

Role cubilinu ve fyziologii a onemocnění střeva a ledvin

Christensen EI, Nielsen R, Birn H. From bowel to kidneys: the role of cubilin in physiology and disease. Nephrol Dial Transplant 2013;28:274–281.

Cubilin je velký endocytoplazmatický receptor, který slouží v tenkém střevě k resorpci vnitřního faktoru komplexu vitamínu B₁₂, současně tak reguluje reabsorpci filtrovaných proteinů v proximálním ledvinném tubulu, a to především albuminu, transferinu, proteinu vázajícího vitamin D a dalších významných plazmatických faktorů. Cubilin je strukturálně unikátní periferní membránový protein, který řídí selektivní membránovou apikální proteinovou translokaci. V ledvině i ve střevě se na zpětné resorpci proteinů účastní spolu s dalším endocytoplazmatickým receptorem megalinem. Význam cubilinu byl potvrzen jak na zvířecích modelech, tak u některých onemocnění u člověka. Recentně byla prokázána role cubilinu též v podocytech s předpokládanou významnou rolí v selektivní reabsorpci proteinů.

Pokud jde o resorpci vnitřního faktoru, který je syntetizován v parietálních buňkách žaludeční sliznice s komplementací vitamínu B₁₂ v duodenu, probíhá vazba na ligand v terminálním ileu. Pokud jde o funkci cubilinu v proximálním tubulu, je zajímavá integrace cubilinu a megalinu v reabsorpci filtrovaných vazebných proteinů lipidů, vitaminů a hormonů vedoucí k téměř úplnému odstranění proteinových fragmentů z definitivní moči. Je evidentní, že defekt v endocytoplazmatickém vychytávání albuminu u cubilin-deficitních myší potvrdil významnou asistenční roli megalinu, takže pouze komplex cubilin-megalin zajišťuje plnou funkci receptorů pro albumin v proximálním tubulu. Další vazebné ligandy ovlivňují zpětnou resorpci proteinů vázajících vitaminy, lipopro-

teiny a fragmenty imunitních a stresových proteinů či vazebných proteinů léků. Identifikace těchto vazebných míst na molekulární úrovni prokázala, že především přítomnost nízkomolekulární proteinurie (LMW) je dána defektem ligandu. Cubilinové ligandy mohou být rozděleny na izolované ligandy pro cubilin a sdružené ligandy pro megalin a cubilin. Ligandy pro cubilin také významně ovlivňují vychytávání proteinů vážící vitamin D, který je nezbytný pro finální renální hydroxylaci a aktivaci vitamínu D. Současně může být ovlivněno močové vylučování myoglobinu, hemoglobinu a transferinu. Vazebné ligandy cubilinu a megalinu se podílejí na reabsorpci apolipoproteinu A1 a HDL. Modulují vylučování faktoru VII, lehkých imunoglobulinových řetězců a α_1 -mikroglobulinu. Ovlivňuje vazbu transportního proteinu na aminoglykosidy, což je významné z hlediska renální toxicity těchto antibiotik.

Hereditární onemocnění spojené s receptorovou dysfunkcí pro cubilin v oblasti tenkého střeva a proximálního tubulu v ledvině je známo jako Imerslundův-Gräsbeckův syndrom (IGS). Syndrom je diagnostikován již v útlém věku neprospěritou, rekurentními infekcemi a nechutenstvím spojenými s megaloblastickou anémií. Dále je přítomna závažná proteinurie a porucha funkce ledvin. Stav není upraven podáváním samotného vitamínu B₁₂. Existuje několik forem zachycených u dětí ve Finsku, Norsku a Středním východě, jejichž společným rysem je různě vyjádřená schopnost střevní resorpce vnitřního faktoru vitamínu B₁₂, rozdílná proteinurie a snížení renální funkce. Současně může být přítomna malnutrice ze ztráty proteinů a defekty skeletu při deficitním účinku vitamínu D. Proteinurie je nejčastěji kolem 2 g/24 h, ale může dosáhnout až nefrotické proteinurie. Vedle α_1 -mikroglobulinu může být v moči přítomen β_2 -mikroglobulin a frakce imunoglobulinu G. Pokud jde o poškození renální funkce, byla zachycena opakovaně hematurie a v histologickém obrazu IgA nefropatie s fokálně mesangiózní

expanzí a depozity imunoglobulinu A. U nemocných bez hematurie však nebyly zachyceny žádné typické glomerulární změny. Týká se to i nálezu na podocytech, přestože v nich byl cubilin identifikován. Progrese onemocnění ledvin může vést až k ledvinovému selhání s nutností transplantace ledviny. Současně byl popsán případ selhání ledvinové funkce u jednovaječných dvojčat po transplantaci ledviny, u nichž při molekulární genetické analýze bylo vysloveno podezření na defekt cubilin-megalinového receptoru v souvislosti s delecí CUBN exon 53 (CUB doména 20).

Defekty ve funkci cubilinu byly opakovaně popsány ve zvířecích modelech akutního a chronického poškození ledvin, především liposacharidy (LPS) indukované endotoxémii, ischemicko-reperfučním poškození ledvin a modelu chronické renální insuficience s remnantní ledvinou.

Zvýšené močové vylučování cubilinu a megalinu bylo popsáno u Alportova syndromu a v experimentálních a humánních studiích při diabetes melitus. Též při cystické fibróze byla zjištěna zvýšená exkrece cubilinu, ale ne megalinu, a to v přítomnosti zvýšení mikroproteinurie. Dosud není zcela jasné, zda tyto změny jsou sekundární v důsledku primárního defektu, či naopak poškození ledvin je spojeno s rozvojem tubulární dysfunkce včetně činnosti receptorů pro cubilin a megalin s resultujícími močovými a plazmatickými nálezy. Některé studie potvrzují domněnku, že zvýšená ztráta albuminu a dalších filtrovaných proteinů do moči může naopak aktivovat celulární mechanismy v proximálních tubulárních buňkách vedoucí až k apoptóze, endoplazmatickému stresu, intersticiálnímu zánětu a fibróze. Adenovirová RNA vedoucí v experimentu k parciálnímu zablokování cubilinu byla spojena s inhibicí adriamycinem indukované glomerulosklerózy a tubulointersticiálního poškození u krys navzdory přítomnosti velké albuminurie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Receptorem zprostředkovaná endocytóza je aktivní buněčný proces selektivního aktivního záchytu biologických substancí. Je obecným atributem funkce většiny zdravých tkání řízeným dalšími intracelulárními regulačními mechanismy. Takovouto roli má i endocytoplazmatický receptor cubilin zprostředkující selektivní vazbu proteinových substancí v tenkém střevě (vnitřní faktor vitamínu B₁₂) a v ledvině v proximálním tubulu (především nízkomolekulární proteiny, jako jsou mikroglobuliny α a β a retinol vázající protein), ale v součinnosti v megalinem i střední a větší proteiny (albumin, myoglobin, hemoglobin, transferin, vazebný protein vitamínu D, apolipoprotein A₂, HDL, imunoglobuliny apod.).

Za fyziologických podmínek přechází do primární moči nízkomolekulární proteiny (LMW) s velikostí molekuly < 30 kDa, které jsou následně kompletně resorbovány. Průchod větších molekul je vždy známkou poškození. Při méně poškozené průchodnosti glomerulární membrány přecházejí proteiny střední molekulové hmotnosti (IMW), jako je albumin, transferin a protein vázající vitamin D. Při nejzávažnějším poškození pak i velké molekuly proteinů (HMW), jako je IgG či α -makroglobulin. O tom, zda a v jakém složení se dostanou proteiny do definitivní moči, rozhoduje vedle poškození glomerulární membrány i resorpční kapacita pro proteiny v dalších úsecích nefronu. Roli hraje množství profiltrovaného proteinu a resorpční kapacita pro daný selektivní protein. Porucha resorpce může být způsobena jak překročením tubulární resorpční kapacity, tak poruchou receptoru pro selektivní resorpci.

V tomto směru je věnována v poslední době pozornost cubilinem a megalinem zprostředkované endocytóze. Předpokládá se, že se uplatňuje megalinem zprostředkovaná a na megalinu dependentní cubilinem mediovaná endocytóza. Jde o multifunkční vzájemně asistovaný receptorový systém sloužící jako scavengerový receptor pro více než 50 ligand (dosud identifikovaných). Megalin je receptor o 600 kDa patřící do tzv. LDL receptorové genové rodiny, má maximální expresi v ledvinách, kde je lokalizován v apikální části buněk proximálního tubulu. Cubilin má molekulovou hmotnost 460 kDa a podílí se významně na selektivním transportu proteinů v proximálním tubulu. Vzhledem ke struktuře a funkčnosti receptoru však nemá úplný transmembránový segment, a tak je k jeho plné funkci receptoru nutná aditivní účast megalinu. Společně se oba receptory vyskytují ve více tkáních. Oba tedy zprostředkovávají transport na vlastních iniciálních ligandech, ale pro transport zejména IMW proteinů, resp. i HMW proteinů je nutná jejich součinnost.

V současné době je věnována pozornost i polymorfismu pro oba receptory. Ta byla popsána u zmíněného Imerslundova-Gräsbeckova syndromu, kde je porušen gen pro cubilin i ve střevě s resultující megaloblastickou anémií. Vzhledem k vzácnosti choroby a její distribuci na oblast Skandinávie a Střední východ, je případů spojených se selháním ledvin relativně málo. Byly však již provedeny transplantace ledvin a v originálním sdělení popsán i výskyt defektu pro cubilin/megalin jako příčina selhání funkce štěpu při dárčovství u jednovaječných dvojčat.

V další experimentální studii Alportova syndromu u psů byl sledován vliv progrese modelového hereditárního onemocnění ledvin na megalin/cubilin mediovanou endocytózu. Ve srovnání s kontrolními zvířaty vedla narůstající proteinurie, především IGW i HMW, dříve k dosažení transportního limitu pro jednotlivé proteiny u alterované megalinem mediované a megalin dependentní cubilinem mediované endocytózy pro HMW, IGLM, následně i LMW. Proto je významné pro klinickou praxi hodnotit nejenom velikost proteinurie, ale také její složení. Jsou však nezbytné další studie k potvrzení role cubilinu a megalinu v rozvoji proteinurického poškození ledvin.

Literatura

- Christensen EI, Nielsen R. Role of megalin and cubilin in renal physiology and pathophysiology. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2007;158:1–22.
- Resnichenko A, Snieder H, van den Born J, et al. CUBN as novel locus for end-stage renal disease: insights from renal transplantation. *PLoS One* 2012;7:e36512.
- Vinge L, Lees GE, Nielsen R, et al. The effect of progressive glomerular disease on megalin-mediated endocytosis in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2458–2464.