

L-FABP: wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe w chorobach nerek

Michał KOKOT

Jan DUŁAWA

Oddział Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych,
Górnośląskie Centrum Medyczne
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 7
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jan Duława

Słowa kluczowe:

- wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe
- ostre uszkodzenie nerek
- przewlekła choroba nerek

Key words:

- liver-type fatty acid-binding protein
- acute kidney injury
- chronic renal disease

Aktualnie poszukuje się bardziej precyzyjnych wskaźników czynności nerek niż rutynowo stosowane w tym celu stężenie kreatyniny w osoczu lub jej klirens. Jedną z badanych możliwości jest wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe (liver-type fatty acid-binding protein: L-FABP). Jest to białko o ciężarze cząsteczkowym ok. 15 kDa, biorące udział w metabolizmie kwasów tłuszczowych. W ostrym uszkodzeniu nerek jego wydalanie z moczem zwiększa się już po kilku godzinach od zadziałania czynnika uszkadzającego, a przyrosty osiągają znaczne wartości. W przewlekłej chorobie nerek może być wskaźnikiem prognostycznym postępu choroby. Istnieją dane wskazujące na udział L-FABP w mechanizmach ochronnych przeciwdziałających wystąpieniu ostrego uszkodzenia nerek. (NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 161-163)

L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein in kidney diseases

Nowadays one seeks for more precise indicators of renal function than routinely applied creatinine serum concentration or its estimated clearance. One of the proposed candidates is liver-type fatty acid-binding protein: L-FABP. This protein weights approximately 15 kDa and participates in free fatty acids metabolism. After the action of an injuring factor, the urinary excretion of L-FABP in acute kidney injury increases within a few hours. Its increases are considerable. In chronic renal disease L-FABP can be used as index of prognostic value. There are data indicating the involvement of L-FABP in mechanisms counteracting acute kidney injury. (NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 161-163)

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 161-163)

Wstęp

Tradycyjnym, prostym i tanim, używanym od wielu lat w powszechnej praktyce klinicznej wskaźnikiem czynności wydalniczej nerek jest stężenie kreatyniny w surowicy lub jej szacowany klirens. Wadą tego parametru jest stosunkowo duży rozrzut wyników w badaniach seryjnych wykonywanych u tej samej osoby, zależność od masy mięśniowej, brak istotnego zwiększenia stężenia we wczesnych fazach rozwoju przewlekłej choroby nerek, brak wartości prognostycznej, a w wypadku ostrej niewydolności nerek inercja czasowa w stosunku do faktycznych zjawisk patologicznych mających miejsce w tkance nerkowej, czy niewystarczająca czułość w wypadku ostrego uszkodzenia nerek niemanifestującego się ewidentnym spadkiem filtracji kłębuszkowej. Ponadto klirens kreatyniny jest wyłącznie miarą filtracji kłębuszkowej, a więc procesu zależnego również od tak zwanych zjawisk „przednerkowych” (np. od spadku ciśnienia systemowego) oraz „zanerkowych” (obstrukcji dróg moczowych). Wreszcie uszkodzenie nerek jest pojęciem znacznie szerszym, obejmującym procesy niezwiązane bezpośrednio z filtracją kłębuszkową, jak zmiany w czynności nabłonka kanalików nerkowych, tkanki śródmiąższowej, lub mi-

krokrążeniu wewnątrznerkowym. Dlatego konieczne staje się znalezienie nowych, bardziej czułych i swoistych wskaźników ostrego uszkodzenia czynności nerek, oraz mających wartość prognostyczną u chorych na przewlekłą chorobę nerek [10]. Aktualnie wśród wskaźników dotyczących rozwoju przewlekłej choroby nerek wymienia się m. in.: cząsteczkę uszkodzenia nerki 1-szą (*Kidney injury molecule-1*: KIM-1), lipokalinę związaną z żelatynazą neutrofilii (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*: NGAL), interleukinę-18 (*Interleukin-18*: IL-18), białka wiążące kwasy tłuszczowe (*Fatty-Acid Binding Proteins*: FABPs), apolipoproteinę A-IV (*Apolipoprotein A-IV*: apoA-IV) [9, 20]. Wśród wskaźników ostrego uszkodzenia nerek wymienia się: cystatynę C (CC), cząsteczkę uszkodzenia nerki 1-szą (*Kidney injury molecule-1*: KIM-1), lipokalinę związaną z żelatynazą neutrofilii (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*: NGAL), izofর্মę trzecią wymiennika sodowo-wodorowego (*Sodium/hydrogen exchanger isoform 3*: NHE3), interleukinę-18 (*Interleukin-18*: IL-18), N-acetylo-β-D-glukozaminidazę (*N-acetyl-β-glucosaminidase*: NAG), metaloproteinazę macierzy 9 (*matrix metalloproteinase 9*: MMP-9) [28], wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe (*Liver-type fatty*

Adres do korespondencji:

Oddział Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45-47
Tel.: (032) 25 23 593; Fax: (032) 25 23 593
e-mail: metabel@gcm.pl

acid-binding protein: L-FABP) [17,25] oraz ewentualnie β -podjednostkę mepryny A (Mepirin A β -subunit: MAB) [5].

Charakterystyka FABP

Kwasy tłuszczowe (FFA), które są ważnym substratem wielu szlaków metabolicznych w ustroju, mają charakter silnie hydrofobowy. Celem ułatwienia ich przemiany i transportu w środowisku hydrofilowym konieczne staje się przejściowe połączenie z innymi, bardziej hydrofilowymi cząsteczkami. Takimi cząsteczkami, obok albuminy i lipokaliny są białka wiążące kwasy tłuszczowe (*fatty acid-binding proteins*: FABPs). Grupa FABP jest członkiem nadrodziny białek wiążących lipidy (*lipid-binding proteins*: LBP) [24]. FABPs są białkami cytoplazmatycznymi lub związanymi z błoną komórkową o ciężarze cząsteczkowym ok. 15 kDa. Należą do grupy białek transportujących długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, oraz biorą udział w regulacji ekspresji genów kooperując z czynnikami transkrypcyjnymi np. z PPARs (*peroxisome proliferator activated receptors*) [23,24] Przenikają przez błonę komórkową drogą dyfuzji lub przy udziale translokazy o ciężarze molekularnym 43 kDa. Cząsteczki tego białka mają kształt skręconego cylindra otaczającego hydrofobowy rdzeń. Wewnętrzne ścianki cylindra są utworzone przez polarne oraz hydrofobowe aminokwasy, a wewnątrz jest wypełnione cząsteczkami wody. Ligand zajmuje jedynie 1/3 do 1/2 pojemności molekularnego cylindra. Wyróżnia się 9 typów FABP podzielonych na 3 grupy. Grupa 1-sza obejmuje typ wątrobowy i związany z jelitem krętym i jest odpowiedzialna za transport FFA, soli kwasów żółciowych, cholesterolu i hemu. Grupa 2-ga obejmuje typ sercowy, związany z adipocytami, mózgiem, mieliną, jądrem, naskórkowy i oprócz FFA może transportować dodatkowo retinoidy i eikozanoidy. Do 3-ciej grupy zalicza się typ jelitowy zdolny do transportu jedynie FFA. Z punktu widzenia nefrologa najbardziej interesujący jest typ sercowy (H-FABP) i wątrobowy (L-FABP). Typ sercowy występuje w sercu, mięśniach szkieletowych, mózgu, nerkach, gruczołach nadnerczowych, gruczołach piersiowych. Typ wątrobowy występuje w wątrobie, trzustce, nerkach, jelicie cienkim [2, 21, 22]. H-FABP i L-FABP różnią się miejscem występowania w tkance nerkowej: typ sercowy występuje w nabłonku cewki dalszej, typ wątrobowy w cewce bliższej [18].

Znaczenie FABP w nefrologii

Stężenie L-FABP w moczu jest czułym wskaźnikiem ostrego uszkodzenia nerki (*acute kidney injury*: AKI). Narasta ono szybko po zadziałaniu czynnika uszkodzającego nerki, wyprzedzając zwiększenie stężenia kreatyniny, jak również jest wskaźnikiem uszkodzeń subklinicznych, w których stężenie kreatyniny nie ulegają istotnym zmianom. Portilla udowodnił, że w AKI po operacjach kardiologicznych u dzieci wydalanie z moczem L-FABP wzrastało 94- i 45-krotnie odpowiednio w 4 i 12 godzin po zabiegu, znacznie wcześniej i w znacznie większym stopniu niż wzrosty stężenia kreatyniny w surowicy [19]. Nakamura wykazał, że w AKI spowodowanym podaniem radiologicznych środków cieniujących chorym ze

wskazaniami do planowej angiografii wieńcowej (stosowano niejonowy, niskosmolarny środek kontrastowy) występuje znamienny wzrost wydalania L-FABP po 1, 2 i 14 dobach od interwencji wieńcowej u osób, u których pojawiła się nefropatia kontrastowa definiowana jako wzrost stężenia kreatyniny między 2 a 5 dniem od momentu koronarografii o 0,5 mg% lub o 25% wartości wyjściowej. U osób, u których nie wystąpiło tak zdefiniowane AKI nie stwierdzono znamiennych wzrostów wydalania L-FABP. Jednocześnie należy podkreślić, że już wyjściowo wydalanie L-FABP było wyższe w grupie nefropatii kontrastowej niż w grupie bez niej [12]. Nieco inne były wyniki podobnych badań wykonanych przez *Bachórzewską-Gajewską* i wsp. Oznaczyli oni wydalanie w moczu L-FABP przed oraz po 2, 4, 12, 24 i 48 godzinach od przeszłokornej interwencji wieńcowej u chorych z niestabilną odmianą choroby. Autorzy ci wykazali znamienne wzrosty tego wskaźnika od 4 do 48 godziny po interwencji, mimo nieobecności znamiennego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy [1].

Udowodniono na modelu zwierzęcym, że L-FABP jest wskaźnikiem uszkodzenia nerki po stosowaniu cisplatyny. Ale co ważniejsze, wyniki badań sugerują, że L-FABP bierze udział w mechanizmach chroniących przed wystąpieniem AKI po cisplatinie. Wykazano, że lekiem przeciwdziałającym wystąpieniu nefropatii po cisplatinie jest bezafibrat. Działając ochronnie, spowodował on jednocześnie zmniejszone wydalanie z moczem L-FABP oraz zwiększone stężenie L-FABP mRNA w komórkach nabłonka kanalik bliższego nefronu [13,14].

Oznaczanie wydalania L-FABP z moczem może być pomocne podczas zabiegów związanych z przeszczepianiem nerki. Stwierdzono, że istnieje silnie znamienna korelacja wielkości tego wydalania ($r=0,939$; $p<0,0001$) z czasem niedokrwienia graftu a także odwrotna korelacja z wielkością okołokanalikowego włośniczkowego przepływu krwi ($r=0,933$; $p<0,001$) [27]. Wykazano także, że stężenie w surowicy H-FABP może być nie tylko czułym wskaźnikiem stopnia uszkodzenia nerki transplantowanej pobieranej od dawcy z zatrzymaną akcją serca, ale także wskaźnikiem prognostycznym czynności graftu [3, 4].

Badano stężenie L-FABP mRNA i B-FABP mRNA (typ mózgowy FABP) oraz ekspresję odnośnych protein w komórkach raka nerki. Okazało się, że w komórkach tych istnieje nadmierna ekspresja B-FABP przy jednocześnie obniżonej ekspresji L-FABP. Jednak nie stwierdzono korelacji między stopniem ekspresji a przeżyciem chorych. Przypuszcza się, że zmiany ekspresji FABP są wyrazem nieprawidłowego metabolizmu tłuszczów związanego z procesami onkogenezy. Zagadnieniem otwartym pozostaje kwestia ewentualnej użyteczności obu FABP jako markerów raka nerki [26].

Odrębnego omówienia wymaga rola FABP w przewlekłej chorobie nerek. *Hofstra* obserwowała przez średnio 75 miesięcy chorych z idiopatyczną nefropatią błoniastą. Oznaczano wydalanie z moczem L-FABP i H-FABP. Wydalanie obu substancji u chorych na nefropatię błoniastą było większe niż u osób zdrowych. Natężenie wydalania

korelowało z szybkością rozwoju przewlekłej choroby nerek. Wykazano także silną korelację między wielkością wydalania L-FABP i H-FABP ($r=0,881$; $p<0,01$), co sugeruje podobną intensywność procesu chorobowego w nabłonku kanalika bliższego i dalszego nefronu [6]. *Kamijo* w badaniach przeprowadzonych u chorych na przewlekłą chorobę nerek potwierdził, że u chorych z większym wydalaniem L-FABP następuje szybszy rozwój niewydolności nerek. Ponadto wydalanie L-FABP narasta również wraz z pogarszaniem się czynności nerki. Za punkt odcięcia różnicujący chorych z niskim i wysokim wydalaniem z moczem L-FABP uznano wielkość 17,4 mikrogramów/gram kreatyniny [7,8]. Okazało się także, że wielkość nerkowego wydalania L-FABP jest użytecznym, samodzielnym wskaźnikiem rozwoju nefropatii cukrzycowej [11,16].

Fizjologia i patofizjologia L-FABP

Według aktualnych koncepcji L-FABP odgrywa istotną fizjologiczną i patofizjologiczną rolę w nerkowym metabolizmie wolnych kwasów tłuszczowych w kanaliku bliższym nefronu. Wraz z albuminą ulegają przesączeniu przez błonę filtracyjną kłębuszka nerkowego do moczu pierwotnego związane z nią wolne kwasy tłuszczowe. Komórki nabłonka kanalika bliższego wchłaniają zwrotnie ponad 95% przesączonej albuminy, a wraz z nią FFA. We wnętrzu komórki kanalika nerkowego FFA ulegają procesowi β -oksydacji, stając się źródłem energii. L-FABP jest wewnątrzkomórkowym transporterem FFA do organeli komórkowych. W warunkach niedokrwienia/reperfuzyj następuje zwiększone uwalnianie nienasyconych kwasów tłuszczowych z błon komórkowych. Stają się one źródłem toksycznych aldehydów oraz lipidopochodnych rodników nadtlennokowych. Te zaś prowadzą do dalszych uszkodzeń komórki poprzez procesy peroksydacji lipidów. W tej sytuacji L-FABP działa ochronnie poprzez wiązanie aldehydów i nienasyconych kwasów tłuszczowych i ich eliminację do światła kanalika nerkowego [15,27].

Podsumowanie

L-FABP i H-FABP są nowoczesnymi wskaźnikami czynności nerek. Do chwili obecnej w badaniach koncentrowano się głównie na oznaczeniu L-FABP. Jego nerkowe wydalanie z moczem zwiększa się bardzo szybko po zadziałaniu czynnika uszkodzającego w przebiegu AKI. Jest wskaźnikiem o wiele bardziej czułym niż stężenie kreatyniny w surowicy. Wyniki badań sugerują, że wielkość jego wydalania z moczem może mieć wartość prognostyczną w przewlekłej chorobie nerek. Nie jest wykluczone, że L-FABP bierze udział w mechanizmach naprawczych po zadziałaniu na tkankę nerkową czynnika uszkodzającego. Jednocześnie oznaczanie wydalania z moczem L-FABP i H-FABP daje możliwość różnicowej oceny wielkości uszkodzenia kanalika bliższego i dalszego.

Piśmiennictwo

1. *Bachórzewska-Gajewska H., Poniatowski B., Dobrzycki S.*: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients

- with normal serum creatinine. *Adv. Med. Sci.* 2009, 54, 221.
2. **Chmurzyńska A.**: The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J. Appl. Genet.* 2006, 47, 39.
 3. **Gok M.A., Pelsers M.M., Glatz J.F. et al.**: Comparison of perfusate activities of glutathione S-transferase, alanine aminopeptidase and fatty acid-binding protein in the assessment of non heart-beating donor kidneys. *Ann. Clin. Biochem.* 2003, 40, 252.
 4. **Gok M.A., Pelsers M.M., Glatz J.F. et al.**: Do tissue damage markers used to assess machine perfused NHBD kidneys predict long-term renal function post-transplantant? *Clin. Chim. Acta* 2003, 338, 33.
 5. **Herzog C., Seth R., Shah S.V., Kaushal G.P.**: Role of meprin A in renal epithelial cell injury. *Kidney Int.* 2007, 71, 1009.
 6. **Hofstra J.M., Deegens J.K.J., Steenbergen E.J., Wetzels J.F.M.**: Urinary excretion of fatty acid-binding proteins in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 3160.
 7. **Kamijo A., Sugaya T., Hikawa A. et al.**: Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial. *J. Lab. Clin. Med.* 2005, 145, 125.
 8. **Kamijo A., Sugaya T., Hikawa A. et al.**: Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Mol. Cell. Biochem.* 2006, 284, 175.
 9. **Kronenberg F.**: Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009, 5, 677.
 10. **Mehta R.L., Kellum J.A., Levin A.**: From Acute renal Failure to Acute Kidney Injury: What's Changed? *NephSAP* 2007, 6, 281.
 11. **Nakamura T., Sugaya T., Kawagoe Y. et al.**: Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005, 28, 2728.
 12. **Nakamura T., Sugaya T., Node K. et al.**: Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47, 439.
 13. **Negishi K., Noiri E., Maeda R. et al.**: Renal L-type fatty acid-binding protein mediates the bezafibrat reduction of cisplatin-induced acute renal injury. *Kidney Int.* 2008, 73, 1374.
 14. **Negishi K., Noiri E., Sugaya T. et al.**: A role of liver fatty acid-binding protein in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 2007, 72, 348.
 15. **Noiri E., Nakao A., Uchida K. et al.**: Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001, 281, F948.
 16. **Noiri E., Tsukahara H.**: Parameters for measurement of oxidative stress in diabetes mellitus: Applicability of enzyme-linked immunosorbent assay for clinical evaluation. *J. Investig. Med.* 2005, 53, 167.
 17. **Pelsers M.M.**: Fatty acid-binding protein as marker for renal injury. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2008, 241, 73.
 18. **Pelsers M.M.**: Fatty acid-binding protein as marker for renal injury. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2008, 68, 73.
 19. **Portilla D., Dent C., Sugaya T. et al.**: Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008, 73, 465.
 20. **Rosner M.H.**: Urinary biomarkers for the detection of renal injury. *Adv. Clin. Chem.* 2009, 49, 73.
 21. **Storch J., Corsico B.**: The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu. Rev. Nutr.* 2008, 28, 73.
 22. **Storch J., Mcdermott L.**: Structural and functional analysis of fatty acid-binding protein. *J. Lipid. Res.* 2009, 50, Suppl. S126.
 23. **Storch J., Thumser A.E.**: The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1486, 28.
 24. **Tan N.S., Shaw N.S., Vinckenbosch N. et al.**: Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol. Cell Biol.* 2002, 22, 5114.
 25. **Thurman J.M., Parikh C.R.**: Peeking into the black box: New biomarkers for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008, 73, 379.
 26. **Tölle A., Jung M., Lein M. et al.**: Brain-type and liver-type fatty acid-binding proteins: new markers for renal cancer? *BMC Cancer*, 2009, 9, 248.
 27. **Yamamoto T., Noiri E., Ono Y. et al.**: Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 2894.
 28. **Zhou H., Hewitt S.M., Yuen P.S., Star R.A.**: Acute kidney injury biomarkers: Needs, present status, and future promise. *NephSAP* 2006, 5, 63.