مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۶، شهریور ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

نقش بیومارکر ادراری CD80 در سندرم نفروتیک کودکان

نکیسا هومن: فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) hooman.n@iums.ac.ir

پریسا هنرپیشه: فلوشیپ نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

حسن اتوکش: فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

رزیتا حسینی شمس آبادی: فوق تخصص نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: با وجودی که در بعضی موارد سندرم نفروتیک کودکان و اکثر موارد سندرم نفروتیک بالغین برای رسیدن به یک تشخیص قابل اعتماد و تعیین پروگنوز و انتخاب مناسب‌ترین درمان، بیوپسی کلیه ضروری است اما بدون شک یکی از چالش‌های پیش رو که نفرولوژیست‌ها با آن مواجهند تعیین مارکرهای بیولوژیکی است که با مکانیسم‌های بیماری‌زا یا الگوهای هیستوپاتولوژیک تعریف شده مرتبط هستند و به ما امکان تشخیص غیرتهاجمی علت سندرم نفروتیک و یا تعیین زیرگروه‌های پروگنوستیک در هر نوع و درنتیجه پیش‌بینی پاسخ به درمان و یا عود را می‌دهد. پیشرفت‌های مداوم در درک ما از پاتوژنز سندرم نفروتیک همراه با پیشرفت و استاندارد سازی تکنیک‌های پروتئومیک خون و ادرار، شناسایی تعداد فزاینده مولکول‌هایی را که می‌توانند برای اهداف فوق الذکر مفید باشند تسهیل کرده است. با این حال اطلاعات مربوط به بسیاری از مولکول‌های کاندید شناسایی شده تاکنون، به ویژه آنهایی که از تکنیک‌های پروتئومیک استفاده می‌کنند، هنوز بسیار مقدماتی است و نیازمند مطالعات بیشتری است. در این بررسی، ما به بررسی شواهد بالینی و تجربی به دست آمده در مطالعات مختلف در مورد یکی از مهم‌ترین این مولکول‌ها به نام CD80 پرداخته‌ایم.

روش کار: در این مقاله مروری به بررسی مطالعات مختلف انجام شده در مورد نقش مولکول CD80 در پاتوژنز و پروگنوز سندرم نفروتیک کودکان که از سال ۲۰۰۲ تا سال ۲۰۲۰ انجام شده بود، پرداخته شده است. مقالات در ماشین‌های جستجوی Cochrane، scholar Google و PubMed و به زبان انگلیسی منتشر شده بود. مقالات مروری و گزارش‌های موردی از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها: CD80 در پاتوژنز سندرم نفروتیک و افزایش نفوذپذیری گلومرول و دیافراگم شکافدار به پروتئین نقش دارد و اکثر مطالعات از نقش آن به عنوان یک فاکتور افزایش نفوذپذیری در سندرم نفروتیک Minimal change حمایت می‌کند که در مرحله فعال بیماری مقدار آن در ادرار و در پدوسیت‌ها افزایش می‌یابد و اندازه‌گیری سطح ادراری آن می‌تواند برای افتراق MCD از سایر انواع سندرم نفروتیک به کار رود. همچنین افزایش سطح CD80 با پاسخ‌دهی به استروئید و پروگنوز بهتر بیماران همراه می‌باشد.

نتیجه‌گیری: مولکول CD80 می‌تواند به عنوان یک مارکر پروگنوستیک غیرتهاجمی و نیز یه عنوان بیومارکری جهت افتراق بیماران MCD از non-MCD در سندرم نفروتیک مورد استفاده قرار گیرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

سندرم نفروتیک،

CD80،

فاکتورهای نفوذپذیری

گلومرولی،

MCD

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۲۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۶/۲۰

شیوه استناد به این مقاله:

Hooman N, Honarpisheh P, Otukesh H, Hoseini Shamsabadi R. Role of urinary CD80 biomarker in pediatric nephrotic syndrome. Razi J Med Sci. 2021;28(6):108-115.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(6):108-115. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Role of urinary CD80 biomarker in pediatric nephrotic syndrome

Nakysa Hooman: MD, Pediatric Nephrologist, Iran university of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author)
hooman.n@iums.ac.ir
Parisa Honarpisheh: MD, Fellowship of pediatric Nephrology,Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Hasan Otukesh: MD, Pediatric Nephrologist, Iran university of Medical Sciences, Tehran, Iran
Rozita Hoseini Shamsabadi: MD, Pediatric Nephrologist, Iran university of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is one of the most common kidney diseases in children.INS is classically defined by severe protein excretion (≥40 mg/m2/h or 1000 mg/m2/24h) that subsequently results in hypoalbuminemia (<25 g/L), hyperlipidemia and edema.Two histological subtypes of INS in children, are minimal change disease (MCD) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS).

Approximately 80–90% of children with INS achieve remission after four weeks of daily prednisone therapy at a dose of 60 mg/m2 per day and therefore, given the diagnosis of steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS). When biopsied, these patients are more likely to have MCD. Patients with SSNS tend to have an excellent overall prognosis, with <5% progressing to chronic kidney disease (CKD). The remaining 10–20% of patients have primary steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS), are more likely to have FSGS on biopsy, and have up to a 50% risk of developing end stage renal disease (ESRD) within 5 years of diagnosis. Therefore response to corticosteroids correlate with the prognosis of the disease. Patients with nephrotic syndrome experience remission and relapse course. Remission is defined proteinuria <4 mg/m2/h or urinary protein/creatinine (mg/mg) ratio of <0.2 for children above age of 2 years or ratio less than 0.5 for children under the age of 2 years. Relapse is defined proteinuria ≥ 40 mg/m2/h or > 50mg/kg/day or urinary protein/creatinine (mg/mg) ratio of ≥2.0 after having been remission.

In some cases of this disease specially steroid-resistant cases, to achieve a reliable diagnosis and determine the prognosis and select the most appropriate treatment, kidney biopsy is necessary. But this method is invasive and on the other hand, because the biopsy obtains only a small portion of the kidney that in some cases it may not accurately portray the disease if the affected portion of the kidney is not sampled. In other cases, the disease may be so far advanced that diagnostic features are obscured.

Given that one of the major challenges that modern nephrology should face is the identification of biomarkers that are associated with the above. Advancements in the understanding of the pathogenesis of nephrotic syndrome have facilitated the identification of a growing numbers of molecules that might be useful for these objectives.

Urine sample for evaluating urinary proteomes seem to be a valuable tool for biomarker discovery and can be collected easily and non-invasively.

Some of urinary biomarkers that have been found after podocyte damage include: proteins (podocalyxin, nephrin, podocin, CR1, CD80, synaptopodin, GLEPP-1, mindin, alpha 3 integrin, CD59, and Wilms tumor protein1-WT1), podocyte specific messenger ribonucleic acid (mRNA) (nephrin, podocin, synaptopodin, podocalyxin, CD2-associated protein-CD2AP, ACTN4-encodes for α-actinin 4, PTPRO-encodes for GLEPP-1, WT1, and B7-1-encodes for CD80), an exosomal transcription factor (WT1),

Keywords
Nephrotic syndrome,
CD80,
Glomerular permeability factors,
MCD

Received: 11/06/2021
Published: 11/09/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

and podocalyxin positive granular structures (PPGS). These biomarkers may be used to identify specific histopathological types of nephrotic syndrome, as well as patients' response to steroids and steroid-resistant or dependent cases.
One of these biomarkers is the CD80 molecule, which is a circulating molecule in nephrotic syndrome and can be found in kidney tissue or excreted in the urine. Viral Infections, Bacterial infections, Allergens and T-cell cytokines such as interleukin-13 directly stimulate the podocytes and increase CD80 expression on them which eventually cause podocyte injury.
By immunofluorescence studies and CD80 staining in glomerulus of patients with INS or measuring urinary level of CD80, it is possible to diagnose a specific type of nephrotic syndrome. In this article we reviewed different studies have been conducted on the role of CD80 in nephrotic syndrome.
Methods: In this study more than 70 articles were reviewed. Papers on nephrotic syndrome of childhood, application of urinary biomarkers in determining the specific histopathological type of INS and prognosis of the patients as well as CD80:CD28 costimulatory pathway have been reviewed. Articles on congenital/infantile nephrotic syndrome, review articles and case reports as well as secondary cases of INS were excluded. The selected articles were from 2002 to 2020.This review has been done by searching in Cochrane, Scholar Google, web of science and PubMed search engines.
Results: CD80 is normally expressed on antigen-presenting cells (APC) or natural killer cells. It functions as a ligand for CD28 and CTLA4 and depending on which ligand it binds to, can regulate immune responses, positively or negatively. CD28 and CTLA4 have opposing effects on T cell stimulation. Activating of CD80-CTLA4 pathway results in down- regulation of the responding T cells. But binding CD80-CD28 on T-cells is an important step for T-cell activation. Recent studies have indicated that podocyte cells in certain circumstances can acquire the phenotype of APC and can be induced to express the CD80 (B7.1) molecule. It has been shown that the expression of CD80 in podocytes is associated with the reorganization of actin molecules in them and can increase their permeability to protein resulting proteinuria.
Indeed one of the hypotheses in pathogenesis of MCD is two-hit theory. The initial hit is the induction of CD80 on the podocyte, resulting in actin disruption and increased glomerular permeability and the second hit is sustained podocyte injury due to T cell dysfunction or impaired autoregulation in these patients.Most studies support the role of CD80 as a permeability factor in minimal change nephrotic syndrome (MCD), that was significantly elevated in the active phase of MCD but remained to be normal in the active and remission phases of other types of nephrotic syndrome and in the remission phase of MCD. A recent study has reported that high urinary CD80 excretion might be a biomarker for steroid responsiveness and a predictor for good prognosis in INS.
Conclusion: CD80 molecule can be used as a valuable and non-invasive biomarker to differentiate MCD-relapse from MCD-remission and other glomerulopathies and also predicts steroid responsiveness and good prognosis in patients with nephrotic syndrome and may facilitate discovering of high-risk patients at an early stage and may lead to better treatment selection. Novel therapeutic agents such as Abatacept and Belatacept which are selective T-cell costimulation blocker and directe against CD80, may assist in the stabilization and reconstruction of podocytes in MCD.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Hooman N, Honarpisheh P, Otukesh H, Hoseini Shamsabadi R. Role of urinary CD80 biomarker in pediatric nephrotic syndrome. Razi J Med Sci. 2021;28(6):108-x.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

مقدمه

سندرم نفروتیک توصیف بالینی از یک مجموعه از یافته‌ها است که می‌تواند توسط تعداد زیادی از اختلالات اولیه و ثانویه ایجاد شود. مطالعه بین المللی بیماری کلیه در کودکان (ISKDC) سندرم نفروتیک را به صورت پروتئینوری شدید (بیش از ۴۰ میلی‌گرم در مترمربع در ساعت یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در متر مربع در ۲۴ ساعت) تعریف کرد که منجر به هیپوآلبومینمی (آلبومین کمتر از ۲/۵ گرم در دسی لیتر)، ادم و هیپرلیپیدمی می‌شود (۱).

میزان بروز سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در کودکان، برابر با ۷-۲ در هر صدهزار کودک در سال می‌باشد که البته این آمار بر اساس نژاد و منطقه جغرافیایی متفاوت می باشند (۲). در یک تقسیم بندی سندرم نفروتیک به انواع اولیه و ثانویه تقسیم بندی می‌شود. اکثر مبتلایان به سندرم نفروتیک به فرم اولیه یا ایدیوپاتیک آن مبتلا هستند. سندرم نفروتیک اولیه خود به انواع مختلفی تقسیم بندی می‌شود که شامل بیماری با حداقل تغییرات (MCD) minimal change disease، گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS)، گلومرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو (MPGN)، نفروپاتی مامبرانو (MN) و پرولیفراسیون مزانژیال منتشر می باشند. این اتیولوژی ها توزیع سنی متفاوتی دارند. سندرم نفروتیک همچنین می‌تواند یک آسیب ثانویه به بیماری‌های سیستمیک مانند لوپوس اریتماتو، هنوخ شوئن لاین پورپورا، بدخیمی هایی مانند لوکمی و لنفوم و عفونت هایی مانند هپاتیت، مالاریا و HIV باشد (۳).

سندرم نفروتیک بر اساس پاسخ‌دهی به استرویید به دو دسته حساس به استرویید (پاسخ دهنده به استرویید) و مقاوم به استرویید تقسیم می‌شود. بیماران steroid responsive به دنبال درمان با پردنیزون ۶۰ میلی‌گرم پر مترمربع به مدت ۴ هفته به remission کامل دست می یابند. منظور از remission پروتئینوری کمتر از ۴ میلی‌گرم در ساعت به ازای مترمربع یا به میزان ۰ - trace در نوار ادراری برای سه روز متوالی می‌باشد. مقاوم به استروئید (Resistant steroid) به معنی عدم دستیابی به Remission به دنبال استروئیدتراپی می‌باشد (۳).

پاسخ‌دهی به گلوکوکورتیکوئید در ۷۷/۶٪ تا ۹۰٪ بیماران در طی درمان اولیه (سندرم نفروتیک حساس به استروئید، SSNS) رخ می‌دهد و ۱۰٪ تا ۲۲/۴٪ باقیمانده بیماران نسبت به استروئیدها مقاوم هستند (سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید، SRNS) (۴). در کل Outcome طولانی مدت کلیوی در بیماران پاسخ‌دهنده به استروئید عالی است و مقاومت به استرویید تعیین کننده مهمی برای ایجاد بیماری مزمن کلیه یانارسایی کلیه در آینده می‌باشد.

علت سندرم نفروتیک ناشناخته است اما تصور می‌شود که پاتوژنز آن شامل اختلال تنظیم سیستم ایمنی، عوامل موجود در گردش خون سیستمیک یا ناهنجاری‌های ساختاری ارثی باشد (۲). شایعترین مکانیسم در همه بیماری‌های کلیوی که باعث سندرم نفروتیک می‌شود از دست رفتن selectivity سد فیلتراسیون گلومرولی است که اجازه جریان پروتئین ها به فضای ادراری را می‌دهد (۵). مکانیسم مطرح دیگر در سندرم نفروتیک دیسفانکشن سلول‌های T می‌باشد که این سلول‌ها سیتوکین‌های مختلف را آزاد کرده که روی گلومرول‌ها و دیافراگم شکافدار اثر کرده و سبب افزایش نفوذپذیری به پروتئین های پلاسما و پروتئینوری شدید می‌شود. الگوی غالب عدم تعادل بین سیتوکین های سلول‌های T helper1 (Th1) و T helper2 (Th2) می‌باشد (۶).

سندرم نفروتیک MCD و FSGS یافته های بافت شناسی بسیاری را به اشتراک می گذارند. آسیب پدوسیت و فیوژن زواید پایی، با یا بدون هیپرتروفی و هیپرپلازی پدوسیتی یافته ای رایج در هر دو بیماری است. تشخیص افتراقی معمولاً دشوار است، زیرا ضایعات اسکلروتیک در FSGS ماهیتاً کانونی هستند و به راحتی در یک بیوپسی از دست می روند (۷).

هنگامی که یافته های بیوپسی کافی نیست و نتیجه و پاسخ به درمان را پیش‌بینی نمی‌کند، یک بیومارکر در این موارد ممکن است کمک‌کننده باشد. سیتوکین ها، کموکین ها، فاکتورهای رشد توسط سلول‌های مقیم گلومرولیبا سلول‌های انفیلتراتیو تولید می شوند و بازیگران اصلی در پاتوژنز و پیشرفت تغییرات بافتی هستند (۸).

ازجمله عوامل نفوذپذیری در گردش که در ایجاد پروتئینوری در MCD و FSGS مطرح می‌باشد، می‌توان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

به VPF (فاکتور نفوذپذیری عروقی)، اینترلوکین ۱۳(IL-13)، CD80، آنتی‌بادی ضد CD40، آنژیوپویتین مانند ((angptl-4، CLCF-1 در گردش (عضو خانواده IL-6)، hemopexin و گیرنده فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع اوروکیناز محلول (suPAR) اشاره کرد (۹-۱۴). به عنوان مثال Wei و همکاران افزایش قابل توجه غلظت سرمی suPAR را در بیماران با FSGS اولیه نشان دادند که در بیماران MCD افزایش قابل توجهی نداشت (۱۵) و یا مشخص شده هپاراناز نقش مهمی در چندین بیماری پروتئینوریک ایفا می‌کند. اختلال در بیان هپاراناز در ادرار و گلومرول بیماران پروتئینوریک با MCD، FSGS، مامبرانو نفروپاتی و نفروپاتی دیابتی نشان داده شده است (۱۶-۲۰).

مرور مقالات

در اینجا به بررسی یکی از این عوامل نفوذپذیری به نام CD80 (B7-1) در پاتوژنز سندرم نفروتیک و مرور مقالات مرتبط با آن می‌پردازیم. CD80 یک پروتئین ترانس ماممبران است که روی سطح سلول‌های B و سایر سلول‌های پرزانته کننده آنتی‌ژن بیان می‌شود. پس از تحریک منجر به فعال شدن سلول‌های T از طریق مولکول CD28 و یا غیرفعال شدن سلول‌های T از طریق CTLA4 (پروتئین ۴ مرتبط با لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک) می‌شود. در پدوسیت‌ها فعال شدن آن باعث سازمان‌دهی مجدد سیتواسکلت اکتین، افاسمان زواید پایی و نهایتاً پروتئینوری می‌شود (۲۱،۲۲). فرضیه "دو ضربه" پیشنهاد می‌کند که بیان CD80 بر روی پدوسیت‌ها و مهار غیرموثر CD80 پدوسیتی به دلیل دیسفانکشن سلول‌های Treg یا اختلال در اتورگولاسیون پدوسیت منجر به سندرم نفروتیک می‌شود (۲۳).

در مطالعه‌ای که توسط Grain و همکاران انجام شد سطح ادراری CD80 در بیماران (n=۱۹) MCD طی عود در مقایسه با بیماران در بهبودی (n=۲۴) به‌طور قابل توجهی بالا بود (۲۴). همین گروه نشان دادند که غلظت CD80 در ادرار بیماران MCD در عود (n=۱۷) در مقایسه با بیماران MCD در بهبودی یا بیماران FSGS (n=۲۲) افزایش می‌یابد. منحنی ROC برای مقایسه سطح CD80 در MCD-relapse در مقابل FSGS و نیز مقایسه MCD-relapse با MCD-remission استفاده شد و AUC به ترتیب ۰.۹۹ و ۱ بود. مؤلفان نتیجه گرفتند که CD80 بایدیک مارکر ارزشمند برای افتراق MCD از FSGS باشد (۲۵). Grain و همکاران همچنین با رنگ‌آمیزی ایمنی نمونه‌های بیوپسی بیان CD80 را در گلومرول‌های (و نه در توبول‌ها) بیماران MCD در مرحله عود (و نه در FSGSیا MCD در فاز بهبودی) نشان دادند. این داده‌ها شواهدی را نشان می‌دهد که CD80 ادرار از سلول‌های پدوسیتی منشأ می‌گیرد، اگرچه به‌طورقطع منشأ لوله‌ای را حذف نمی‌کنند (۲۵). این نتایج در سایر جمعیت‌های MCD تائید شد (۲۶). مطالعه Ling و همکاران در سال ۲۰۱۵ این نتایج را تایید کرد و آن‌ها نشان دادند که سطح CD80 ادرار در بیماران با MCD فعال در مقایسه با بیماران با MCD در فاز بهبودی و بیماران FSGS و سایر گلومرولوپاتی‌ها و گروه کنترل سالم بالاتر است. آن‌ها از منحنی ROC برای ارزیابی توانایی CD80 جهت تمایز MCD (n=۳۷) از FSGS (n=۲۷) استفاده کردند و یک AUC:0.925 با حساسیت ۸۱٪ و اختصاصیت ۹۴٪ را یافتند (۲۷). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۰ در آمریکا انجام شد توانایی urinary CD80 برای تمایز MCD از سایر بیماری‌های نفروتیک (FSGS, MN, IgA) دارای AUC: 0.74 و از FSGS اولیه دارای AUC: 0.69 بود (۲۸) که البته قدرت تمایزدهندگی آن کمتر از ling و همکاران بود (۲۸). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ در مصر انجام شد سطح ادراری CD80 در بیماران MCD به‌طور قابل توجهی بالاتر از بیماران FSGS و سایر گلومرولوپاتی‌ها و گروه کنترل بود ولی هیچ تفاوت قابل توجهی بین گروه‌های غیر MCD وجود نداشت. همچنین تفاوت قابل توجهی بین بیماران MCD-relapse و بیماران MCD-remission وجود نداشت. غلظت ادراری ۱/۵نانوگرم در میلی‌گرم کراتینین بعنوان cutoff برای CD80 مطرح شد که با حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۸۶٪ بیماران MCD را تشخیص می‌دهد (۲۹). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ توسط Bertelli و همکاران انجام شد مطرح شد که پاتوژنز MCD مولتی فاکتوریال است و MCD در واقع یک مقوله بالینی-پاتولوژیک-ژنتیک است و عوامل بسیاری در ایجاد آن دخیل هستند که یکی از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

آن‌ها مولکول CD80 می‌باشد (۳۰).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ توسط Liao و همکاران انجام شد نشان داده شد که غلظت ادراری CD80 در بیماران SSNS (سندرم نفروتیک حساس به استروئید) در فاز عود به‌طور قابل توجهی بالاتر از فاز بهبودی و همچنین بالاتر از گروه کنترل است.

آن‌ها همچنین در گروه بیماران SSNSدر مرحله عود سطح CD80 را بین بیماران با عود مکرر و بیماران با عود غیرمکرر مقایسه کردند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نکردند و نتیجه گرفتند که سطح ادراری CD80 نمی‌تواند دفعات عود را پیش‌بینی کند (۳۱).

ازجمله تریگرها برای افزایش بیان CD80 پدوسیتی در حیوانات آزمایشی شامل محرک‌های التهابی، مانند لیپوپلی ساکارید (LPS)، استرس اکسیداتیو و IL-13 است. موش‌هایی که تحت تزریق LPS قرار گرفتند افزایش بیان CD80 پدوسیتی را از طریق فرآیند سیگنالینگ با واسطه گیرنده‌های Toll-like (TLR) و IL-13 همراه با افاسمان زواید پایی و پروتئینوری نشان دادند که MCD را تقلید می‌کنند (۳۲،۳۳). در مقابل، چنین یافته‌هایی در موش‌های با حذف CD80 هنگام تزریق با LPS مشاهده نشد. علاوه بر این، موش‌های با نقص ایمنی ترکیبی شدید (SCID) هنوز در پاسخ به LPS پروتئینوری ایجاد می‌کنند که نشان می‌دهد بیان CD80 و پروتئینوری به لنفوسیت‌های T وابسته نیست (۳۴). بیان CD80 پدوسیتی به دنبال LPS در شرایط in vitro از طریق اتصال به TLR3 و TLR4یا درمان (TNFα) نیز با بازآرایی اکتین همراه است (۳۴،۳۵). در همین رابطه در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ در ایتالیا توسط Stefano Netti در بیماران بدحال با سپسیس گرم منفی که دچار پروتئینوری و نارسایی کلیوی شدند انجام شد مشخص شد که لیپوپلی ساکارید (LPS) میکروب باعث القای بیان CD80 در پدوسیت‌ها و دیسفانکشن آن‌ها می‌شود و برداشتن CD80 با استفاده از CPFA (coupled plasma filtration and adsorption) باعث کاهش پروتئینوری و کاهش خطر AKI متعاقب آن می‌شود (۳۶).

شناسایی بیومارکرهای دخیل در پاتوژنز بیماری‌های گلومرولی ممکن است برای درمان برخی از این بیماری‌ها کمک‌کننده باشد. برای مثال در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ به وسیله YU و همکاران انجام شد، نشان داده شد که Abatacept (CTLA4-Ig) (یک مهارکننده CD80/CD28 costimulatory) با هدف قرار دادن مولکول CD80 باعث بهبودی نسبی یا کامل پروتئینوری در بیماران با بیماری‌های گلومرولی CD80-positive می‌شود (۳۷). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ نشان داده شد که CD80 و مولکول Neph1 از طریق بخش خارج سلولی خود با یکدیگر برهم‌کنش می‌کنند و این تعامل در ازهم‌گسیختگی دیافراگم شکافدار نقش دارد و احتمالاً استفاده از عواملی که مانع این تعامل شود به عنوان یک درمان بالقوه برای سندرم نفروتیک‌هایی که همراه با بیان بالای CD80 هستند، مفید می‌باشد (۳۸).

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مولکول CD80 که در حالت عادی فقط بر روی سلول‌های پرزانته کننده آنتی‌ژن بیان می‌شود می‌تواند تحت اثر عوامل خاص ازجمله لیپوپلی ساکاریدها بر روی پدوسیت‌ها نیز بیان شود و سبب افزایش نفوذپذیری گلومرول و پروتئینوری گردد که در اکثر نتایج به دست آمده از مطالعات مختلف این اتفاق در فاز فعال سندرم نفروتیک Minimal change مشاهده شده که می‌تواند وجه افتراق آن از سایر بیماری‌های گلومرولی پروتئینوریک و به ویژه FSGS باشد و بر این اساس CD80 به عنوان یک فاکتور پروگنوز خوب در بیماران نفروتیک مطرح می‌باشد که بیان بالای آن در ادرار و پدوسیت‌ها با پاسخ‌دهی به استروئید همراه است.

تقدیر و تشکر

این مقاله منتج از بخشی از پایان‌نامه دکتر پریسا هنرپیشه با عنوان "بررسی سطح ادراری CD80 در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه و ارتباط آن با میزان پاسخ‌دهی به کورتیکواستروییدمی‌باشد که یک مطالعه مورد شاهدی با کد اخلاق پژوهش ۱۶۱۸۸و کد طرح ۹۸-۴-۷۰-۱۶۵۷۳ مصوب ۲۸ مهر ماه ۹۸ بوده است که بخشی از آن با بودجه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به انجام رسیده است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

نویسندگان مقاله از همکاری این معاونت کمال سپاسگزاری و تشکر را دارند. همچنین از همکاری مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان حضرت علی اصغر سپاسگزارم.

References

1. Kher KK, Schnaper WH, Greenbaum LA. Clin Pediatr Nephrol. 2017;16:285-296
2. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):61-74.
3. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, et al. Pediatric nephrology. 2016; 28:839-882.
4. Chan H, Lee H, Yang X, Wang J, Yang X, Gan C, et al. Relationships between the clinical phenotypes and genetic variants associated with the immunological mechanism in childhood idiopathic nephrotic syndrome: protocol for a prospective observational single-centre cohort study. BMJ Open. 2019 Aug 28;9(8):e028717.
5. Alcázar R, Egido J. Síndromenefrótico. Fisiopatología y tratamiento general. In: Hernando L (ed.). Nefrología Clínica. 2.ª ed. Madrid: Panamericana; 2004. p. 277-289.
6. Parikh SM. Circulating mediators of focal segmental glomerulosclerosis: soluble urokinase plasminogen activator receptor in context. Am J Kidney Dis. 2012 Mar;59(3):336-9.
7. 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 Dec;12(12):768-776.
8. J Stangou M, Papagianni A. Urinary Cytokines as Biomarkers in Glomerular Diseases. Recent Patents Biomark. 2015 Aug 1;5(2):71-80.
9. Davin JC. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2016 Feb;31(2):207-15.
10. Musante L, Candiano G, Zennaro C, Bruschi M, Carraro M, Artero M, et al. Humoral permeability factors in the nephrotic syndrome: a compendium and prospectus. J Nephrol. 2001 Nov-Dec;14 Suppl 4:S48-50.
11. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. Nephrol Dial Transplant. 2014 Dec;29(12):2207-16.
12. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Nov;5(11):2115-21.
13. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Res Clin Pract. 2012 Dec;31(4):205-13.
14. Wada T, Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. Clin Kidney J. 2015 Dec;8(6):708-15.
15. 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 Jul 31;17(8):952-60.
16. van den Hoven MJ, Rops AL, Vlodavsky I, Levidiotis V, Berden JH, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Med. 2011 Jul 31;17(8):952-60.
17. Holt RC, Webb NJ, Ralph S, Davies J, Short CD, Brenchley PE. Heparanase activity is dysregulated in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Kidney Int. 2005 Jan;67(1):122-9.
18. Katz A, Van-Dijk DJ, Aingorn H, Erman A, Davies M, Darmon D, et al. Involvement of human heparanase in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Isr Med Assoc J. 2002 Nov;4(11):996-1002.
19. van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA, Aten J, Rutjes N, Roestenberg P, et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. Kidney Int. 2006 Dec;70(12):2100-8.
20. Szymczak M, Kuźniar J, Klinger M. The role of heparanase in diseases of the glomeruli. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010 Feb;58(1):45-56.
21. Bertelli R, Bonanni A, Caridi G, Canepa A, Ghiggeri GM. Molecular and Cellular Mechanisms for Proteinuria in Minimal Change Disease. Front Med (Lausanne). 2018 Jun 11;5:170.
22. Yang EM. Pathogenesis of Minimal Change Nephrotic Syndrome: A Review of the Underlying Molecular Mechanisms. Childhood Kidney Dis. 2019; 23:1-6.
23. Kaneko K, Tuchiya K, Fujinaga S, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu T, et al. Th1/Th2 balance in childhood idiopathic nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 2002 Dec;58(6):393-7.
24. 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. 2009 Feb;20(2):260-6.
25. Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int. 2010 Aug;78(3):296-302.
26. Mishra OP, Kumar R, Narayan G, Srivastava P, Abhinay A, Prasad R, et al. Toll-like receptor 3 (TLR-3), TLR-4 and CD80 expression in peripheral blood mononuclear cells and urinary CD80 levels in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

Nephrol. 2017 Aug;32(8):1355-1361.
27. Ling C, Liu X, Shen Y, Chen Z, Fan J, Jiang Y, et al. Urinary CD80 levels as a diagnostic biomarker of minimal change disease. Pediatr Nephrol. 2015 Feb;30(2):309-16.
28. Gonzalez Guerrico AM, Lieske J, Klee G, Kumar S, Lopez-Baez V, Wright AM, et al; Nephrotic Syndrome Study Network Consortium (NEPTUNE). Urinary CD80 Discriminates Among Glomerular Disease Types and Reflects Disease Activity. Kidney Int Rep. 2020 Aug 14;5(11):2021-2031.
29. Ahmed HM, Ezzat DA, Doudar NA, Adel M. Urinary CD80 as a Replacement for Renal Biopsy for Diagnosis of Pediatric Minimal Change Disease. Iran J Kidney Dis. 2018 Mar;12(2):107-111.
30. Bertelli R, Bonanni A, Caridi G, Canepa A, Ghiggeri GM. Molecular and Cellular Mechanisms for Proteinuria in Minimal Change Disease. Front Med (Lausanne). 2018 Jun 11;5:170.
31. Liao J, Wu XC, Cheng Q, Li CL, Yi ZW, Cao Y, et al. Predictability of Urinary CD80 in the Relapse of Primary Nephrotic Syndrome. Biomed Res Int. 2017;2017:9429314.
32. Shimada M, Ishimoto T, Lee PY, Lanaspa MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, et al. Toll-like receptor 3 ligands induce CD80 expression in human podocytes via an NF-κB-dependent pathway. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan;27(1):81-9.
33. Lai KW, Wei CL, Tan LK, Tan PH, Chiang GS, Lee CG, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. J Am Soc Nephrol. 2007 May;18(5):1476-85.
34. Reiser J, von Gersdorff 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. 2004 May;113(10):1390-7.
35. Khullar B, Balyan R, Oswal N, Jain N, Sharma A, Abdin MZ, et al. Interaction of CD80 with Neph1: a potential mechanism of podocyte injury. Clin Exp Nephrol. 2018 Jun;22(3):508-516.
36. Netti GS, Sangregorio F, Spadaccino F, Staffieri F, Crovace A, Infante B, et al. LPS removal reduces CD80-mediated albuminuria in critically ill patients with Gram-negative sepsis. Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Apr 1;316(4):F723-F731.
37. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2416-23.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]