

# Revisión biomarcadores en el síndrome nefrótico idiopático

Neus Roca Saladrigues<sup>1</sup>, Dr. Alfons Segarra Medrano<sup>2,3</sup>

1. Hospital Universitari de Vic, Barcelona.

2. Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

3. Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer.

## RESUMEN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es la principal forma de presentación de lesión glomerular que engloba múltiples etiologías. La patogenia de esta enfermedad es por ahora desconocida, y varias líneas de investigación se han centrado en el estudio de la implicación del sistema inmune e inflamatorio en el desarrollo de esta enfermedad y han propuesto algunos biomarcadores como potenciales herramientas para mejorar la orientación diagnóstica inicial de estos pacientes, sin tener que recurrir a procedimientos invasivos, como es la biopsia renal. A pesar de que la mayoría de biomarcadores identificados hasta el momento no presentan validación clínica, sí que parecen tener potencial para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con SNI en un futuro próximo. En la siguiente revisión se especifican los principales biomarcadores estudiados en las tres formas histopatológicas más frecuentes de SNI: la nefropatía por cambios mínimos (NCM), la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) y la nefropatía membranosa (NM).

## Palabras clave:

Síndrome nefrótico, nefropatía por cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, biomarcadores, corticorresistencia.

## Abreviaturas

SNI: Síndrome nefrótico idiopático

NCM: Nefropatía por cambios mínimos

GFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

NM: Nefropatía membranosa

Hx: Hemopexina

Hgl: Haptoglobina

CPA: Célula presentadora de antígeno

uCD80: Molécula CD80 a nivel urinario

IL-13: Interleucina 13

RR sIL-2: Receptor soluble de la interleucina 2

suPAR: Receptor soluble de la uroquinasa

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular-1

sCD138: Syndecan-1

TNF: Factor de necrosis tumoral

PECs: Células epiteliales parietales

CLCF-1: *Cardiotropine-like cytokine*

sCNTF R $\alpha$ : Receptor soluble alfa para el factor ciliar neurotrópico

PLA2R: Receptor tipo M de la fosfolipasa A2

THSD7A: *Thrombospondin type-1 domain-containing 7A*

NELL-1: Proteína neural epidermal *growth factor-like 1*

## Correspondencia:

Email: nroca@chv.cat

Recibido: 15/3/21. Aceptado: 6/5/21

## INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es la principal forma de presentación de lesión glomerular. Es un síndrome heterogéneo que engloba múltiples etiologías. La forma primaria más frecuente durante la edad pediátrica es el síndrome nefrótico idiopático (SNI) con el patrón histológico de nefropatía por cambios mínimos (NCM)<sup>1</sup>. Otras formas de presentación histológica prevalentes son la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) y la nefropatía membranosa (NM). En la población adulta la forma más frecuente es la secundaria por nefropatía diabética, y dentro de las formas primarias la nefropatía membranosa es la forma histológica predominante<sup>2</sup>.

La patogenia del SNI es desconocida por el momento. Varias líneas de investigación han evidenciado la potencial implicación del sistema inmunitario<sup>3</sup>: la asociación del SNI con la atopia, las infecciones, las vacunaciones y los procesos linfoproliferativos<sup>5</sup>, así como la respuesta al tratamiento con corticoides, inmunosupresores e inmunomoduladores, son argumentos sólidos que lo ratifican. Así mismo, varios modelos experimentales han evidenciado, en estos pacientes, la activación de células T con diferentes fenotipos de polarización de la respuesta (Th1, Th2, Th17/Treg), la activación de células B y de componentes de la inmunidad innata<sup>6,7</sup>. A pesar de la extensa investigación realizada en este campo, el mecanismo de desregulación inmunológica exacto que conduce a la alteración

de la barrera de filtración glomerular, y en consecuencia al síndrome nefrótico, es por ahora desconocido. Otra de las teorías vigentes es la existencia de un factor circulante responsable de la alteración de la permeabilidad de la barrera de la filtración, que desencadena la proteinuria. Esta teoría está respaldada por la inducción de proteinuria en modelos animales al entrar en contacto con plasma de pacientes con GFS<sup>8</sup>, por la recidiva de la proteinuria en pacientes con GFS postrasplante renal<sup>9</sup>, así como por la resolución de la proteinuria en un hijo de madre con GFS en los primeros días de vida<sup>10</sup>. Por ahora, no se ha logrado el aislamiento de este potencial factor responsable.

La forma de presentación clínica es común en todos los pacientes con SNI, y se define por la presencia de proteinuria de alto grado (superior 40 mg/m<sup>2</sup>/h en niños y 3,5 gr/24 h/1,73m<sup>2</sup> en adultos) asociada a hipoalbuminemia (<2,5 g/dl) y edemas<sup>3</sup>. La respuesta a los corticoides se ha definido como el principal indicador pronóstico a largo plazo, independientemente del patrón histológico subyacente en todas las edades<sup>11, 12</sup>. Los pacientes corticorresistentes tienen un peor pronóstico, y la mitad de estos desarrollarán insuficiencia renal crónica terminal. Aunque la corticorresistencia se vincula más al patrón de GFS<sup>13</sup>, no es exclusiva de esta entidad, y también puede observarse en pacientes con NCM en el debut o a lo largo de su evolución.

En la actualidad, para definir el tipo de patrón histológico subyacente, se debe realizar una biopsia renal, que se practi-

ca de forma sistemática en los adultos en el diagnóstico, y en los niños se realiza en aquellos casos en que se manifieste una presentación atípica o una mala respuesta a la corticoterapia<sup>14</sup>.

En los últimos años, se han realizado varios estudios enfocados a la investigación de biomarcadores no invasivos en el SNI que permitan caracterizar desde el inicio el patrón histológico subyacente y así poder clasificar a los pacientes y ofrecer tratamientos más dirigidos en cada caso<sup>15, 16</sup>. Sin embargo, en la actualidad, no disponemos de ningún biomarcador validado para su uso en la práctica clínica diaria. Los avances en el conocimiento de la patogenia del síndrome nefrótico, así como el desarrollo de las técnicas de proteómica, han permitido identificar una serie de moléculas que podrían tener un papel relevante como biomarcadores en esta patología. Sin embargo, los datos actuales son todavía muy preliminares. El hallazgo de biomarcadores en el SNI es uno de los principales retos en la nefrología actual, con el objetivo de mejorar la orientación diagnóstica inicial y el manejo terapéutico de estos pacientes.

## BIOMARCADORES EN ESTUDIO

A continuación se exponen las moléculas que presentan una mayor evaluación científico-clínica de acuerdo con los principales patrones histológicos causantes del síndrome nefrótico (resumen en tabla I y tabla II).

**Tabla I.** Biomarcadores estudiados según patrón histopatológico de síndrome nefrótico idiopático.

Biomarcador	Estudio	Enfermedad implicada	Población estudiada	Tipo de muestra	Niveles	Potencial papel
<b>Hemopexina</b>	Bakker, W et al. <sup>20</sup>	NCM	Pediátrica	Suero	Disminuidos	Diagnóstico
	N et al. <sup>24</sup>	NCM y GFS corticorresistentes	Adulta y pediátrica	Suero	Aumentados	Pronóstico
<b>Haptoglobina</b>	Wen, Q et al. <sup>22</sup>	NCM, GFS y NM	Adulta	Suero	Aumentados	Pronóstico
	Roca, N et al. <sup>24</sup>	corticorresistentes NCM y GFS corticorresistentes	Adulta y pediátrica	Suero	Aumentados	Pronóstico
<b>CD80</b>	Garin, E et al. <sup>26</sup>	NCM	Pediátrica	Orina	Aumentados	Diagnóstico
	Cara-Fuentes, et al. <sup>27</sup>	NCM	Pediátrica	Suero	Indeterminados	
	Ling, C et al. <sup>28</sup>	NCM corticosensibles	Pediátrica	Orina	Aumentados	Diagnóstico Pronóstico
<b>IL-13</b>	Yap, HK et al. <sup>33</sup>	SNI corticosensibles	Pediátrica	Suero	Aumentados	Pronóstico
<b>RR sIL-2</b>	Lama, G et al. <sup>38</sup>	NCM corticorresistentes	Pediátrica	Suero	Aumentados	Pronóstico
<b>suPAR</b>	Wei, C et al. <sup>40</sup>	GFS	Adulta	Suero	Aumentados	Diagnóstico
	Meijers, B et al. <sup>43</sup>	GFS	Adulta	Suero	Indeterminados	y pronóstico
	Roca, N et al. <sup>47</sup>	NCM, GFS y NM	Adulta y pediátrica	Suero	Aumentados en un subgrupo pacientes	Sin utilidad A determinar (posible relación con activación endotelial)
<b>sCD40-L</b>	Doublier, S et al. <sup>52</sup>	GFS	Adulta y pediátrica	Suero	Aumentados	Diagnóstico
<b>Activación epitelio parietal</b>	Smeets, B et al. <sup>57</sup>	GFS	Adulta	Tejido renal (CD44+)	Aumentada	Diagnóstico
<b>CLCF-1</b>	Sharma, M et al. <sup>61</sup>	GFS	Adulta	Suero	Aumentados	Diagnóstico
<b>Anti-PLA2R</b>	Hoxha, E et al. <sup>64</sup>	NM primaria	Adulta	Suero	Positivos	Diagnóstico y pronóstico
	Beck, et al. <sup>73</sup>	NM primaria	Adulta	Suero Tejido renal	(52 %) Positivos (70 %)	Diagnóstico
<b>THSD7A</b>	Ren, S et al. <sup>67</sup>	NM primaria (anti-PLA2R negativos)	Adulta	Suero	Positivos	Diagnóstico y pronóstico (asociación neoplásica)
				Tejido renal	(1-10 %)	
<b>NELL-1</b>	Sethi, S et al. <sup>69</sup>	NM primaria (anti-PLA2R negativos)	Adulta	Suero	Positivos	Diagnóstico
				Tejido renal	(16 %)	
<b>Semaforina 3B</b>	Sethi, S et al. <sup>72</sup>	NM primaria (anti-PLA2R negativos)	Pediátrica y adulta	Suero Tejido renal	Positivos	Diagnóstico (predominio en pacientes <2 años)

**Tabla II.** Comparativa entre los principales estudios sobre los potenciales biomarcadores del síndrome nefrótico idiopático.

Nefropatía cambios mínimos	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Nefropatía membranosa
- Hemopexina y haptoglobina	- suPAR	- Anti-PLA2R
- CD80 (B71)	- Complejo CD40-CD40L	- THSD7A
- IL-13	- Activación epitelio parietal	- NELL-1
- RR sIL-2	- CLCF-1	- Semaforina 3B

## NEFROPATÍA POR CAMBIOS MÍNIMOS

### Hemopexina y haptoglobina

La hemopexina (Hx) es una B1-glicoproteína plasmática de síntesis hepática que tiene como función principal el transporte y la eliminación del hemo libre. Sin embargo, se ha visto que también presenta otras funciones como antioxidante y proteasa a nivel renal. Por primera vez fue relacionada con la nefropatía por cambios mínimos en modelos experimentales con ratas como posible inductor de proteinuria por su acción como proteasa<sup>17, 18</sup>. Se han descrito varias isoformas de Hx circulantes. La forma inactiva es la que se encuentra en individuos sanos y, en ciertas circunstancias, puede activarse y adquirir actividad proteasa, capaz de inducir lesiones a nivel de la membrana basal glomerular, alterando su citoesqueleto con la reducción de la capa aniónica y de las sialoglicoproteínas, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* experimentales<sup>19</sup>. Los datos de los que se dispone en humanos se reducen a un único estudio en el que se detecta una isoforma de Hx con actividad serin-proteasa en pacientes con NCM, presentando unos niveles séricos de Hx en brote disminuidos<sup>20</sup>. Se desconoce por ahora cuáles son los elementos primarios que desencadenan la activación de la Hx y el significado clínico de esta a nivel de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con NCM, por lo que se precisan más estudios en este campo.

La haptoglobina (Hgl) es una proteína tetramérica  $\alpha 2\beta 2$  que se sintetiza principalmente en el hígado, pero también en otros niveles en menor proporción: tejido adiposo, piel, pulmón y riñón<sup>21</sup>. Como la Hx, está implicada en la eliminación del grupo hemo en situaciones de hemólisis. Además desempeña otras funciones como antioxidante, agente angiogénico e inflamatorio. En dos estudios se han descrito niveles elevados séricos y urinarios de Hgl en pacientes con SNI y se han asociado a una mayor corticorresistencia<sup>22, 23</sup>.

Recientemente, nuestro grupo de estudio ha hallado que existe un subgrupo de pacientes con SNI que presentan unos niveles de Hx y Hgl mayores en comparación con el resto, así como un aumento de otros parámetros de activación inflamatoria. Los niveles elevados de Hx y Hgl no se asociaron con la edad, el sexo ni la forma de presentación clínica inicial del SNI, pero sí que mostraron una relación con la corticorresistencia en los pacientes con NCM y GFS, de tal modo que los niveles elevados de Hx y Hgl aumentaron la capacidad predictiva de corticorresistencia dada por el propio patrón histológico de GFS<sup>24</sup>.

### CD80 (B 71)

El CD80 o B7.1 es una proteína transmembrana que se expresa de forma habitual en las superficies de los linfocitos B y otras células presentadoras de antígeno (CPA). Reiser et al. fueron los primeros que describieron la capacidad de los podocitos de expresar CD80, actuando como CPA, a través de la estimulación de los linfocitos T (mediante CD-28 y CTLA-4) y con esta, su activación<sup>25</sup>.

Los podocitos en estado basal no expresan esta proteína y, de acuerdo con los modelos experimentales, se cree que su expresión puede ser inducida por estrés oxidativo o por la estimulación con el liposacárido mediante los receptores *toll-like*. La expresión del CD80 a nivel podocitario se ha demostrado por inmunofluorescencia en las biopsias renales y se ha detectado también esta molécula a nivel urinario (uCD80). Se han descrito niveles aumentados de uCD80 en pacientes con NCM en mayor proporción con respecto a otras glomerulopatías, y se han relacionado con la actividad de la enfermedad, disminuyendo en los casos de remisión<sup>26, 27</sup>. También se ha correlacionado el uCD80 con el pronóstico a largo plazo de estos pacientes; niveles mayores de uCD80 se asocian a una mejor respuesta a la corticoterapia y a un menor empeoramiento de la función renal a largo plazo en pacientes con SIN<sup>28</sup>.

El estudio de CD80 es de especial interés, dada la existencia de un tratamiento terapéutico diana frente a esta proteína, como es abatacept (CTLA-4-Ig). Abatacept es un inhibidor de la coestimulación de CD80 que está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y se ha usado *off label* para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, así como de pacientes con síndrome nefrótico. A pesar de un estudio inicial prometedor que mostró una elevada eficacia del tratamiento en 5 pacientes con GFS en la remisión de su enfermedad<sup>29</sup>, grupos posteriores no han podido reproducir estos hallazgos<sup>30-32</sup>.

Hacen falta más estudios para valorar el papel del CD80 a nivel de la patogenia de la NCM y estandarizar el punto de corte del uCD80 para su uso en la práctica clínica diaria.

### Interleucina 13

La interleucina 13 (IL-13) ha sido implicada en varios estudios experimentales en la patogenia de la NCM. Inicialmente, se objetivó que la expresión genética de la IL-13 estaba aumentada en linfocitos T CD4+ y CD8+ en niños en brote de síndrome nefrótico corticosensible, en comparación con estos pacientes en remisión<sup>33</sup>. Poste-

riormente, se desarrolló un modelo de ratón transgénico para IL-13<sup>34</sup> que desarrollaba síndrome nefrótico con lesiones histológicas idénticas a NCM y que mostraban una sobreexpresión podocitaria de IL-13R, IL-4R y CD80 y una expresión disminuida de nefrina, podocina y dextróglicos, en comparación con el grupo control. El posible vínculo entre IL-13 como inductor de CD80 en los podocitos en modelos experimentales de nefropatía por cambios mínimos supone un campo de estudio para profundizar en la patogenia de esta entidad y valorar su utilidad en la práctica clínica.

La atopía se ha relacionado con los pacientes con síndrome nefrótico; muchos pacientes presentan niveles IgE elevados<sup>35</sup>. Se desconoce el papel que juega esta asociación en la fisiopatología del síndrome nefrótico. Sin embargo, se ha evidenciado que la IL-13 tiene un rol importante en la producción de IgE e IgG4 en los pacientes con síndrome nefrótico, a diferencia de los pacientes asmáticos en los que es dependiente de IL-4<sup>36</sup>.

### Receptor soluble de la interleucina-2, glicoproteína-P y *ABCBI*

Desde 1985, cuando se describió el receptor soluble de la interleucina-2 (RR sIL-2)<sup>37</sup>, este ha tenido un papel importante no solo en el síndrome nefrótico primario, sino en múltiples enfermedades inflamatorias e inmunológicas. El RR sIL-2 se genera por la ruptura proteolítica de la subunidad alfa del receptor IL-2 de los linfocitos T. Se desconoce su función exacta, pero se piensa que podría aumentar la capacidad de captación de IL-2 por su receptor, desencadenando la activación y la expansión clonal de los linfocitos T<sup>36</sup>. Se han detectado niveles de RR sIL-2 aumentados en pacientes con síndrome nefrótico, en comparación con controles sanos, y estos niveles se han relacionado con la actividad de la enfermedad, disminuyendo en remisión<sup>38</sup>. Posteriormente, se ha descrito una mayor elevación de RR sIL-2 en pacientes con NCM corticorresistentes y con recaídas frecuentes. Se postula que podría ser por el aumento de la expresión del gen *ABCBI* o *MDRI*, dado que se ha objetivado una correlación positiva entre la expresión de *ABCBI* y RR sIL-2 en estos pacientes<sup>39</sup>. El gen *ABCBI*, previamente conocido como *MDRI*, está localizado en el cromosoma 21, región 7p, y sintetiza la glicoproteína-P, una proteína transportadora de membrana, responsable del flujo celular de tóxicos de un determinado peso molecular. La glicoproteína-P se encarga de proteger a las células de los fármacos y a desarrollar resistencias contra estos. Cuando hay un aumento de la expresión linfocitaria de glicoproteína-P, los corticoides no pueden alcanzar el citoplasma intracelular y consecuentemente empeora su respuesta.

Se precisa un mayor número de estudios para valorar la sensibilidad y especificidad de RR sIL-2 en el síndrome nefrótico y estudiar si podría aportar algún valor su determinación conjuntamente con la de glicoproteína-P o *ABCBI* para facilitar el diagnóstico y el pronóstico de estos pacientes.

## GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA (GFS)

### suPAR

El receptor soluble de la uroquinasa (suPAR) se propuso inicialmente como un factor circulante responsable de la patogenia de la GFS primaria<sup>40</sup>. El suPAR es la forma soluble del receptor de la uroquinasa, una glicoproteína de membrana anclada en la superficie de diferentes células (monocitos, neutrófilos, linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos, células del músculo liso, células tumorales) que se libera durante la estimulación inflamatoria a diferentes fluidos corporales (sangre, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo), en contexto de infecciones bacterianas y víricas, cáncer, enfermedades reumatológicas y aterosclerosis, reflejando la activación del sistema inmune<sup>41</sup>. A nivel renal su función es desconocida, pero, según modelos experimentales en animales, el suPAR podría activar la vía de la  $\beta 3$  integrina podocitaria, produciendo cambios en la estructura y función podocitaria que afectarían a la permeabilidad de la membrana basal glomerular y desencadenando la proteinuria. Inicialmente se describió que dos tercios de los pacientes con GFS presentaban niveles de suPAR en suero aumentados en comparación con los pacientes con otras causas de síndrome nefrótico, y que los pacientes con GFS recurrente en el postransplante eran aquellos que presentaban unos niveles más elevados<sup>40</sup>. Posteriormente, múltiples estudios han detectado resultados heterogéneos en cuanto a los niveles de suPAR en los pacientes con GFS, en comparación con pacientes con otras causas de síndrome nefrótico y en controles sanos, por lo que se descarta su utilidad en el diagnóstico diferencial inicial del patrón de GFS en la práctica clínica diaria. Así mismo, el suPAR se ha visto que está influenciado por otros factores como son la edad, la tasa de filtración glomerular, la inflamación y la enfermedad cardiovascular<sup>41-45</sup>.

Paralelamente, extensos estudios epidemiológicos han identificado al suPAR como un factor de riesgo, independiente de daño orgánico subclínico, enfermedad cardiovascular, cáncer y diabetes<sup>46</sup>.

Nuestro grupo de estudio publicó, recientemente, la asociación entre niveles elevados de suPAR en pacientes con SNI secundario a NCM, GFS y NM con varias moléculas relacionadas con la activación endotelial, como son el factor de Von Willebrand, la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), la E-selectina y el syndecan-1 (sCD138)<sup>47</sup>. Se precisan más estudios para valorar el significado clínico y/o patogénico de esta asociación.

### Complejo CD40-CD40L

El complejo CD40-CD40L pertenece a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF) y se ha visto que juega un papel relevante en la inmunidad adaptativa con acción proinflamatoria<sup>48</sup>. Hay una fracción soluble del CD40L que se puede detectar en el suero (sCD40L). El CD40 se expresa principalmente en los linfocitos B, monocitos, macrófagos y células dendríticas, y el CD40L en los linfocitos T y plaquetas, pero también se ha detectado expresión de este en otras células, como las células en-

doteliales, de músculo liso, mesangiales, tubulares y, más recientemente, en podocitos<sup>49</sup>. El bloqueo del complejo CD40-CD40L tiene efecto protector de daño renal en modelos animales de enfermedad proteinúrica crónica<sup>50</sup>, y también podría tener un papel relevante en la prevención del rechazo del injerto en enfermos con GFS<sup>51</sup>. Los niveles de sCD40L se han detectado aumentados en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente y corticorresistente, y en especial en el subtipo histológico de GFS, en comparación con los controles sanos<sup>52</sup>. Todavía se desconoce qué papel juega este complejo en la patogenia del síndrome nefrótico.

### Activación del epitelio parietal

Las células epiteliales parietales (PEC), en condiciones normales, se encuentran situadas en el interior de la capsula de Bowman, formando una capa de células plana, en continuidad con las células epiteliales tubulares en el polo urinario, y con los podocitos en el polo vascular. Las PEC y los podocitos, durante la glomerulogénesis, se originan de un progenitor mesenquimal común, y posteriormente se diferencian en fenotipos distintos. Varios estudios han sugerido que las PEC juegan un papel importante en el proceso de repoblación de los podocitos<sup>53</sup>. Cuando las PEC se activan, cambian de morfología, formando un citoplasma más grande, un núcleo redondo, y migran desde la capsula de Bowman hasta el interior del glomérulo, donde sintetizan la matriz contribuyendo a la esclerosis mesangial<sup>54</sup>. Las PEC activadas son reconocidas por inmunohistoquímica con la expresión de marcadores *de novo* como el CD44 y el CD9<sup>55</sup>. Las PEC se han implicado en la patogenia de varias glomerulopatías, entre las que se encuentran la glomerulonefritis rápidamente progresiva y la GFS<sup>56</sup>. La activación de las PEC en el síndrome nefrótico idiopático parece ser exclusivo de las formas de GFS, por lo que puede ser una potencial herramienta para la diferenciación precoz de GFS de la NCM<sup>57</sup>, así como para la detección precoz de la recidiva de GFS en el injerto renal<sup>58</sup>.

### CLCF-1

La *cardiotropine-like cytokine* (CLCF-1) es una citoquina que forma parte de la familia de la IL-6 y es secretada a nivel circulatorio en forma de complejo con dos proteínas: *cytokine receptor-like factor-1* (CRLF1) o el receptor soluble alfa para el factor ciliar neurotrópico (sCNTF R $\alpha$ ). El sCNTF R $\alpha$  está implicado en actividades reguladoras a nivel neuronal, así como en otras células, como los adipocitos, células musculares, osteocitos o células retinianas<sup>59</sup>. A nivel renal, estudios *in vitro* demuestran la implicación de CLCF-1 y CRLF1 en la nefrogénesis<sup>60</sup>. En modelos experimentales, CLCF-1 aumenta la permeabilidad glomerular de la albúmina de la misma manera que el suero de pacientes con GFS recurrente y activa la vía de señalización de JAK2/STAT3. Por contra, el heterodímero CLCF1-CRLF1 bloquea el efecto de CLCF-1 y del suero de pacientes con GFS, adquiriendo de esta manera una función protectora<sup>61</sup>. Se precisan más trabajos que estudien la función de estas citoquinas y la implicación en la patogenia de la GFS.

## NEFROPATÍA MEMBRANOSA

### Receptor tipo M de fosfolipasa 2

La nefropatía membranosa es la forma primaria de síndrome nefrótico idiopático más frecuente en el adulto. Está causada por el depósito de inmunocomplejos en el espacio subepitelial entre la membrana basal y el podocito. El receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA2R) es el primer antígeno podocitario que se ha identificado en los enfermos con NM primaria. El PLA2R es una glicoproteína transmembrana tipo I que forma parte de la familia de las lectinas tipo C, similar al receptor de manosa<sup>62</sup>; se encarga de transmitir señales intracelulares después de la unión con varias fosfolipasas A solubles<sup>63</sup>. Se han identificado anticuerpos anti-PLA2R de tipo IgG4 que se consideran específicos de la NM primaria. Se han aislado estos anticuerpos en un 60-70 % de los pacientes con NM primaria y se ha visto que están relacionados con la actividad clínica de la enfermedad, siendo un buen marcador de respuesta al tratamiento en estos enfermos<sup>64, 73</sup>. El papel que juegan los anticuerpos anti-PLA2R en la patogenia de NM es aún desconocido.

### THSD7A

El *thrombospondin type-1 domain-containing 7A* (THSD7A) ha sido el segundo autoantígeno podocitario implicado recientemente en la NM primaria del adulto<sup>65</sup>. El THSD7A es la forma soluble de una N-glicoproteína asociada a membrana, que es expresada por el podocito. Modelos experimentales han demostrado que la infusión en ratas de anticuerpos anti-THSD7A procedentes de enfermos con NM da lugar a proteinuria y a la aparición de lesiones histomorfológicas características del patrón de NM<sup>66</sup>. La prevalencia de anticuerpos anti-THSD7A en pacientes con NM oscila entre 1-10 %, según los estudios, siendo mayor en aquellos pacientes anti-PLA2R negativos<sup>67</sup>. No se ha encontrado correlación entre los anticuerpos anti-THSD7A y el grado de proteinuria o la respuesta clínica al tratamiento<sup>68</sup>. Algún estudio ha vinculado la presencia de anti-THSD7A en NM con mayor riesgo de recurrencia en el postransplante<sup>66</sup>, así como mayor riesgo de desarrollo de cáncer<sup>68</sup>.

### NELL-1

Este es un nuevo antígeno identificado en un 16 % de pacientes con NM primaria negativos para PLA2R y THSD7A<sup>69</sup>. NELL-1 codifica para una proteína de 90 kDa, *neural epidermal growth factor-like 1*, que es conocida por estar altamente expresada en osteoblastos. A nivel renal, NELL-1 se encuentra principalmente en los túbulos y en menor proporción a nivel glomerular, y se expresa a nivel histopatológico con positividad para IgG1. La relación entre NELL-1 y el cáncer aún está pendiente por determinar<sup>69</sup>.

### Semaforina 3b

La semaforina 3 es una proteína de secreción con un dominio extracelular sema, PSI (dominio *plexin-sema-*

*phorin-integrin*), dominio Ig y un dominio básico. Forma parte de la familia de las semaforinas, un conjunto de 20 proteínas de señalización extracelular constituidas que se clasifican en 8 subclases<sup>70</sup>. Originariamente, las primeras semaforinas fueron identificadas como moléculas de guía del cono para el crecimiento axonal durante el desarrollo neuronal. La semaforina 3 y sus receptores se han detectado en células endoteliales, podocitos y células epiteliales tubulares. La variante SEMA3A se ha demostrado que regula las proteínas del diafragma de hendidura como la podocina e induce la apoptosis de los podocitos. Por el contrario, la función de la variante SEMA3B a nivel renal es desconocida<sup>71</sup>.

Recientemente, se ha objetivado la presencia de anticuerpos anti-SEMA3B en pacientes con NM negativos para anti-PLA2R, anti-THSD7A y anti-NELL-1, y de forma característica se ha visto que es más prevalente en los pacientes pediátricos, en especial de edad temprana: el 62 % fueron pacientes menores de 2 años<sup>72</sup>. A nivel histológico, los depósitos de SEMA3B se han hallado de forma uniforme en la región subepitelial de la membrana basal glomerular. El hallazgo de los anticuerpos anti-SEMA3B en edades tan tempranas de la población pediátrica, así como la presencia de parentesco familiar con NM en 3 pacientes, sugiere la posibilidad de una base genética de la enfermedad<sup>73</sup>.

Se precisan más estudios para confirmar si SEMA3B es un verdadero antígeno o simplemente un biomarcador de la NM asociada a SEMA3B.

## CONCLUSIONES

La búsqueda de biomarcadores que permitan la caracterización inicial del subtipo de patrón histopatológico en los pacientes con SNI sigue siendo un desafío.

Todos los potenciales biomarcadores analizados hasta el momento parecen tener un papel relevante en la predicción diagnóstica y pronóstica de algunos pacientes con SNI, pero se precisan más estudios que validen los resultados y permitan establecer qué tipo de biomarcadores son más específicos de cada enfermedad renal. La implicación de los sistemas inmune, inflamatorio y endotelial en la patogenia del SNI es cada vez más evidente, pero queda por definir el grado de implicación de cada sistema, estudiar si existe interrelación entre ellos y cuáles son los desencadenantes propiamente de cada subtipo de SNI.

La clave para poder avanzar en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con SNI es continuar con la investigación de la patogenia de la enfermedad.

La identificación en un futuro de biomarcadores en el SNI permitirá no solo diagnosticar a los pacientes de forma más precoz y menos invasiva, sino también estratificarlos mejor desde su inicio y poder ofrecerles tratamientos más personalizados en cada caso.

## Financiación

El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Bibliografía

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet* 2003; 362:629-39.
2. Hull R. P., Goldsmith R.J. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ*. 2008 May 24; 336(7654): 1185-1189.
3. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO Clinical Practice Guideline on glomerular diseases. Public review draft. June 2020.
4. Kaneko K. Pathogenesis in childhood idiopathic nephrotic syndrome: an update of patchwork. *Curr Pediatr Rev* 2009;5:56.
5. Takahashi S, Wada N, Murakami H, Funaki S, Inagaki T, Harada K, et al. Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:232-236.
6. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2000) 14:872-878.
7. Colucci M., Corpetti G., Emma F., Vivarelli M. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018. 33:573-584.
8. McCarthy ET, Sharma M, Savin V. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2115-2121.
9. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 22:496-502.
10. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child, *N Engl J Med*. 2001, 344:386-387.
11. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. et.al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 503- 512.
12. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube JF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: longterm outcome. *J Pediatr*. 2005;147:202-207.
13. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, Moeller MJ, Wetzels JF. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:768-776.
14. Alshami A, Roshang A, Cataplan M, Jobsis JJ, Kwok T, Polderman N et.al. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(10):1897-1905.
15. Stone H, Magella B, Bennet MR. The Search for biomarkers to aid in diagnosis, differentiation, and prognosis of childhood idiopathic nephritic syndrome. *Front Pediatr*. 2019; 7: 404.
16. Segarra A, Carnicer C, Arbós MA, Quiles MT, Agraz I, Ostos E. Biomarcadores en el síndrome nefrótico: algunos pasos más en el camino. *Nefrología* 2012; 32(5):558-72.
17. Bakker WW, Baller JF, Van Luijk WH. A kallikrein-like molecule and plasma vasoactivity in minimal change disease. Increased turnover in relapse versus remission. *Contrib Nephrol*.

- 1988;67:31-4.
18. Cheung PK, Klok PA, Baller JF, Bakker WW. Induction of experimental proteinuria in vivo following infusion of human plasma hemopexin. *Kidney International*, Vol. 57 2000: 1512-1520.
  19. Lennon, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L. et.al. Hemopexin Induces Nephric-Dependent Reorganization of the Actin Cytoskeleton in Podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov; 19(11): 2140-2149.
  20. Bakker WW, Van Dael C, Pierik LJ, Van Wijk J, Nauta J, Borghuis T. et.al. Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20: 1410-5.
  21. Haugen TH, Hanley JM, Heath EC: Haptoglobin: a novel mode of biosynthesis of a liver secretory glycoprotein. *J Biol Chem* 1981; 256:1055-1057.
  22. Wen Q, Huang LT, Luo N. et.al. Proteomic profiling identifies haptoglobin as a potential serum biomarker for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2012;36:105-113.
  23. Whittaker M.. Serum Haptoglobin in the nephrotic syndrome. *Am J Clin Pathol*. 1968;50(4):454-8.
  24. Roca N, Martinez C, Jatem E, Madrid A, Lopez M, Segarra A. Activation of the acute inflammatory phase response in idiopathic nephrotic syndrome: association with clinicopathological phenotypes and with response to corticosteroids. *Clinical Kidney Journal*, 2021, vol. 14, no. 4, 1207-1215.
  25. Reiser J, Von Gersdoff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L. et.al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 113:1390-1397(2004).
  26. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M. et.al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 20:260-266(2009).
  27. Cara-Fuentes G, Johnson RJ, Reiser J, Garin E. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance: response. *Pediatr Nephrol* 29:1467-1468 (2014).
  28. Ling C, Liu X, Shen Y, Chen Z, Fan J, Jiang Y. et.al. Urinary CD80 excretion is a predictor of good outcome in children with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*.(2018).
  29. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maignel D, Sageshima J, et al. . Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med*. (2013) 369:2416-23.
  30. Garin EH, Reiser J, Cara-Fuentes G, Wei C, Matar D, Wang H, et al. . Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. (2015) 30:469-77.
  31. Alachkar N, Carter-Monroe N, Reiser J. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med*. (2014) 1263-4.
  32. Benigni A, Gagliardini E, Remuzzi G. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med*. (2014) 1261-3.
  33. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999 Mar;10(3):529-37.
  34. Lai KW, Wei CL, Tan LK, Tan PH, Chiang G, Lee C. et.al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1476-1485.
  35. Maher, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin E. Idiopathic Nephrotic Syndrome and Atopy: Is There a Common Link? *Am J Kidney Dis*. 2009 November ; 54(5): 945-953.
  36. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K. Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur J Immunol* 25: 1497-1501, 1995.
  37. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R. et.al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* 1985, 135(5):3172-3177.
  38. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:958-65.
  39. Youssef D, Attia T, Amat A, E-Shal S, Abdulometry F. Multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: Impact on susceptibility and response to steroids. *Gene*. 2013;530:201-207.
  40. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J. et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952-60.
  41. Edsfedt A, Nitulescu M, Grufman H, Grönber C, Persson A, Nilsson M. et.al. Soluble Urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke*. 2012.vol 43:12.
  42. Kronbichler A, Saleem MA, Meijers B et al. Soluble urokinase receptors in focal segmental glomerulosclerosis: a review on the scientific point of view. *J Immunol Res*. 2016:1.
  43. Meijers B, Maas RJH, Sprangers B. et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2014;85:636-640.
  44. Spinale JM, Mariani LH, Kapoor S et al. A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease. *Kidney Int*. 2015;87:564-574.
  45. Maas RJH, Wetzels JFM, Deegens J. Serum suPAR concentrations in patients with focal segmental glomerulosclerosis with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2014;85:711.
  46. Sehestedt T, Lyngbæk S, Eugen-Olsen J, Jeppesen J, Andersen O, Hansen TW. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with sub-clinical organ damage and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2011; 216: 237-243.
  47. Roca N, Jatem E, Martin ML. et.al. Relationship between soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and serum biomarkers of endothelial activation in patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Kidney Journal*, 2020, 1-7.
  48. Hassan, G. S., Merhi, Y., & Mourad, W. CD40 Ligand: A neo-inflammatory molecule in vascular diseases. *Immunobiology*. 2012. 217(5), 521-532.
  49. Rigother, C., Daculsi, R., Lepreux, S., Auguste, P., Villeneuve, J., Dewitte, A., Ripoche, J. CD154 Induces Matrix Metalloproteinase-9 Secretion in Human Podocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2016, 117(12), 2737-2747.
  50. Kairaitis L., Wang Y., Zheng L, Tay YC, Wang Y, Harris D. Blockade of CD40-CD40 ligand protects against renal injury in chronic proteinuric renal disease. *Kidney International*, Vol. 64 (2003), pp. 1265-1272.
  51. Delville, M., Sigdel, T. K., Wei, C., Li, J., Hsieh, S.-C., Fornoni, A. Sarwal, M. M. (2014). A circulating antibody panel for pre-transplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med*. 2014 Oct 1; 6(256): 256ra136.
  52. Doublier S., Zennaro C. , Musante L. Spatola T, Candiano G, Bruschi M. et.al. Soluble CD40 ligand directly alters glomerular permeability and may act as a circulating permeability fac-

- tor in FSGS. *PLoS ONE* 12(11): e0188045.
53. Lim BJ, Yang JW, Do WS, Fogo AB. Pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *J Pathol Transl Med.* 2016; 50:405-410.
  54. Smeets B, Kuppe C, Sicking EM, Fuss A, Jirak P, Van Kuppelvelt TH. et.al. Parietal Epithelial Cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 22: 1262-1274, 2011.
  55. Pinto B, Araújo S, Alves E, Araújo E, Simoes AC, Veloso S. Is CD44 in glomerular parietal epithelial cells a pathological marker of renal function deterioration in primary focal segmental glomerulosclerosis? *Pediatr Nephrol.* 2017, Vol. 32, Issue 11, pp 2165-2169.
  56. Sicking EM, Fuss A, Uhlig S, Jirak P, Dijkman H, Wetzels J. et.al. Subtotal ablation of parietal epithelial cells induces crescent formation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 629-640.
  57. Smeets B, Stucker F, Wetzels J, Brocheriou I, Ronco P, Gröne HJ, D'agati V. et. al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from Minimal change disease. *Am J Pathol.* 2014,vol 184, No 12.
  58. Fatima H, Moeller MJ, Smeets B, Yang HC, D'agati VD, Alpers CE et.al. Parietal Epithelial Cell Activation Marker in Early Recurrence of FSGS in the Transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1852-1858, November 2012.
  59. Pasquin, S., Sharma, M., & Gauchat, J.-F. Ciliary neurotrophic factor (CNTF): New facets of an old molecule for treating neurodegenerative and metabolic syndrome pathologies. *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2015. 26(5), 507-515.
  60. Schmidt-Ott, K. M. Novel Regulators of Kidney Development from the Tips of the Ureteric Bud. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):1993-2002.
  61. Sharma, M., Zhou, J., Gauchat, J.-F., Sharma, R., McCarthy, E. T., Srivastava, T., & Savin, V. J. Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 inhibitors attenuate the effect of cardiotrophin-like cytokine factor 1 and human focal segmental glomerulosclerosis serum on glomerular filtration barrier. *Translational Research,* 2015, 166(4), 384-398.
  62. Beck LH, Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361:11-2.
  63. Zvaritch E, Lambeau G, Lazdunski M. Endocytic properties of the M-type 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. *J Biol Chem* 1996;271:250-7.
  64. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fehner K, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2526-32.
  65. Tomas NM, Beck LH, Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371:2277-2287.
  66. Tomas NM. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest* 2016 Jul 1;126(7):2519-32.
  67. Ren S, Wu C, Zhang Y, Wang AY, Li G, Wang L. et.al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail.* 2018; 40(1): 306-313.
  68. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindford S. et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;28:520-531.
  69. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97:163-174.
  70. Taylor L, Terman JR. Semaphorins and their signaling mechanisms. *Methods Mol Biol.* 2017;1493:1-25.
  71. Guan F, Villegas G, Teichman J, Mundel P, Tufro A. 1 Autocrine class 3 semaphorin system regulates slit diaphragm proteins and podocyte survival. *Kidney International.* Volume 69, Issue 9, 1 May 2006, Pages 1564-1569
  72. Sethi S, Debiec H, Madden B. et.al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney International* (2020) 98, 1253-1264.
  73. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.