

Mutace klaudinu-2 způsobují hyperkalciurii s urolitiázou u myší i u lidí

Curry JN, Saurette M, Askari M, et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease.

J Clin Invest 2020;130:1948–1960.

Urolitiáza je časté recidivující onemocnění s prevalencí okolo 10 % v Evropě, ve Spojených státech amerických je výskyt vyšší. Dvakrát častěji se vyskytuje u mužů. Řadí se mezi civilizační choroby.

V této studii byly testovány myši s delecí genu pro klaudin-2. Následně byly testovány funkční polymorfismy v genu pro klaudin-2 v populaci. Myši s vyřazeným genem pro klaudin-2 (exprese klaudinu-2 u nich chyběla, *Cldn2^{-/-}*) měly stejné profiltrované množství kalcia jako zdravé myši, výrazná hyperkalciurie byla způsobena poškozeným paracelulárním transportem kalcia v proximálním tubulu, v distálních částech tubulů následně nedošlo ke kompenzačnímu zvýšení exprese dalších transportérů kalcia (nezměněná exprese klaudinu-14, klaudinu-16, klaudinu-19, Na-K-2Cl kotransportéru, TRPV5 a kalbindinu D28k). Koncentrace kalcia v séru nebyla změněna. Gen pro klaudin-2 se nachází na chromozomu X, hyperkalciurie byla obdobná u mutovaných myší ženského i mužského pohlaví. U mutovaných myší nedošlo ke kompenzačnímu zvýšení hodnot parathormonu ani 1,25-dihydroxyvitaminu D₃. U mutovaných myší nebyla při mikro-CT vyšetření zjištěna snížená kostní denzita.

Klaudin-2 je exprimován i v epiteliálních buňkách střev. U mutovaných myší byla zjištěna zvýšená absorpce kalcia ve střevě daná sníženým mukózoslizničním

pasivním transportem zpět do tlustého střeva. V nepřítomnosti klaudinu-2 je redukována paracelulární permeabilita pro kalcium v tlustém střevě, a je tedy omezena pasivní sekrece kalcia zpět do střeva. Při omezení příjmu kalcia v dietě došlo i u mutovaných myší ke snížení absorpce kalcia ve střevě, ale hyperkalciurie v ledvinách zůstala nezměněna. Myši mutované pro klaudin-2 vykazovaly po šesti měsících nadměrné ukládání kalciových depozit v parenchymu ledvin a významnou papilární nefrokalcinózu. Jednalo se především o depozita hydroxyapatitu.

V populační studii bylo sledováno 12 polymorfismů v genu pro klaudin-2 (*CLDN2*). Bylo analyzováno celkem 11 130 pacientů s urolitiázou a 187 639 kontrol. Vzorky pocházely z biobanky v Japonsku. Devět polymorfismů bylo významně častějších u pacientů s nefrolitiázou. Polymorfismy byly sice přítomny v nekódujících oblastech klaudinu-2, avšak výskyt rizikové alely byl spojen nejen s hyperkalciurií, ale i se sníženou expresí klaudinu-2 v cílovém orgánu. Kausální mutace v klaudinu-2 (missense mutace c.481 G>C) byla ve velké iránské rodině spojena s hyperkalciurií, s urolitiázou a současně s obstrukční azoospermií.

Klaudin-2 představuje jeden z klíčových faktorů regulace exkrece kalcia a jeho terapeutické ovlivnění by mohlo vést v mnoha případech k prevenci nefrolitiázy.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

U nezanedbatelné části pacientů má urolitiáza dědičný původ. Urolitiáza se u těchto pacientů objevuje již v dětském věku, často bývá postiženo několik členů rodiny. V těchto případech je nezbytné provést kromě rozboru konkrémentu metabolické a endokrinologické vyšetření (především vyloučení primární hyperparatyreózy). Až 70 % konkrémentů ledvin obsahuje kalcium. Idiopatickou hyperkalciurii bez jasné metabolické odchylky lze zjistit až ve 40 % případů. Děti s primární hyperkalciurií

mají až ve třech čtvrtinách případů pozitivní rodinnou anamnézu. Nefrolitiáza je z genetického pohledu, ze studia rodin, dvojčat a celogenomového mapování, chorobou s polygenní dědičností. Bylo popsáno, že k chorobě přispívá jak zvýšená střevní resorpce kalcia (pravděpodobně způsobená hypersenzitivitou receptorů vitamínu D), tak i zvýšený počet receptorů vitamínu D v kostech vedoucí k větší kostní resorpci (často je současně přítomna nižší kostní denzita). Renální tubulární

defekt se zdál jako sekundární k udržení normokalcemie. Jak ale vyplývá z posledních studií s klaudinů, je primární defekt v renálních tubulech.

Při zjištění hyperkalciurie musíme vyloučit metabolické abnormality jako primární hyperparatyroidismus, malignity s produkcí peptidu podobného parathormonu (parathormon related peptide, PTHrP), renální tubulární acidózu, předávkování vitamínem D, imobilizaci, hypertyroidismus a Pagetovu chorobu.

Jak bylo zjištěno ze studií s diuretiky, 60 % profiltrovaného kalcia je resorbováno v proximálním tubulu ledvin. Resorpce kalcia následuje transport natria a vody paracelulárně díky proteinové rodině klaudinů mezi epiteliálními buňkami proximálního tubulu a Henleovou kličkou. Klaudin-2 byl identifikován jako jeden z prvních klaudinů.¹ Transmembránový protein klaudin-2 je vysoce exprimován v proximálním tubulu a v sestupné tenké Henleově kličce, je propustný pro kationty natria a kalcia. Myši a lidský klaudin-2 mají 70% homologii. Klaudiny 10, 14, 16 a 19 jsou zodpovědné za resorpci kalcia ve vzestupné části Henleovy kličky. Mutace v genech kódujících klaudiny 14, 16 a 19 byly popsány u rodin s familiární hypomagnezemií spojenou s hyperkalciurií a nefrokalcinózou. Mutace v klaudinu-10 jsou také spojeny s nefrokalcinózou, ale rovněž s hypermagnezemií. Některé mutace v klaudinu-10 jsou spojeny i s ichtyózou, xerostomií, poruchou skloviny, zvýšenými

ztrátami iontů natria a chloridů a s následným sekundárním hyperaldosteronismem.²

U myši s vyřazeným genem pro klaudin-2 je primární hyperkalciurie způsobena poruchou resorpce v proximálním tubulu ledvin a sníženou sekrecí kalcia v tlustém střevě. Kostní denzita byla beze změny, hodnoty parathormonu a 1,25-dihydroxyvitamínu D₃ se také nezměnily. Nepochybně je nutné zjistit tyto změny i u pacientů s mutacemi v genu pro klaudin-2. U velkého souboru pacientů s funkčními polymorfismy v genu pro klaudin-2 byla popsána pouze hyperkalciurie. Další prospektivní studie v evropské populaci jsou jistě nutné.

Z hlediska terapeutických opatření u renální hyperkalciurie je stále doporučována léčba thiazidy dle tolerance, hlavně stran krevního tlaku, dále jako u každé urolitiázy dostatečný příjem tekutin, omezení příjmu solí, eventuálně podávání solí citrátu. Co se týče popisovaného rizika osteopatie, podáváme vitamín D. Mutace v klaudinu-2 způsobují jak renální hyperkalciurii, tak snížené vylučování vápníku střevem. Nejedná se tedy o dvě různé příčiny hyperkalciurie (renální a střevní), jak bylo dříve popisováno. Na myších modelech v této studii nebyly kostní změny popsány, výrazné omezení příjmu vápníku bylo spojeno s jeho nižší resorpcí.

Je pravděpodobné, že bude možné polygenní renální hyperkalciurii časem rozdělit dle mutací různých zodpovědných genů a dle konkrétního defektu upravit i terapeutická opatření.

LITERATURA

1. Furuse M, Fujita K, Hiragi T, et al. Claudin-1 and 2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998;141:1539–1550.
2. Hadj-Rabia S, Brideau G, Al-Sarraj Y, et al. Multiplex epithelium dysfunction due to CLDN10 mutation: the HELIX syndrome. *Genet Med* 2018;20:190–201.