

A genetika szerepe a nephrosis szindrómában

Kiss Éva, Moréh Zsuzsánna, Duicu Carmen, Bodescu Virginia

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 2.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Nőgyógyászati-Gyermekgyógyászati Tanszék

Genetica sindromului nefrotic

Sindromul nefrotic (NS) este o entitate patologică multifactorială. Este o patologie obișnuită a copilului. Incidența anuală este estimată de la 2-2,7 cazuri /100000 în USA. Este mai frecvent la copiii între 1-5 ani, dar poate să apară la orice vârstă. La copii SN primar este mai frecvent, se asociază cu „minimal change disease”, și de obicei are un prognostic bun. Alte forme histologice: glomerulonefrita mesangioproliferativă și glomeruloscleroza focală segmentală (FSGS) se pot prezenta sub forma SN primar, dar prognosticul nu este atât de bun. FSGS evoluează spre insuficiența renală terminală în 15-20% la copii. Identificarea periodică a cazurilor familiale de SN autosomal recesiv și dominant și SN/FSGS au îndreptat atenția spre genetica celulei podocitare. Astfel au fost descoperite gene diferite NPHS1, NPHS2, CD2AP, ACTN4, WT-1, localizate pe diverse regiuni ale cromosomilor și care codifică proteinele MBG. Mutațiile genice au rol în patogenia proteinuriei. Descoperirile noi în genetica SN au modificat tratamentul sindromului, dacă trecutul a fost al corticoterapiei și al tratamentului imunosupresiv citostatic, ultimii 20-30 ani aparțineau tratamentului imunosupresiv folosit în transplantul de organe, și viitorul va fi al transplantului renal. Recidivele SN la cazurile de FSGS transplantate vor fi mai mici decât 50-60%. În aceste cazuri tratamentul imunosupresiv citostatic este inutil și chiar periculos.

Cuvinte cheie: SN, podocitul, genetica podocitului, mutații

Genetics of nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome (NS) is multifactorial and one of the most common renal disease in childhood. The annual incidence in children has been estimated to be 2-2,7 cases/100000 in USA. In children minimal change disease (MCNS) occurs, which is usually associated with good prognosis. Other pathological entities may be present with primary NS: mesangioproliferative glomerulonephritis and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), but their prognosis is not good. They are a significant cause of end stage renal diseases.(15-20%). MCNS usually occurs between 1-5 years of age, but may occur in patients of any age. Familial cases of NS are generally thought of as sporadic, but genetic factors appear to be important in pathogenesis, with both autosomal dominant and recessive forms. The genes NPHS1, NPHS2, CD2AP, ACTN4, WT-1, located on different chromosomes, encode the proteins of MBG. Their mutations could lead to proteinuria. In the past, the treatment was based on cortico- and immunosuppressive therapy, in the last 20-30 years drugs belonging to immunosuppressive therapy of organ transplantation have been added to this treatment. The future will be, in some cases, renal transplantation. The immunosuppressive drugs in these cases can become dangerous. The recurrence of proteinuria in patients who undergo renal transplantation will be less than 50-60%.

Keywords: NS, podocyte, genetic basis, mutations

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (3): 152-155

www.orvudert.ro

A gyermekkori nefrózis szindróma (NS) kóreredete multifaktoriális, amelynek fő jellemzője a masszív proteinuria. Viszonylag ritka, előfordulása 2-2,7/100.000 gyermek. A leggyakoribb 1 és 5 éves kor között. A fiúk/leányok közötti arány 2,5/1. Földrajzi és etnikai különbségek is vannak, gyakoribb Ázsiában mint Európában. Osztályozható primer és szekunder (szisztémás betegséghez társuló) formára [1, 11].

Gyermekkorban a primer, idiopathiás forma a gyakoribb, amely minimális szövettani elváltozással járó „minimal change” nefrózis szindróma (MCNS). Általában szteroid érzékeny, jó prognosztikai klinikai forma.

Egyéb szövettani formák, amelyek idiopathiás nefrózis szindróma képében jelentkezhetnek: a fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS) és a diffúz mesangiális proliferatív glomerulonephritis, prognózisa rosszabb, szteroid szenzibilitásuk esetleg átmeneti jellegű. Az FSGS 15-20%-ban fejlődhet terminális veseelégtelenség irányába.

Az eddigi ismereteink alapján a gyermekkori idiopathiás nephrosis szindrómában a podocita résmembrán károsodása vezetett a proteinuriához.

A MCNS-ban sikerült több, a plazmában keringő tényezőt felfedni [14]:

- az érfal átteresztőképességét fokozó faktor, amely a concavalinnal stimulált T-lymphocytákból származik;

- hemopexin, egy 100 kD nagyságú fehérje, akut fázisreagens, a hemhez kötődik, csökkenti a glomeruláris bazálmembrán (MBG) aniontöltésű komponenseit;
- az endothelium növekedését elősegítő vascularis faktor (VEGF), amely egyenlő mennyiségben volt jelen egészséges és NS egyénekben [2];
- heparináz enzim, amely a heparan-szulfát metabolizmusában szerepel. A heparan-szulfát a legelektronegatívabb komponense az MB-nak.

Kiderült, hogy az FSGS esetek mintegy harmadának a hátterében valamilyen podocyta-fehérje mutáció áll, míg a betegek 2/3-ában ma még pontosan nem feltárt immunmechanizmus következtében alakul ki a betegség.

Az FSGS-ben létezik egy keringő hidrofób, glikozilált faktor, amely fokozza az MB átteresztőképességét (Virginia Savin, 90-es évek). Mások szerint egy, a podocyták differenciálódásáért in vivo felelős plazma faktor hiánya okozza az átteresztőképesség fokozódását (Coward R.J.M. és mtsai.). Ebben az esetben a plazma adása hatékony lenne a NS-ban szenvedő betegnél.

A familiáris autoszomális recesszív és domináns öröklődésű NS és a szteroid rezisztens kórfarmák genetikai tényezőkre irányították a figyelmet [7, 13].

Az epithelialis réteg a podocyta sejtekkel (elektronegatív töltésű sialoglycoprotein), a glomerulus MB (heparanszulfát proteoglycan, glycosaminoglycan, collagen, laminin összetételű) és az „ablakocskákkal” ellátott endothelialis réteg képezi a glomeruláris szűrőt.

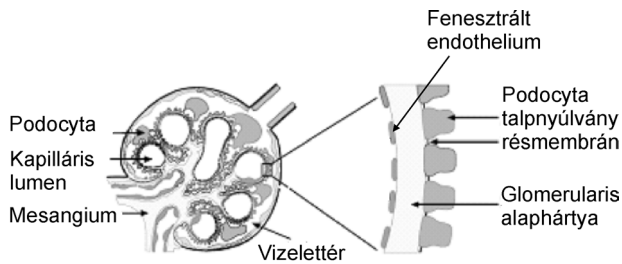
Az utóbbi 30-40 évben úgy tartották, hogy ezen 3 réteg játsza a fő szerepet a proteinuria létrejöttében (podocyta

Dr. Kiss Éva

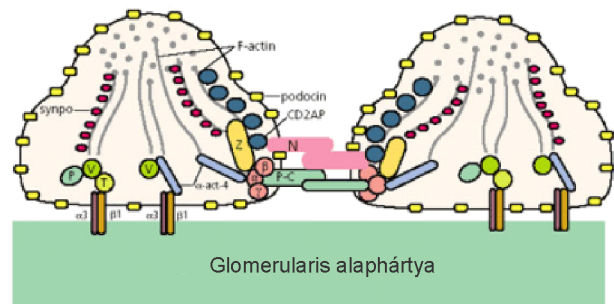
540360 Marosvásárhely - Târgu-Mureș

Str: Parangului 14/11

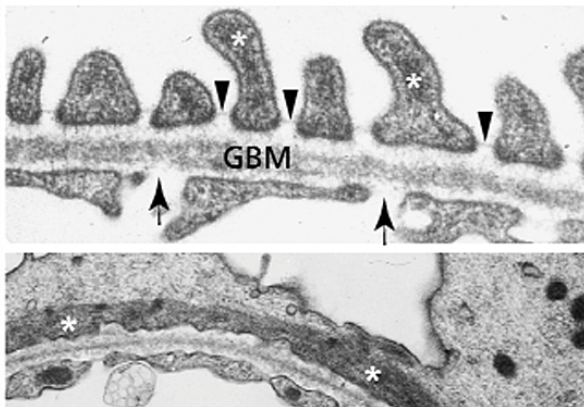
E-mail: keva1943@yahoo.com



1. ábra. A glomerulus szerkezete



3. ábra. A podocyták szerkezete



2. ábra. Az MBG szerkezete

résmembrán, fehérje hidratáltsági állapota, elektronegativitás, fehérje molekula súlya, stb.) [9]

A podocyták nyúlványok egy kontraktilis rendszert tartalmaznak, melyek összetevői: aktin, miozin-2, alfa-actinin-4, talin, vinculin. Egy másik összekötőrendszer által a nyúlványok az MBG-hez kapcsolódnak (integrin, cadherin). A podocyták nyúlvány és a résmembrán (slit diaphragm) közötti kapcsolat létrehozásában többek között a podocin, CD2AP, P-cadherin szerepelnek [9].

A podocyták közötti kapcsolatok a slit diaphragm (SD) által valósulnak meg, nefrint is tartalmazják (az MBG mentén cipzárszerű rendszert hoznak létre, Rodewald és Karnovsky, 1974) [8].

A primér recesszív öröklődésű NS genetikája

Nephrin (NPHS1)

Az NPHS1 az első felfedezett gén, amelynek szerepe van a humán NS-ban, a 19 kromoszóma q13 régióján található. Ez a gén kódolja a 136 kDa nagyságú nephrin fehérjét, amely az SD-ben található. Transzmembranális fehérje, egy nagy extracelluláris résszel, amely 8 immunoglobulin-szerű részből áll [3, 12].

A nephrin az MBG mentén nyúlik el és más szerkezetekhez kapcsolódik: podocin, CD2AP [9, 10, 11]. Pillanatnyilag 3 hasonló nephrint is ismerünk (Neph1, Neph2, Neph3).

Az NPHS1 mutációit (Finn major és Finn minor) a finn típusú veleszületett NS-ban (CNF) jelezték először 1998-ban [5].

A CNF súlyos NS, neonatális korban kezdődik és transzplantáció nélkül terminális veseelégtelenségben végződik [5, 6].

Szövettanilag a tubulusok mikrocisztás átalakulása és glomerulosclerosis jellemző a podocyták nyúlványainak extrém megduzzadásával.

A betegség világszerte bárhol megjelenhet.

A CNF-ban szenvedő, transzplantált betegek esetében az anti-nephrin antitestek megjelenése az oka a késői recidívának [6, 11].

Podocin (NPHS2)

Ez a gén az 1 kromoszóma q25-q31 régióján található, a szteroid rezisztens nefrózis szindróma (SNSR) kialakulásában van szerepe, és egy 383 aminosavból álló, 42 kDa nagyságú fehérjét, a podocint kódolja. Ez egy teljességében sejtmembrán fehérje, egy transzmembranális illetve egy c-terminális citoplazmatikus résszel. Az SD és a podocyták külső burka között található, szerepe van a podocyták nyúlvány SD-hez való kapcsolódásában [11].

Az NPHS2 mutációit kimutatták az FSGS, a korai gyermekkori kortikoszteroid rezisztens NS-ban, mely terminális veseelégtelenségbe evolúál. Több mint 50 mutációt írtak le, bármilyen forma lehetséges: „misszenz”, deléciók vagy „non szenz” átrendeződések [11].

A primér autoszómális domináns öröklődésű NS genetikája

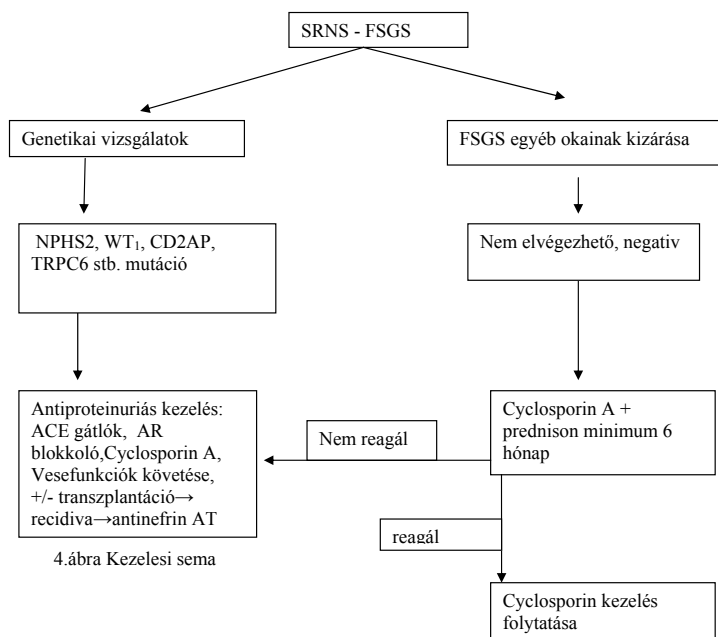
CD2-„associated protein” (CD2AP)

A gén a 6 kromoszóma p12 régióján található és egy 80 kDa nagyságú, citoplazmában található fehérjét kódol. A nephrint a podocytához horgonyozza és szerepe van az aktin dinamikájában.

Állatkísérletek bizonyítják ezen fehérje szerepét az FSGS patogenezisében, a humán patológiában még maradtak tisztázatlan kérdések a szerepével kapcsolatban [11, 12].

Alpha-actinin 4 (ACTN4)

ACTN4 a podocyták aktin-sejtvázáinak szervezője. Állatkísérletek bizonyítják szerepét a NS-ban. Azonosítottak ACTN4 mutációkat az autoszómális domináns FSGS-ben



4. ábra Kezelési sema

4. ábra. Szteroid rezisztens és FSGS NS diagnosztikai és kezelési algoritmus

szenvedő betegeknél[4]. A génexpresszió egész testszerte jelen van, de leginkább a glomerulusok szintjén [11].

A Wilms-tumor génje (WT1)

A 11 kromoszóma p13 régióján található, eredetileg tumorszuppresszor gének tartották. A gén 4 „zinc finger”-részt tartalmazó fehérjét kódol [11].

A vesék és gonádok normális fejlődése folyamatos WT1 expressziót feltételez.

A génexpresszióért felelős mechanizmusok még nem tisztázottak. A WT1 mutációit megtalálhatjuk a sporadikus Wilms-tumor esetekben, illetve Frasier és Denys–Drash-szindrómákban. Mindkettő kisgyermekkorban kezdődik, FSGS vagy mesangiális sclerosis és gonádfejlődési zavarok által jellemzett. Az újabb adatok nukleotid polimorfizmust írnak le a WT1 génben (FSGS társul afro-amerikai populációban).

Transient Receptor Potential 6 (TRPC6)

Ez a gén a 11 kromoszóma q24 régióján található, és kapcsolatban áll az FSGS-el. Egy szelektív kationcsatorna, amely a podocytákban és az SD szerkezetében is kimutatott. Az alcsoportjai (TRPC1-TRPC7) Ca csatornák, amelyek az intracelluláris Ca szintet növelik. Ezen gén mutációit új-zélandi autoszomális domináns FSGS-ben szenvedő betegeknél írták le. A mutációk a beáramló Ca mennyiségét növelik. A betegség kezdete 20-30 év közé tehető [11].

Feltevődik a kérdés, hogy addig a korig mi védi ezeket a betegeket? A válasz valószínűleg az, hogy az elváltozások minimálisak és szükséges egy bizonyos kiváltó tényező a betegség megnyilvánulásához.

Még sok tisztázatlan tényező van az FSGS szövettani formában, azonosíthatatlan géneknek és mutációknak is szerepe lehet. Ezek az új felfedezések megváltoztatták a NS diagnosztikáját és kezelési elvét.

A diagnosztika sajnos egyelőre nem rutin eljárás és igen költséges (számos mutáció ismert), ugyanakkor nem csak az aktuális kezelés miatt fontos, hanem azért is, mert a mutációval rendelkező betegeknél vesetranszplantáció után sokkal kisebb az FSGS kiújulásának veszélye, mint a korábban megfigyelt 50-60%. Ennek megfelelően az örökletes esetekben a korábban alkalmazott immunoszuppresszív kezelés felesleges és így káros is.

A múltat a kortikoterápia és az immunoszuppresszív citosztatikumok jelentették, az utóbbi 20-30 évben ezen gyógyszerek skálája gazdagodott a transzplantációs patológia immunoszuppresszív szereivel, míg a jövőt a transzplantáció jelenti[1,6].

Irodalom

1. Antignac C. - *Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome*, J Clinical Investigation, 2002, 109:447-449.
2. Araya C.E., Wasswerfall C.H., Brusko. et al - *A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic, minimal lesion nephrotic syndrome*, Pediatr Nephrol, 2006, 21:603-610.
3. Kestila M., Lenkkeri U. et al. - *Positionally Cloned Gene for a Novel Glomerular protein-Nephrin-Is Mutated in Congenital Nephrotic Syndrome*, Mol Cell, 1998, 1:575-582.
4. Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al. - *Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis*, Nat Genetic, 2002, 24:251-256.
5. Patrakka J. - *Nephrin, role in human glomerulogenesis and nephrotic disorders*, Academic Dissertation Helsinki, 2001.
6. Patrakka J., Ruotsalainen V., Reponen P. et al. - *Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin*, 2002, 73:394-403.

7. Rimoin E. S. - *Nephrotic Disorders. Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd Edition, Churchill, Livingstone, 1996, 2657-2667.
8. Rodewald R. and Karnovsky M.J. - *Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse*, J Cell Biol, 1974, 60:423-433.
9. Somlo St., Mundel P. - *Getting a foothold in nephrotic syndrome*, Nature Genetics, 2000, 24:333-335.
10. Tryggvason K., Routsalainen V., Wartiovaara J. - *Discovery of the congenital nephrotic syndrome gene discloses the structure of the mysterious molecular sieve of the kidney*, Int J Dev Biol, 1999, 43:445-451.
11. Vats A.N. - *Genetics of idiopathic nephrotic syndrome*, Indian J Pediatr, 2005, 1., 72:777-783.
12. Vats A.N., Costello B., Mauer M. - *Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome*, Pediatr Nephrol, 2003, 18:234-240.
13. Vats A.N., Ellis D., Randhawa. et al. - *Familial nephrotic syndrome: clinical spectrum and linkage to chromosome 19q13*, Kidney Int, 2000, 57:875-881.