

Endoglin (CD 105) – molekula roku 2008

Endoglin je membránový glykoprotein lokalizovaný na povrchu buněk jako součást TGF beta (transformující růstový faktor beta). Byl objeven koncem 80. let minulého století jako jeden z antigenů buněčných membrán u pacientů s leukémiemi vycházejících z buněk pre-B řady [1]. Další studie prokázaly, že tato molekula je exprimována i na mnoha dalších buňkách jako jsou makrofágy, erytroidní prekurzory, buňky syncytiotrofoblastu pozdní placenty, fibroblasty atd. Endoglin je strukturálně homodimer (180 kDa) skládající se ze dvou jednotek S a L, vzájemně spojených disulfidickým můstkem. Jednotka S (633 aminokyselin; z toho 47 ukotvených v cytoplasmě) a jednotka L (600 aminokyselin, z toho 14 ukotvených v cytoplasmě) [2]. Funkce endoglinu: je součástí TGF beta, čímž ovlivňuje buněčnou diferenciaci a proliferaci [3], dále má endoglin podíl na buněčné migraci, ovlivňuje vaskulární remodelaci a má význam v angiogenezi a během vývoje kardiovaskulárního systému a cév [4]. Gen pro endoglin je lokalizován na 9q34.1 [5]. Mutace v tomto genu u pokusných myší způsobují různé poruchy ve vývoji kardiovaskulárního systému. Heterozygotně knockoutované myši mají normální délku života, vzhled i fertilitu. Vyskytují se však u nich predispozice ke vzniku vaskulárních abnormalit podobných hereditární hemoragické teleangiektázii. Homozygotně knockoutované myši umírají v průměru po 11,5 dnech intrauterinního vývoje a mají těžké defekty vaskulární organizace a poruchu vývoje srdce (opožděná rotace srdeční trubice s přítomností serosanguilentní tekutiny v perikardiálním vaku). Dochází i k defektu buněk hladké svaloviny, což má za následek defektní endoteliální organizaci [Li et al., 1999]. U člověka byly tyto mutace nalezeny u pacientů s hereditární hemoragickou teleangiektázií (HHT). Dosud bylo popsáno 9 mutací (HHT1-HHT9). Pro pacienty trpící touto chorobou je typická tvorba mikrovaskulárních aneurysmat v kůži a sliznicích, postiženy jsou i další orgány jako játra, mozek, plíce a střevo. Právě střevo je místem, kde dochází z důvodu postižení cévní stěny k chronickým ztrátám krve a chronické anemizaci pacienta.

Stanovení endoglinu je možné pomocí ELISA setu od firmy R&D systems.

Příklady klinického využití endoglinu

Bylo zjištěno, že pacienti trpící chronickou lymfatickou leukémií (CLL) mají vyšší koncentrace endoglinu v krvi než kontrolní skupina ($6,8 \pm 2,1$ vs $4,6 \pm 1,5 \mu\text{g/l}$), a bylo také zjištěno, že celková doba do progresse onemocnění byla signifikantně kratší u pacientů s hladinami vyššími než průměr. Výsledkem studie bylo, že by endoglin mohl hrát významnou roli v patogenezi a progresi CLL a jeho hodnocení by mohlo

přispět ke zlepšení poznání angiogenních procesů u CLL a individuální prognostické stratifikaci [6]). Další potenciální oblastí k využití endoglinu je gynekologie, kdy bylo prokázáno, že vyšší koncentrace endoglinu v těhotenství jsou spojovány s následným vznikem preeklampsie. Kombinace s UZ v prvním trimestru a stanovením sérového endoglinu má vysokou prediktivní hodnotu pro diagnózu preeklampsie [7]. Dále bylo zjištěno, že hladina endoglinu exprimovaného endoteliálními buňkami je signifikantně nižší u pacientů s akutním infarktem myokardu než u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků ($4,25 \pm 0,99 \mu\text{g/l}$ vs $4,59 \pm 0,87 \mu\text{g/l}$). Pacienti, kteří zemřeli v prvních 48 hodinách, měli velmi nízké hodnoty endoglinu ($0,54 \pm 0,55 \mu\text{g/l}$). Hladinu endoglinu lze proto využít k predikci mortality po AIM [8].

Literatura

1. **Gougos, A., Letarte, M.** Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. *J. Immunol.*, 1988, 141, p. 1925–1933.
2. **García-Pozo, L., Miquilena-Colina, M. E., Lozano-Rodríguez, T., García-Monzón, C.** Endoglin: structure, biological functions, and role in fibrogenesis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2008, 100, 6, p. 355–360.
3. **Lastres, P., Letamendía, A., Zhang, H., Rius, C., Almendro, N., Raab, U., et al.** Endoglin modulates cellular responses to TGF- β 1. *J. Cell. Biol.*, 1996, 131, p. 1109–1121.
4. **Duff, S. E., Li, C., Garland, J. M., Kumar, S.** CD105 is important for angiogenesis: Evidence and potential applications. *FASEB J.*, 2003, 17, p. 984–992.
5. **Fernández-Ruiz, E., St. Jacques, S., Bellón, T., Letarte, M., Bernabéu, C.** Assignment of the human endoglin gene (END) to chromosome 9q34-qter. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1993, 64, p. 204–207.
6. **Smolej, L., Andrýs, C., Belada, D., Hrudková, M., Krejsek, J., Malý, J.** Plazmatické koncentrace solubilního endoglinu mají prognostický význam u nemocných s chronickou, lymfocytární leukémií. *Transfuzie a hematologie dnes*, 2008, 14, 1, s. 24–27.
7. **Kaaja, R.** Predictors and risk factors of pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.*, 2008, 60, 5, p. 421–429.
8. **Cruz-Gonzalez, I., Pabón, P., Rodríguez-Barbero, A. et al.** Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, 12, 3, p. 955–961.

Tomáš Franěk, Richard Průša
Ústav klinické biochemie a patobiochemie, 2. LF
UK a FN v Motole