

## Je solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) klinický marker FSGS?

*Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2014;85:636–640.*

**P**rimární fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) je častou příčinou těžkého nefrotického syndromu. Fokálně segmentální glomeruloskleróza často recidivuje velmi rychle po transplantaci štěpu, což vedlo k intenzivnímu hledání cirkulujícího faktoru v séru těchto pacientů. Roli permeabilního faktoru podporoval i fakt, že sérum pacientů s FSGS vedlo k nefrotickému syndromu u myši a plazmaferézy po transplantaci byly účinné. U plodu matky s FSGS byl popsán přechodný nefrotický syndrom u novorozence. Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) je zvažován jako biomarker FSGS od roku 2011 (Wei et al., 2011).

V prospektivní studii nizozemských autorů bylo vyšetřeno 476 pacientů s chronickou renální insuficiencí různého stupně (odhadnutá glomerulární filtrace [eGF] 22,8–53,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na podkladě jiných diagnóz než FSGS (non-FSGS), 44 pacientů s aktivní primární FSGS (eGF 36,8–98,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 10 pacientů s primární FSGS v remisi (eGF 47,2–92,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Průměrný věk pacientů s chronickou renální insuficiencí byl vyšší (64 let) než u pacientů s FSGS (47 let – aktivní FSGS, 43 let – FSGS v remisi). Pacienti s FSGS měli vyšší eGF. U pacientů byl stanovován albumin, kreatinin a CRP v séru, proteinurie a koncentrace suPAR. Albumin byl nižší u pacientů s nefrotickým syndromem s FSGS než u ostatních pacientů (23 g/l versus 44 g/l).

Koncentrace suPAR byly u všech pacientů stanovovány komerčně dostupným ELISA kitem. Významně se nelišily mezi non-FSGS pacienty (2 772–4 692 pg/ml, průměr 3 684 pg/ml) a pacienty s FSGS (2 622–4 422 pg/ml, průměr 3 772 pg/ml). Ani mezi pacienty s nefrotickým syndromem a pacienty s FSGS v remisi nebyl významný rozdíl v koncentracích suPAR. Nejvýznamnější determinantou suPAR byla eGF. Jako mezník byla brána hodnota suPAR 3 000 pg/ml, která byla v původní práci Weie a spol. (2011) zjištěna u 75 % pacientů s FSGS. Sedmáct procent pacientů s eGF > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dosáhlo hodnoty suPAR > 3 000 pg/ml, 39 % pacientů s eGF 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a až 88 % pacientů

s eGF 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti ve 4. stadiu chronické renální insuficience přesáhli tento mezník v 95 %. I při srovnávání pacientů s obdobnou renální funkcí nebylo možno na podkladě suPAR odlišit pacienty s primární FSGS a jinými onemocněními ledvin ani odlišit pacienty s nefrotickým syndromem a v remisi.

V mnohorozměrné analýze byly koncentrace suPAR vyšší u žen ( $p = 0,003$ ). Přímá asociace byla zjištěna mezi věkem pacientů a koncentracemi suPAR ( $p < 0,0001$ ) a dále mezi CRP v séru a koncentracemi suPAR ( $p = 0,0009$ ). Koncentrace suPAR negativně korelovaly s renální funkcí bez ohledu na základní diagnózu ( $p < 0,0001$ ). Při porovnání pacientů s obdobnou eGF nebylo možno odlišit pacienty s FSGS od pacientů non-FSGS na podkladě koncentrace suPAR. Fokálně segmentální glomeruloskleróza nebyla nezávislou determinantou hodnot suPAR  $> 3\,000$  pg/ml. Negativní korelace byla popsána také mezi koncentrací albuminu v séru a suPAR ( $p < 0,0001$ ).

Tato studie vylučuje možnost používat suPAR jako biomarker FSGS. Koncentrace suPAR v plazmě nemohou odlišit primární FSGS od jiných nefropatií ani nemohou odlišit FSGS pacienty s nefrotickým syndromem a v remisi. Renální funkce je tedy hlavní determinantou koncentrace suPAR. Role suPAR u pacientů s renální insuficíencí je však nejasná. Jejich vliv na podocyty přes  $\beta_3$ -integrin by mohl přispívat k proteinurii u pacientů s renální insuficíencí.

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Primární FSGS je příčinou nefrotického syndromu u více než 20 % mladých pacientů. Pokud pacienti nereagují na léčbu kortikoidy ani jinými imunosupresivy, dochází asi u 50 % z nich během osmi až deseti let k selhání ledvin. Dále u více než 30 % z nich dochází k relapsu FSGS ve štěpu. Odlišení primární FSGS od sekundárních forem a od minimálních změn nemusí být na počátku diagnózy jednoznačné ani po provedení renální biopsie. Stanovení prognózy onemocnění na počátku je obtížné. Proto byl intenzivně hledán patogenetický faktor způsobující a ovlivňující primární FSGS.

V roce 2011 Wei a spol. identifikovali suPAR jako cirkulující faktor způsobující primární FSGS. Urokinázový receptor (uPAR) je receptor ovlivňující migraci, adhezi, diferenciaci a proliferaci buněk. Receptor se vyskytuje i v solubilní formě (suPAR). Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu je produkován neutrofily, makrofágy i T-buňkami, v podocytech aktivuje  $\beta_3$ -integrin, což způsobuje fúzi pedicel podocytů a následně proteinurii. Zvýšené koncentrace suPAR byly popsány i u pacientů s nádory, sepsí, jaterním postižením, aterosklerózou.

V této první práci byly popsány myší modely se zvýšenou expresí suPAR, které rozvinuly rychle nefrotický syndrom, a naopak „knock-out“ modely pro suPAR, které po aplikaci lipopolysacharidu nevyvinuly FSGS. Dále zde bylo zjištěno zvýšení suPAR u 75 % pacientů s primární FSGS, které nebylo u pacientů s jinou glomerulopatií. Jako rozhodující byla stanovena koncentrace suPAR  $> 3\,000$  pg/ml. Vyšší koncentrace suPAR byly spojeny i s vyšším rizikem relapsu FSGS po transplantaci. U analyzovaných pacientů v této studii byla však již pokročilá renální insuficience. V následujícím roce tato skupina publikovala analýzu suPAR u 70 pacientů s primární FSGS z amerického registru (CT) a u 95 pacientů s evropského registru (PodoNet) (Wei et al., 2012). Koncentrace suPAR  $> 3\,000$  pg/ml byly zjištěny u 84,3 % amerických pacientů a u 55,3 % evropských pacientů. Nižší koncentrace suPAR byly asociovány s vyšší eGF, mužským pohlavím a léčbou mykofenolátem. Vyšší koncentrace suPAR byly zjištěny

u pacientů s mutacemi v genu pro podocin, což je v rozporu s tím, že tito pacienti prakticky nemají rekurenci FSGS ve štěpu. Dále zde byly zjištěny výrazné etnické rozdíly. Ještě nižší hodnoty suPAR byly nalezeny u Asiatů. Začátkem roku 2014 byly publikovány dvě menší španělské práce, které stanovily vyšší rozhodující hodnotu suPAR (3 531 pg/ml). Tato hodnota vedla k rozlišení FSGS a minimálních změn s 99% senzitivitou. Významně vyšší hodnoty suPAR byly zjištěny u primární FSGS ve srovnání se sekundární FSGS. Hodnoty suPAR byly však obdobné u pacientů s nefrotickým syndromem i u pacientů v remisi.

Následně pak byly publikovány tři práce v *Kidney International*, které význam suPAR jako biomarkeru jednoznačně zpochybňují. V komentované studii nizozemských autorů byl sice významně nižší počet pacientů s FSGS (54) ve srovnání s pacienty s jinými diagnózami (476), ale šlo o pacienty s obdobnými demografickými a biochemickými ukazateli. Obdobná negativní korelace mezi eGF a suPAR byla nalezena u japonských autorů analyzujících 69 pacientů (Wada et al., 2014) a u indických autorů analyzujících 469 dětí (Sinha et al., 2014). V těchto studiích zároveň byla potvrzena pozitivní korelace mezi koncentracemi CRP a suPAR.

V jedné práci byla zjištěna pozitivní korelace mezi koncentrací suPAR v moči a relapsy FSGS po transplantaci (5 239 pg/mg u relabujících forem versus 1 598 pg/ml). Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu má molekulovou hmotnost 20–50 kDa podle stupně glykosylace. Je volně filtrován v glomerulech a pravděpodobně i produkován a upravován v tubulech. Koncentrace suPAR v séru nekoreluje s močovou koncentrací suPAR. Role močového suPAR určitě bude potřebovat další analýzy.

Nyní tedy není možné použít suPAR jako biomarker k diagnostice a k predikci prognózy u primární FSGS. Současná metoda ELISA ke stanovení suPAR může stanovovat odlišné formy suPAR, než které jsou zodpovědné za proteinurii. Metoda je ovlivněna i stupněm glykosylace suPAR. Solubilní receptor pro plasminogen urokinázového typu negativně koreluje s renální funkcí, jeho role při renální insuficíenci však musí být ještě vyjasněna.

## Literatura

- Sinha A, Bajpai J, Saini S, et al. Su-PAR levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85:649–668.
- Wada T, Nanguku M, Maruyama S, et al. A multicentric cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014;85:641–648.
- Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952–960.
- Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:2051–2059.