

# suPAR y glomeruloesclerosis segmentaria y focal

(Ver artículos originales publicados en el número 1 de 2014 de la Revista Nefrología, en las páginas 46 y 53)

Manuel Praga

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital Universitario 12 de Octubre, i+12. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Nefrologia 2014;34(2):145-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12452

La comunidad nefrológica ha asistido en los últimos años a descubrimientos de gran trascendencia en las enfermedades renales y, dentro de ellas, en las glomerulonefritis. Buenos ejemplos son la identificación del mecanismo patogénico de más del 70 % de los casos de nefropatía membranosa (reconocimiento del receptor de la fosfolipasa A2 como antígeno podocitario contra el que se dirige la formación de anticuerpos específicos)<sup>1</sup> o el cada vez más amplio y preciso conocimiento de las mutaciones causantes de las formas genéticas de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF)<sup>2</sup>. Sin embargo, uno de los grandes temas pendientes de aclarar en este terreno es la identificación del factor circulante permeabilizador, causante del síndrome nefrótico en las GSF primarias o idiopáticas. A pesar del esfuerzo de muchos laboratorios en las últimas décadas, seguimos sin lograr la captura de este (o estos) intrigante agente patogénico.

Como es sabido, varios argumentos clínicos hacen sospechar muy fundadamente la existencia de tal factor permeabilizador: 1) la conocida posibilidad de reaparición de proteinuria masiva a las pocas horas o incluso minutos de realizar un trasplante renal en enfermos con GSF primaria<sup>3</sup>, 2) la desaparición de tal proteinuria cuando esos riñones con recurrencia de la proteinuria son trasplantados a un enfermo sin GSF<sup>4</sup>, 3) la inducción de proteinuria en ratas a las que se inyecta suero de pacientes con GSF primaria<sup>5</sup>, y 4) la eficacia de la plasmaféresis en casos de recurrencia de proteinuria en el riñón trasplantado<sup>6</sup>.

Diversos candidatos para ese misterioso y evasivo factor permeabilizante han sido planteados a lo largo del tiempo, pero

sin lograr una demostración clínica fehaciente. En 2011 se propuso un nuevo candidato: la forma soluble del receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa (*soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*) o suPAR<sup>7</sup>. En este estudio se mostraba que los pacientes con GSF recurrente en trasplante renal presentaban niveles de suPAR significativamente más elevados que aquellos con lesiones mínimas, controles sanos o GSF sin recurrencia. Tras la realización de plasmaféresis en los casos con recurrencia y en paralelo con la remisión del síndrome nefrótico, los niveles de suPAR mostraban un significativo descenso. Pero, además, los autores presentaban datos experimentales de gran interés, que mostraban como niveles elevados de suPAR activaban las  $\beta 3$  integrinas de los podocitos, causando una fusión pedicular difusa y la aparición de síndrome nefrótico completo. Animales *knock-out* para el gen codificador del receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa (*urokinase-type plasminogen activator receptor*, uPAR) presentaron una notable resistencia a la aparición de proteinuria mediada por liposacáridos y por puromicina, y la administración de un anticuerpo específico contra uPAR atenuaba marcadamente la gravedad del daño renal<sup>7</sup>. Por otra parte, el tamaño molecular del suPAR (20–50 kDa) es similar al que estudios realizados hace años atribuyeron al factor circulante responsable del síndrome nefrótico de la GSF. Estudios posteriores del mismo grupo que postuló el papel del suPAR como agente responsable de las GSF primarias mostraron que los niveles de suPAR estaban significativamente elevados en dos cohortes de pacientes con GSF<sup>8</sup>.

Estos trabajos concitaron una gran expectación, dado que presentaban datos sólidos que indicaban que el suPAR podía ser el factor permeabilizante de una mayoría de casos de GSF primaria y también porque mostraban posibles nuevas vías terapéuticas al bloquear dicho factor. Sin embargo, estudios posteriores han arrojado muchas dudas acerca del significado real del suPAR en la patogenia de la GSF.

---

## Correspondencia: Manuel Praga

Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital Universitario 12 de Octubre, i+12, Departamento de Medicina.  
Universidad Complutense. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.  
mpragat@senefro.org

## comentarios editoriales

La estructura del uPAR y su participación en numerosas funciones celulares son conocidas desde hace tiempo (revisado en Maas et al.<sup>9</sup>). uPAR existe en muy diversos tipos de superficies celulares, incluidas células endoteliales, mesangiales y podocitos. uPAR permanece unido a superficies celulares por medio de un anclaje compuesto por glycosyl-phosphatidylinositol. Diversas enzimas pueden liberar este anclaje, pasando el uPAR a la circulación en forma soluble (suPAR)<sup>10</sup>. suPAR tiene una conocida capacidad para activar vitronectina y diversos tipos de integrinas, particularmente  $\beta 3$  integrinas podocitarias. El hecho previamente conocido de que el suero de pacientes con GSF puede activar las  $\beta 3$  integrinas podocitarias, provocando fusión pedicular masiva, sugería la posibilidad de que suPAR jugara un papel en la patogénesis de la GSF. Sin embargo, otros diversos factores, como el factor de necrosis tumoral, pueden desempeñar acciones similares sobre las integrinas podocitarias y ejercen de hecho modificaciones profundas en la expresión celular de uPAR. Por otra parte, los niveles de suPAR han sido estudiados en muy diversas enfermedades y se ha observado que están característicamente elevados en sepsis, procesos tumorales, enfermedades hepáticas y arteriosclerosis generalizada. En sepsis y enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico, se ha advertido una relación entre niveles de suPAR y supervivencia o actividad de la enfermedad. Estos datos apuntan más bien a una cierta inespecificidad de los niveles de suPAR, muy ligados a procesos inflamatorios de diversa índole. Otro dato importante, que iría en contra del propuesto papel permeabilizante del suPAR, es que en las mencionadas condiciones patológicas asociadas a niveles muy elevados de suPAR no se comprobó la presencia de proteinuria significativa.

Por tanto, a pesar del atractivo de suPAR como posible factor permeabilizante, existen aún muchos aspectos por dilucidar antes de atribuirle el papel patogénico predominante que los trabajos iniciales sugirieron. Por otra parte, no disponemos de hipótesis racionales sobre los mecanismos o factores que pueden precipitar un aumento de niveles de suPAR en los pacientes con GSF.

A pesar de estas dudas, la determinación de los niveles de suPAR en pacientes con GSF podría ser teóricamente un biomarcador útil, tanto para el diagnóstico diferencial de GSF primaria con otras causas de síndrome nefrótico, como para evaluar la actividad de la enfermedad o el riesgo de recurrencia tras el trasplante renal. Segarra y colaboradores, en el anterior número de la revista, presentan dos trabajos muy interesantes en este sentido<sup>11,12</sup>. En uno de ellos<sup>11</sup> estudian los niveles de suPAR mediante un ELISA disponible comercialmente en 60 pacientes afectados de las tres entidades que con más frecuencia causan síndrome nefrótico completo: lesiones mínimas (27 pacientes), membranosa (24) y GSF (20). Los niveles de suPAR fueron significativamente más elevados en la GSF ( $3938 \pm 849$  pg/ml) comparados con los pacientes con lesiones mínimas ( $2668 \pm 625$  pg/ml,

$p < 0,001$ ), aunque no existieron diferencias entre GSF y nefropatía membranosa ( $3373 \pm 1073$  pg/ml). Los autores realizan un cuidadoso análisis del posible valor diferenciador de los niveles de suPAR y encuentran que valores superiores a 3531 pg/ml tendrían una alta especificidad (aunque baja sensibilidad) para diferenciar la GSF idiopática de las lesiones mínimas. Otro hallazgo interesante fue la significativa influencia que la función renal y la edad tienen sobre los niveles de suPAR (que aumentan con la edad y con la disminución de la función renal). No obstante, la especificidad estadística de la elevación de suPAR respecto a lesiones mínimas se obtuvo tras ajustar por edad y función renal.

Los resultados de este estudio sugieren que la determinación de suPAR podría ser una ayuda en aquellos pacientes en los que la biopsia renal ofrece dudas entre una GSF y unas lesiones mínimas (por ejemplo, enfermos con normalidad histológica, pero con corticorresistencia, o aquellos de edad avanzada con síndrome nefrótico en los que el hallazgo de glomérulos esclerosados puede ser atribuido a esclerosis inespecífica por edad o arteriosclerosis), una vez descartada la membranosa y otras patologías glomerulares. Hay que tener en cuenta, no obstante, que esas mismas dudas en la clasificación histológica de los pacientes con síndrome nefrótico son también un factor limitante en la fiabilidad de los resultados de este estudio, como los mismos autores señalan: pacientes que fueron catalogados como lesiones mínimas pueden tener en realidad una GSF en la que las lesiones no fueron detectadas por escasez de glomérulos, atribuyendo por tanto los valores de suPAR a entidades equivocadas. Además, como ilustran los casos de recidiva del síndrome nefrótico en pacientes con GSF trasplantados, los enfermos con GSF presentan un período de tiempo (cuya duración no ha sido concretada, aunque probablemente es muy variable) con proteinuria masiva y síndrome nefrótico completo en el que la biopsia muestra solamente los datos típicos de las lesiones mínimas: normalidad en microscopía óptica, inmunofluorescencia negativa y fusión pedicular en la microscopía electrónica. Solamente tras semanas o meses en esta situación comienzan a aparecer las típicas lesiones de glomeruloesclerosis. Aunque los resultados de este estudio coinciden parcialmente con los de otros previos<sup>7,8</sup>, sus resultados deben encuadrarse con los de otros trabajos críticos con la validez de la determinación de suPAR en los enfermos renales. Bock y colaboradores<sup>13</sup> encontraron en 110 niños que los niveles de suPAR fueron más altos en los casos con enfermedades renales no glomerulares que en la GSF, aunque no existían diferencias significativas. Tampoco encontraron diferencias con los controles sanos. En este estudio, la presencia de proteinuria se asoció con niveles más bajos de suPAR. Dada la disparidad de datos y la ausencia de valores específicamente más altos en la GSF idiopática, los autores concluyen que es improbable que el suPAR sea el factor causante de la GSF y que su determinación no tiene utilidad clínica. Otros autores también han expresado sus críticas a la utilidad de la medición de suPAR para el diagnóstico diferencial de los síndromes nefróticos<sup>9,14</sup>.

En el otro estudio, Segarra y colaboradores<sup>12</sup> analizan los valores de suPAR en dos cohortes de pacientes diagnosticados de GSF primaria (35 pacientes) o GSF secundaria (48). Como en el estudio anterior, los diagnósticos de GSF primaria o secundaria se basaron en criterios histológicos y clínicos. Los niveles de suPAR fueron significativamente más altos en las GSF primarias que en las secundarias. Los autores proponen, de acuerdo con sus datos, que valores superiores a 4000 pg/ml serían altamente específicos de GSF primaria. No obstante, cuando se analizaron los valores de los enfermos con GSF primaria en función de la presencia de síndrome nefrótico o de remisión de este, no se encontraron diferencias significativas ( $4088 \pm 1019$  frente a  $4079 \pm 1329$  pg/ml). Esta ausencia de correlación con la actividad clínica de la enfermedad arrojaría aún más dudas sobre el significado patogénico de la suPAR en la GSF primaria. Por otra parte, Huang y colaboradores<sup>15</sup>, han presentado datos acerca de los niveles de suPAR en pacientes con GSF primaria y secundaria. Aunque los niveles de suPAR fueron significativamente más elevados en GSF que en lesiones mínimas, membranosas y controles sanos, no existieron diferencias entre las formas primarias y secundarias de la enfermedad (media y rango intercuartil 2923, 2205-4360 pg/ml en las primarias y 2639, 1945-3166 pg/ml en las secundarias). Como en los estudios de Segarra, la función renal influía significativamente en los niveles de suPAR.

Para explicar las discordancias encontradas en los distintos estudios realizados, algunos autores han expresado serias

dudas acerca de que el test comercial disponible para medir suPAR ofrezca solvencia suficiente<sup>16</sup>. suPAR circula como diferentes fragmentos de diversos tamaños y no sabemos hoy en día cuál o cuáles de ellos son activos en el podocito.

En conclusión, es evidente que la vía de activación suPAR- $\beta$ 3 integrinas en el podocito es un terreno enormemente interesante para explorar la patogénesis de la GSF primaria o idiopática, pero aún estamos lejos de poder afirmar que el suPAR es el factor circulante proteinúrico responsable del síndrome nefrótico de estos enfermos. A pesar de que en la mayoría de los estudios se han encontrado niveles elevados de suPAR en la GSF, existe una notable superposición entre distintas entidades glomerulares y no se ha encontrado de forma reproducible una correlación entre suPAR y la actividad de la enfermedad. Niveles elevados de suPAR se detectan en numerosas enfermedades infecciosas e inflamatorias, sin que se desencadene proteinuria y, al contrario, en no pocos pacientes con diagnóstico claro de GSF primaria existen niveles circulantes normales e incluso bajos de suPAR. Todos estos datos ponen en cuestión el papel central patogénico de suPAR, pero también su posible utilidad como biomarcador diagnóstico. Los datos de Segarra y colaboradores son interesantes, al proponer límites precisos de posible utilidad diagnóstica: un nivel de suPAR  $> 3531$  pg/ml para diferenciar las GSF de las lesiones mínimas y  $> 4000$  pg/ml para distinguir las GSF primarias de las secundarias. Pero se necesitan más estudios, en cohortes mayores, para fijar conclusiones que puedan ser

## CONCEPTOS CLAVE

- Estudios experimentales han mostrado que suPAR, a través de activación de las  $\beta$ 3-integrinas podocitarias, produce fusión masiva de pedicelos y aparición de síndrome nefrótico. Estos datos, junto al hecho de que anticuerpos anti-uPAR ejerzan un claro efecto favorable, llevaron a proponer a suPAR como el posible factor circulante causante de las GSF primarias.
- Los pacientes con GSF presentan niveles de suPAR más elevados que aquellos con otras glomerulonefritis, aunque hay un considerable solapamiento y no todos los estudios son coincidentes. La edad y la reducción de la función renal incrementan los valores de suPAR.
- Los niveles de suPAR se encuentran elevados en diversas condiciones clínicas (sepsis, tumores, hepatopatías, lupus), lo que reduce su especificidad. Niveles muy elevados de suPAR en estas condiciones no se asocian a proteinuria, lo que pone en cuestión su papel patogénico como factor circulante proteinúrico.
- Niveles de suPAR por encima de 3531 pg/ml apoyarían el diagnóstico de GSF en contra de lesiones mínimas en casos con histologías dudosas. Y niveles superiores a 4000 pg/ml apoyarían el diagnóstico de glomeruloesclerosis primaria en contra de secundaria.
- Dada la falta de homogeneidad de los resultados clínicos obtenidos, se necesitan más estudios para poder recomendar la medición de los niveles de suPAR como un biomarcador útil en la práctica clínica.
- Asimismo, se precisan más estudios experimentales para establecer el papel de suPAR en la génesis de la GSF y en otros procesos glomerulares.

## comentarios editoriales

aplicadas a la práctica clínica en los enfermos con síndrome nefrótico.

En resumen, podríamos decir que la expectativa creada por los primeros estudios sobre suPAR se ha visto aminorada por los trabajos posteriores cuyos discordantes resultados hemos resumido. Pero no hay que olvidar que los posibles efectos beneficiosos del bloqueo de suPAR y/o  $\beta 3$  integrinas, que los modelos experimentales mostraron con claridad, deben seguir estudiándose de cara a una futura aplicación en el ser humano. En este sentido, como ejemplo de la trascendencia clínica que estas investigaciones pueden tener, se han publicado muy recientemente los resultados favorables del tratamiento con abatacept, un inhibidor de B7-1 (CD80), molécula coestimuladora de células T, en cinco pacientes con síndrome nefrótico por GSF<sup>16</sup>. Cuatro de los pacientes eran recurrencias en trasplante renal y el otro un caso de corticorresistencia en riñón nativo. Todos los pacientes presentaron remisión completa o parcial de la proteinuria. Una excreción urinaria elevada de CD80 se ha encontrado en pacientes con lesiones mínimas en comparación con GSF, mientras que los niveles séricos de suPAR fueron significativamente elevados en GSF en comparación con lesiones mínimas en el mismo estudio<sup>17</sup>. Todos estos datos, muchos de ellos aún inconexos e incluso contradictorios, apuntan no obstante a un próximo futuro con tratamientos más específicos y eficaces de la GSF primaria.

### Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;361:11-21.
2. D'Agati VD. Pathobiology of focal segmental glomerulosclerosis: new developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:243-50.
3. Chang JW, Pardo V, Sageshima J, Chen L, Tsai HL, Reiser J, et al. Podocyte foot process effacement in postreperfusion allograft biopsies correlates with early recurrence of proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 2012;93:1238-44.
4. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med* 2012;366:1648-9.
5. Le Berre L, Godfrin Y, Lafond-Puyet L, Perretto S, Le Carrer D, Bouhours JF, et al. Effect of plasma fractions from patients with focal and segmental glomerulosclerosis on rat proteinuria. *Kidney Int* 2000;58:2502-11.
6. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:7-14.
7. 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.
8. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:2051-9.
9. Maas RJH, Deegens JKJ, Wetzels JFM. Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure? *Pediatr Nephrol* 2013;28:1041-8.
10. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:932-43.
11. Segarra A, Jatem E, Quiles MT, Arbós MA, Ostos H, Valtierra N, et al. Valor diagnóstico de los niveles séricos del receptor soluble de la uroquinasa en adultos con síndrome nefrótico idiopático. *Nefrología* 2014;34(1):46-52.
12. Segarra A, Jatem E, Quiles MT, Arbós MA, Ostos H, Valtierra N, et al. Valor de los niveles séricos del receptor soluble de la uroquinasa en el diagnóstico diferencial entre glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática y secundaria. *Nefrología* 2014;34(1):53-61.
13. Bock ME, Price HE, Gallon L, Langman CB. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-center report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1304-11.
14. Maas RJ, Wetzels JF, Deegens JK. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. *Kidney Int* 2012; 8: 1043-1044.
15. Huang J, Lui G, Zhang YM, Cui Z, Wang F, Lui XJ, et al. Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013;84:366-72.
16. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2416-23.
17. Cara-Fuentes G, Wei C, Segarra A, Ishimoto T, Rivard C, Johnson RJ, et al. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatr Nephrol* 2013 Nov 22. [Epub ahead of print]