

Je aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor hlavním mechanismem poškození glomerulů u rychle progredující glomerulonefritidy?

Bolée G, Flaman M, Schordan S, et al. Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Nat Med* 2011; doi:10.1038/nm.2491

Neléčená rychle progredující glomerulonefritida (RPGN) je charakterizována rychlou ztrátou renální funkce s vývojem terminálního selhání ledvin během několika týdnů. Histologicky je pro rychle progredující glomerulonefritidu typická tvorba glomerulárních srpků s akumulací makrofágů a T lymfocytů a proliferací parietálních epitelových buněk. Molekulární mechanismy vzniku a progresu srpků byly až donedávna nejasné.

HB-EGF (heparin-vázající epidermální růstový faktor) je člen rodiny epidermálních růstových faktorů (kam patří také EGF, TNF α , amphiregulin, epiregulin a betacellulin), který se váže ke dvěma typům receptoru pro EGF (EGFR – ErbB1 a ErbB4). Již dříve byla prokázána zvýšená exprese HB-EGF v mesangálních a epitelových buňkách u experimentální anti-GBM nefritidy u potkanů (Feng et al., 2000), s výjimkou přechodné změny glomerulární perfuze a filtrace ale nebyly prokázány nepříznivé důsledky zvýšené exprese HB-EGF na průběh onemocnění. HB-EGF může být produkován i endotelovými buňkami, makrofágy či CD4 pozitivními T lymfocyty pod vlivem prozánětlivých cytokinů (IL-1 β nebo TNF α). Makrofágy i T lymfocyty přitom hrají u RPGN důležitou roli ve vývoji glomerulárních srpků.

V komentované průlomové práci ukázali autoři v modelu anti-GBM nefritidy u potkanů, že u RPGN dochází velmi časně (již 4. den po podání nefrotoxického séra) ke zvýšené tvorbě HB-EGF v podocytech i parietálních epitelových buňkách, a to ještě před vznikem srpků. Zvýšená exprese HB-EGF byla následována zvýšenou fosforylací receptoru pro EGF (ErbB1), které bylo možno předejít buď vyřazením genu pro HB-EGF, nebo podáním inhibitorů pro EGFR specifické tyrosinkinázy (AG1478).

Podocyty, které se normálně chovají jako terminálně diferencované a neproliferující buňky, získávají u RPGN jiný, tzv. migrující fenotyp, který jim umožňuje pohyb po glomerulární bazální membráně, vazbu k parietálním epitelovým buňkám (tvorbu adheze) a proliferaci. Nedávno bylo prokázáno, že podocyty přispívají k tvorbě srpků i u lidí s RPGN (Thorner et al., 2008). Zvýšená exprese HB-EGF vedla v komentované studii k reorganizaci aktinového cytoskeletu podocytů a zvýšené mobilitě podocytů. Rovněž tyto fenotypové změny podocytů bylo možno výrazně omezit vyřazením genu pro HB-EGF nebo bloádou fosforylace EGFR AG1478 nebo bloádou intracelulárních mechanismů spojených s aktivací EGFR, zejména inhibicí PI3kinázy a p38 MAPkinázy (a její aktivace kinázou MEK1).

U myši s vyřazeným genem pro HB-EGF nedocházelo k aktivaci receptoru pro EGF a průběh RPGN byl výrazně mírnější (výrazně menší histologické změny v glomerulech, menší albuminurie, menší vzestup urey, lepší přežití). I když může být HB-EGF produkován také makrofágy a T lymfocyty, zvýšená produkce HB-EGF u RPGN byla glomerulárního původu, protože vyřazení systémové produkce

HB-EGF letálním ozářením kostní dřeně nemělo na průběh anti-GBM nefritidy u potkanů žádný významný vliv. Efekt HB-EGF byl specifický, protože vyřazení jiných aktivátorů receptoru pro EGF (TNF α a epiregulinu) nemělo na průběh anti-GBM nefritidy u potkanů žádný vliv.

Také přechodné (kondicionální) vyřazení genu pro EGFR specificky v podocytech výrazně zmírnilo u potkanů průběh anti-GBM indukované RPGN (méně srpků, menší albuminurie, menší vzestup urey a dramatické zlepšení přežití).

Průběh RPGN, včetně histologických změn, bylo možno příznivě ovlivnit i farmakologickou bloádou na EGFR závislé tyrosinkinázy AG1478 nebo erlotinibem, a to jak při preventivním podávání, tak dokonce i čtyři týdny po indukci experimentální RPGN. Naproti tomu fúze pedicel podocytů u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů je zřejmě na aktivaci EGFR nezávislá, proteinurii indukovanou lipopolysacharidem (experimentální model minimálních změn glomerulů) podávání erlotinibu neovlivnilo.

Aktivace HB-EGF a zvýšená fosforylace receptoru pro EGF v modelu anti-GBM nefritidy u potkanů neznámá pochopitelně, že stejné mechanismy musejí hrát roli i v patogenezi RPGN u lidí. Autoři komentované práce ale prokázali, že exprese HB-EGF je výrazně zvýšena i v glomerulárních srpcích u lidí s různými typy RPGN, ale zůstává nezvýšena u jiných typů glomerulonefritidy, je tedy pro tvorbu srpků specifická.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná práce tedy přesvědčivě ukazuje, že zvýšená exprese HB-EGF a zvýšená fosforylace receptoru pro EGF může být rozhodujícím mechanismem vzniku a progresu glomerulárních srpků u různých forem rychle progredující glomerulonefritidy. Inhibice fosforylace receptoru pro EGF by tak mohla být mnohem specifičtější a potenciálně účinnějším způsobem léčby rychle progredující glomerulonefritidy i u lidí. Kromě relativně nespecifické inhibice EGFR erlotinibem by bylo možno také o něco specifičtěji blokovat vznik aktivního HB-EGF z jeho prekursoru pro-HB-EGF metalloproteinázami z rodiny ADAM (Harris, 2011).

Počínající porozumění patologickým procesům, které probíhají v ledvinách u různých typů glomerulonefritidy na molekulární úrovni, umožnilo např. pochopit, že účinek kortikoidů nebo cyklosporinu na ledviny není (alespoň u některých glomerulárních chorob) podmíněn jejich účinkem imunosupresivním. Identifikace patogenních anti-PLA2R protilátek u idiopatické membranózní nefropatie ukazuje na již ověřenou možnost léčit toto onemocnění deplecí B lymfocytů. Vysvětlení mechanismů, jimiž podocytární mutace nefrinu, podocinu a TRPC6 podporují vývoj nefrotické proteinurie, dává šanci, že inhibice TRPC6 může zmírnit progresi fokálně segmentální glomerulosklerózy. Podobně se nabízí interferovat s nedávno identifikovanými permeabilitními faktory (suPAR či angiopoetin-like peptid 4), např. podáním monoklonálních protilátek, které by je mohly vyvázat.

Komentovaná studie naznačuje, že bychom mohli být překvapivě blízko identifikaci klíčových molekulárních mechanismů vývoje srpkovité glomerulonefritidy. Pokud by se prokázalo, že tento mechanismus hraje klíčovou roli i u lidí s RPGN, bylo by možno použít již existující inhibitory fosforylace EGFR (např.

erlotinib) a rychle přejít k potřebným studiím s inhibicí tohoto mechanismu u lidí.

Literatura

Feng L, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor contributes to reduced glomerular filtration rate during glomerulonephritis in rats. J Clin Invest 2000;105:341–350.

Harris R. EGFR signaling in podocytes at the root of glomerular disease. Nat Med 2011;17:1188–1199.

Thorner PS, Ho M, Eremina V, et al. Podocytes contribute to the formation of glomerular crescents. J Am Soc Nephrol 2008;19:495–502.