátu podocytů a vývoj terminálního selhání ledvin v několika experimentálních modelech chronické renální insuficience. Použili model puromycin aminonukleosidové nefropatie (který se podobá fokálně segmentální glomeruloskleróze u lidí), 5/6 nefrektomie a selektivní deplece cca 30–40 % podocytů navozené u potkanů s podocyty transgenními pro receptor pro toxin *Corynebacterium diphtheriae* podáním difterického toxinu. Vliv enalaprilu a losartanu sledovali pomocí kalkulace počtu podocytů v glomerulech, měřením plochy glomerulární bazální membrány kryté podocyty (pomocí GLEPP-1, markeru specifického pro podocyty) a sledováním mRNA pro podocin a nefrin v moči.

Podání difterického toxinu navodilo v glomerulech transgenních potkanů během čtyř týdnů depleci cca 40 % podocytů. Během následujících devíti týdnů došlo u těchto potkanů již bez expozice difterickému toxinu (v důsledku tzv. „destabilizace“ glomerulů) k další progresivní ztrátě až 80 % podocytů, která byla provázena obdobným poklesem podocyty kryté plochy bazální membrány a trvalými proteinurií, zvýšenou mRNA pro podocin v moči a zvýšeným poměrem močové mRNA pro podocin a nefrin. Podobné změny bylo možno prokázat i v modelu nefropatie navozené puromycin aminonukleosidem a 5/6 nefrektomií.

Preventivní podání kombinace enalaprilu a losartanu glomeruly „restabilizovalo“, snížilo proteinurii, další ztráty podocytů a snížilo exkreci mRNA pro podocin do moči a poměr močové mRNA pro podocin a nefrin. Přerušování podávání enalaprilu a losartanu (8 týdnů po primárním inzultu) ale vedlo opět ke zvýšeným ztrátám podocytů, vzestupu proteinurie a močové exkrece mRNA pro podocin. Preventivní podávání antihypertenzní terapie neovlivňující systém renin-angiotensin (kombinace hydralazinu, reserpinu a hydrochlorothiazidu) nemělo na „destabilizaci“ glomerulu žádný vliv. Restabilizace glomerulu (a ochrany podocytů) bylo tedy možno dosáhnout pouze specifickou inhibicí systému renin-angiotensin.

Tento „stabilizační“ účinek byl nezávislý na antihypertenzním účinku enalaprilu a losartanu, a i když vliv hemodynamických změn v glomerulech (pokles intraglomerulárního tlaku) nelze zcela vyloučit, souvisel pravděpodobně s přímou inhibicí účinku angiotensinu II na podocyty.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentovaném článku tedy autoři ukázali, že inzult, který navodí kritický stupeň deplece podocytů (ztráta cca 40 % glomerulů) „destabilizuje“ glomerulus s následnou progresivní deplecí dalších podocytů a vývojem glomerulosklerózy a terminálního selhání ledvin. Těto autonomní (na primárním podnětu nezávislé) ztráty podocytů lze zabránit dlouhodobou (trvalou) bloádou systému renin-angiotensin. I když komentovaná studie nevylučuje možné hemodynamické účinky blokády systému renin-angiotensin, pravděpodobnější je přímý účinek angiotensinu II na podocyty, i když jeho mechanismem se komentovaná práce nezabývala. Působení angiotensinu na podocyty je ale zřejmě velmi komplexní.

Podocyty exprimují receptory AT_1 i AT_2 a zvýšená podocytární exprese receptoru AT_1 způsobuje glomerulosklerózu (Hoffmann et al., 2004). Angiotensin II v buněčné kultuře ovlivňuje podocytární cytoskeleton a snižuje expresi nefrinu – klíčového proteinu membrány mezi výběžky podocytů. Přesný mechanismus, jakým angiotensin II poškozuje podocyty ale stále není jasný. Recentně publikovaná práce (Matsusaka et al., 2010) ukázala, že angiotensin II poškozuje i podocyty s vyraženými receptory AT_1 pro angiotensin II. Účinek angiotensinu II na podocyty by tak mohl být buď nepřímý, nebo zprostředkovaný receptory AT_2 , které podocyty rovněž exprimují.

Recentní studie ukázaly, že angiotensin II zvyšuje v kultivovaných podocytech expresi kationového kanálu TRPC6, jehož aktivační mutace vyvolává u lidí hereditární fokálně segmentální glomerulosklerózu (Nijenhuis et al., 2011). Infuze angiotensinu II zvyšuje glomerulární expresi TRPC6 také in vivo. Aktivace TRPC6 prostřednictvím angiotensinu II je spojena se vstupem kalciových iontů do podocytů a aktivací kalcineurinu (na kalcium dependentní proteinové fosfatázy) a jeho substrátu, transkripčního faktoru NFAT (nuclear factor of activated T cells). Tímto mechanismem je pozitivní zpětnou vazbou zvýšena exprese TRPC6. Cyklosporin inhibuje kalcineurin a tím snižuje expresi TRPC6 v experimentálním modelu FSGS (adriamycinové nefropatii) s poklesem proteinurie. Mutace vedoucí k trvalé aktivaci NFAT zvyšuje expresi TRPC6 a vyvolává těžkou proteinurii. Proteinurii a FSGS lze aktivovat i u dospělých myši s kondicionální indukci NFAT (Wang et al., 2010). Aktivace NFAT vede také k aktivaci Wnt6 a Fzd9 a při delším trvání ke snížení podocytární exprese podocinu, nefrinu a synaptopodinu. Antiproteinurický účinek cyklosporinu u neimunitně podmíněných glomerulopatií (včetně např. Alportova syndromu) lze tak vysvětlit sníženou podocytární

expresí TRPC6, normalizací exprese proteinů membrány mezi výběžky pedicel podocytů (slit diaphragm) a stabilizací podocytárního aktinového cytoskeletu. Je zřejmé, že přímá inhibice TRPC6 by mohla mít výrazný antiproteinurický a renoprotektivní účinek.

Metabolismus angiotensinu I v podocytech je ale mnohem komplikovanější a podocyty vytvářejí také velká množství angiotensinu (I–VII), který působí na svůj specifický receptor c-mas a blokuje některé účinky angiotensinu II (Velez et al., 2007). V současné době ale nevíme, zda podocyty c-mas exprimují. Není také jasné, zda podocyty exprimují zcela recentně objevený nový angiotensin podobný peptid angioprotektin (Jankowski et al., 2011), který je zřejmě silnějším agonistou c-mas než angiotensin (I–VII). Nízkomolekulární aktivátory c-mas by také mohly stabilizovat podocyty a působit antiproteinuricky a renoprotektivně.

Zájem o angiotensin II tedy ani po několika desítkách let neutuchá. Nedávné studie přinášejí kromě lepšího pochopení mechanismů nepříznivého působení angiotensinu II na ledviny také naději, že další terapeutické intervence (inhibice TRPC6, aktivace c-mas) mohou potencovat renoprotektivní účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II.

Literatura

- Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774–1777.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652–659.
- Jankowski V, Tolle M, Santos RAS, et al. Angioprotectin: angiotensin II-like peptide with vasodilatory effects. *FASEB J*. 2011;25:2987–95. Epub 2011 May 31.
- Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687–697.
- Matsusaka T, Asano T, Niimura F, et al. Angiotensin receptor blocker protection against podocyte-induced sclerosis is podocyte angiotensin II type 1 receptor-independent. *Hypertension* 2010;55:967–973.
- Nijenhuis T, Sloan AJ, Hoenderop JGJ, et al. Angiotensin II contributes to podocyte injury by increasing TRPC6 expression via and NFAT-mediated positive feedback signaling pathway. *Am J Pathol* 2011;179:1719–1732.
- Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342–348.
- Velez JC, Bland AM, Arthur JM, et al. Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured mouse podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F398–F407.
- Wang Y, Jarad G, Tripathi P, et al. Activation of NFAT signaling in podocytes causes glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1657–1666.
- Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2941–2952.