

Hanna Nosek¹, Leszek Janusz², Anna Wasilewska³, Katarzyna Taranta-Janusz³

Podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy (TWEAK) w chorobach nerek – biomarker czy cel terapeutyczny?

Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in kidney disease – biomarker or therapeutic target?

¹ Katedra Pediatrii Klinicznej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Olsztynie, Olsztyn, Polska

² Klinika Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

³ Klinika Pediatrii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Katarzyna Taranta-Janusz, Klinika Pediatrii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel.: +48 85 745 06 51, faks: +48 85 742 18 38, e-mail: katarzyna.taranta@wp.pl

Streszczenie

Choroby nerek to istotny problem zdrowia publicznego, którego wzrost występowania obserwuje się na całym świecie. Ostatnio wykazano, że cząsteczki nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (TNF) są aktywnie zaangażowane w patofizjologię nerek. Według aktualnych doniesień jedną z tych cząsteczek jest mający istotne implikacje kliniczne TWEAK – podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy. TWEAK to cytokina pełniąca ważne funkcje. Poprzez wiązanie z indukowanym czynnikiem wzrostu fibroblastów 14 (Fn14) – jego jedynym receptorem – TWEAK aktywuje różne procesy biologiczne, w tym wzrost, migrację lub śmierć komórek, angiogenezę i wytwarzanie cytokin prozapalnych. W zdrowych tkankach ekspresja TWEAK i Fn14 jest stosunkowo niska. Badania eksperymentalne potwierdziły istotną rolę aktywacji szlaku TWEAK/Fn14 w fizjologicznej naprawie i regeneracji tkanek, podczas gdy jego nadmierna aktywacja prowadzi do ich ostrego i/lub przewlekłego uszkodzenia. Produkcja TWEAK ma miejsce w różnych stanach zapalnych nerki, przy udziale komórek odpornościowych. W przypadku chorób zapalnych charakteryzujących się zwiększoną lokalną ekspresją TWEAK i cytokin zapalnych TWEAK wykazuje działanie apoptotyczne. W chorobach o podłożu nieimmunologicznym TWEAK pobudza zaś proliferację cewek nerkowych. Dualizm efektu działania TWEAK jest wieloczynnikowy. W zdrowych nerkach i eksperymentalnym przeroście kompensacyjnym po nefrektomii, w którym ekspresja cytokin zapalnych jest niska, TWEAK wykazywał działanie proliferacyjne. Dane uzyskane z badań eksperymentalnych i klinicznych mogą być przydatne do opracowania przyszłych strategii diagnostycznych i terapeutycznych ukierunkowanych na rolę TWEAK w uszkodzeniu nerek.

Słowa kluczowe: cytokiny, choroby nerek, TWEAK, włóknienie

Kidney disease is a significant public health problem that is increasing worldwide. Tumour necrosis factor superfamily molecules have recently been shown to be actively involved in renal pathophysiology. According to current reports, one of these molecules has significant clinical implications: TWEAK, a tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis. TWEAK is a cytokine with important functions. By binding to induced fibroblast growth factor 14 (Fn14), its only receptor, TWEAK activates various biological processes, including cell growth, migration or death, angiogenesis and production of proinflammatory cytokines. TWEAK and Fn14 expression is relatively low in healthy tissues. Experimental studies have confirmed the important role of TWEAK/Fn14 pathway activation in physiological tissue repair and regeneration, while its excessive activation leads to acute and/or chronic damage. TWEAK production takes place in various inflammatory diseases of the kidneys with the participation of immune cells. In the case of inflammatory diseases characterised by increased chemokine production, TWEAK presents with apoptotic effects. In non-immune diseases, TWEAK stimulates renal tubular proliferation. The dualism of the TWEAK effect is multifactorial. TWEAK was proliferative in healthy kidneys and in a compensatory overgrowth model after nephrectomy in which inflammatory cytokine expression was low. Data obtained from experimental and clinical studies are useful for developing future diagnostic and therapeutic strategies focused on the role of TWEAK in kidney damage.

Keywords: cytokines, kidney diseases, TWEAK, fibrosis

WSTĘP

Choroby nerek to istotny problem zdrowia publicznego, którego wzrost występowania obserwuje się na całym świecie. Wiąże się to ze starzeniem się populacji i rosnącym rozpowszechnieniem chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, oraz współwystępujących zaburzeń immunologicznych. Przewlekła choroba nerek (PChN) jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego, co dodatkowo zwiększa chorobowość i śmiertelność w populacji osób z PChN.

Ostatnio wykazano, że ważną rolę w patogenezie chorób nerek odgrywają cząsteczki nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor, TNF*). Jedną z tych cząsteczek jest szczegółowo w ostatnim czasie badany i omawiany TWEAK – podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy (*tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK*). Wykazuje on zdolność do aktywacji kluczowych szlaków związanych z rozwojem i postępem choroby nerek poprzez wpływ na procesy regulacji proliferacji, różnicowania, apoptozy, martwicy, zapalenia, angiogenezy i włóknienia komórek. W tab. 1 podsumowano wpływ TWEAK na różne komórki nerek *in vitro* na drodze oddziaływania na procesy proliferacji, zapalenia, włóknienia, a także śmierci komórek^(1–15).

TWEAK został opisany po raz pierwszy w 1997 roku, kiedy Chicheportiche i wsp. stwierdzili, że jedna z cząstek z rodziny TNF jest w stanie indukować apoptozę⁽¹⁶⁾. TWEAK to wielofunkcyjna cytokina, która bierze udział w wielu procesach o potencjalnym znaczeniu patofizjologicznym, zależnych od mikrośrodowiska, typu i stanu aktywacji komórki. Poprzez wiązanie z indukowanym czynnikiem wzrostu fibroblastów 14 (*fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14*) – jedynym receptorem TWEAK – dochodzi do pobudzenia

różnorodnych procesów biologicznych, takich jak proliferacja, migracja, apoptoza i aktywność angiogenna komórek, aż do nadekspresji cytokin zapalnych i zaburzeń szlaków różnicowania komórek⁽¹⁷⁾. Na poziomie molekularnym sygnalizacja TWEAK/Fn14 inicjuje wiązanie TWEAK z domeną zewnątrzkomórkową swojego receptora, następnie sygnał jest przekazywany przez czynniki związane z receptorem TNF, które pośredniczą w aktywacji klasycznych oraz alternatywnych szlaków jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (*nuclear factor kappa B, NF-κB*)^(18–21). Poprzez aktywację czynnika NF-κB TWEAK stymuluje zarówno komórki mezangialne, podocyty, jak i komórki kanalików do ekspresji wielu mediatorów stanu zapalnego, w tym cytokin/chemokin (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES; monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1*)⁽²²⁾.

Stwierdzono też przeciwstawne efekty działania TWEAK, które z jednej strony prowadzi do procesów naprawczych, regeneracyjnych, z drugiej zaś jego nadmierna, przewlekła aktywacja powoduje uszkodzenie tkanek oraz ich nowotworzenie^(23–26).

W normalnych warunkach ekspresja TWEAK i Fn14 jest niska, a wzrasta w przypadku uszkodzenia tkanek^(27,28). Liczne badania eksperymentalne i prace badawcze wykazały brak ekspresji Fn14 w zdrowej nerce. Znaczny wzrost ekspresji Fn14 wraz z TWEAK obserwowano natomiast w różnych postaciach ostrego i przewlekłego uszkodzenia nerek, w chorobach nerek przebiegających z białkomoczem, jak również bez białkomoczu oraz w chorobach nerek o podłożu immunologicznym⁽²⁹⁾, zapalnym i nowotworowym^(27,28). Coraz więcej dowodów potwierdza, że aktywacja szlaku TWEAK/Fn14 odgrywa kluczową rolę w patofizjologii wielu chorób nerek. Objawy kliniczne, badania laboratoryjne, wreszcie badania inwazyjne (biopsja nerki, cystoskopia) nie spełniają warunków nowoczesnej diagnostyki.

TWEAK – efekt <i>in vitro</i>	Komórka docelowa w nerce	Mechanizm działania i kofaktory	Piśmiennictwo
Włóknienie	Mezangium Cewki	↑ TGF-β1, fibronektyna Przejście epithelialno-mezenchymalne z udziałem NF-κB	(2) (3)
Stan zapalny	Cewki	↑ MCP-1, RANTES, CXCL16 (szlak NF-κB) ↑ CCL21 (szlak alternatywny NF-κB)	(4–9)
	Podocyty	↑ MCP-1, RANTES, CCL19 (szlak NF-κB) ↑ CCL21 (szlak alternatywny NF-κB)	(10,11)
	Mezangium	↑ MCP-1, IL-6, IL-8 (szlak NF-κB)	(12)
Proliferacja	Cewki	Wzrost liczby komórek (szlak NF-κB)	(13)
	Mezangium	Proliferacja komórek Wzrost aktywności cyklu komórkowego	(12)
	Fibroblasty	Wzrost indeksu mitotycznego	(4)
Śmierć komórki	Cewki	Indukcja apoptozy	(14,15)

CCL19 – chemokine ligand 19, chemokina ligand 19; **CCL21** – chemokine ligand 21, chemokina ligand 21; **CXCL16** – chemokine ligand 16, chemokina ligand 16; **IL-6** – interleukina 6; **IL-8** – interleukina 8; **MCP-1** – monocyte chemoattractant protein-1, białko chemotaktyczne monocytów-1; **NF-κB** – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B; **RANTES** – regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; **TGF-β1** – transforming growth factor beta 1, transformujący czynnik wzrostu beta 1; **TWEAK** – tumour necrosis factor-related weak inducer of apoptosis, podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy.

Ostatnie publikacje rzuciły nowe światło na rolę TWEAK w zapaleniu i włóknieniu nerek oraz w chorobach nowotworowych układu moczowego. Stąd też trwają poszukiwania nowych biomarkerów określających i monitorujących przebieg choroby.

W niniejszym artykule podsumowano dotychczasowe ustalenia, z naciskiem na predykcyjne i terapeutyczne implikacje oceny ekspresji szlaku TWEAK/Fn14 i stężenia TWEAK w wybranych schorzeniach nefrologicznych.

TWEAK W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH

Pierwsze badania dotyczące wpływu TWEAK i jego receptora na komórki cewek nerkowych wykonano na modelu mysim. W wywołanym eksperymentalnie – poprzez podaż kwasu foliowego – ostrym uszkodzeniu nerek (*acute kidney injury*, AKI) stwierdzono, że w obecności cytokin prozapalnych (TNF- α , interferon γ – IFN- γ) aktywacja TWEAK prowadzi do uszkodzenia komórek cewek nerkowych. Śmierć komórek jest związana z aktywacją kaspazy-8 i mitochondrialnego szlaku apoptozy. Inhibitory kaspazy zapobiegają apoptozie, ale sprzyjają stresowi oksydacyjnemu i martwicy komórek cewkowych^(22,30).

W przypadku gdy mikrośrodowisko nie jest zapalne, na przykład w obecności czynników wzrostu, TWEAK promuje czynnik jądrowy NF- κ B i aktywowaną mitogenezę kinazę białkową (*mitogen-activated protein kinases*, MAPK), co prowadzi do proliferacji komórek nabłonka kanalików nerkowych.

W modelu AKI, przebiegającym z uszkodzeniem cewek, proliferacją i stanem zapalnym, niedobór TWEAK lub podaż anti-TWEAK ograniczały proces apoptozy oraz stan zapalny nerek^(6,22), a w efekcie poprawiały ich funkcję^(13,31). Podobne wyniki uzyskano w modelu AKI indukowanym przez niedokrwienie–reperfuzję, w którym blokada receptora Fn14 zmniejszała apoptozę nerek oraz ich włóknienie⁽³²⁾. W tych obserwacjach podawanie przeciwciał anti-TWEAK znacznie ograniczyło proces zapalny w nerce⁽³³⁾. W modelu przewlekłego zapalenia nerek typu przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-versus-host disease*, GvHD) przeciwciała anti-TWEAK znacznie zmniejszyły ekspresję cytokin prozapalnych, naciekanie makrofagów, a także białkomoc⁽³⁴⁾. Ponadto niedobór TWEAK istotnie zmniejszył apoptozę, zapalenie i zwłóknienie nerki w modelu po podwiązaniu moczowodu⁽⁴⁾.

U zwierząt eksperymentalnych pozbawionych receptora Fn14 obserwowano zmniejszenie nacieku makrofagów oraz nacieku komórek T w nerce. Stąd wniosek, że aktywacja TWEAK/Fn14 nasila reakcje zapalne poprzez promowanie produkcji cytokin i nacieku z komórek zapalnych⁽⁶⁾. Efekt proliferacyjny TWEAK oceniano także w przypadku jednostronnej nefrektomii. Stwierdzono proliferację komórek kanalikowych i przerost nerki mimo braku cech jej uszkodzenia. Wykazano, że w pozostałej nerce w ciągu kilku dni zwiększa się ekspresja cewkowa Fn14, bez zmian w ilości

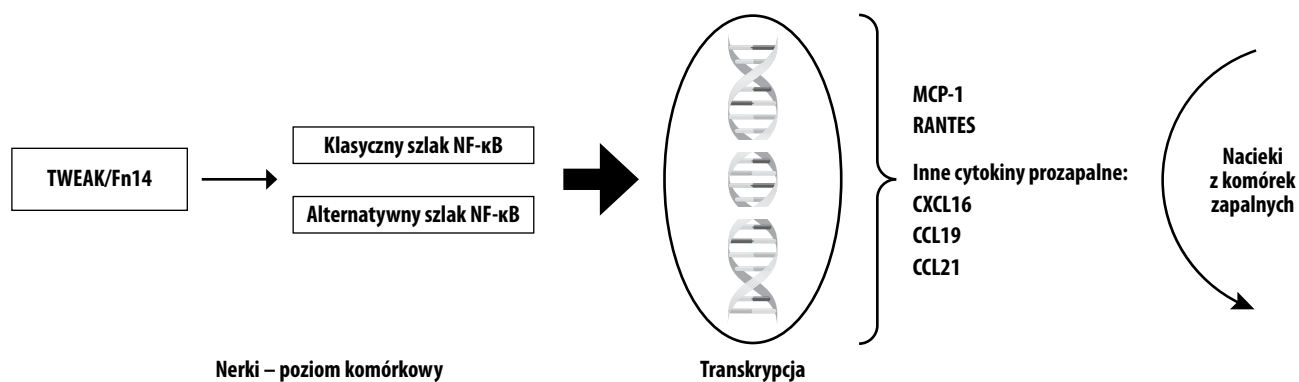
cytokin prozapalnych, co uwrażliwia komórki cewek na działanie TWEAK i zwiększa proliferację komórek⁽¹³⁾. Myszy pozbawione TWEAK wykazały upośledzoną odpowiedź na jednostronną nefrektomię, co sugeruje udział szlaku TWEAK/Fn14 również w kompensacyjnym przeroście w przypadku jednostronnej nefrektomii.

TWEAK W NEFROPATII TOCZNIOWEJ

Nefropatia toczniowa (NT) jest jedną z częstszych manifestacji klinicznych tocznia rumieniowatego układowego. Bardzo zróżnicowany przebieg NT wymaga szybkiej i dokładnej diagnostyki. Dotychczas powszechnie stosowane w diagnostyce nefropatii toczniowej markery, takie jak: białkomoc, krwinkomoc, wskaźnik albumina/kreatynina w moczu, klirens kreatyniny, przeciwciała anti-dsDNA i stężenie składowych dopełniacza, są w wysokim stopniu niewystarczające⁽³⁵⁾. Biopsja nerki, pozostająca złotym standardem diagnostycznym, jest metodą inwazyjną i nie zawsze możliwą do wykonania, a ponadto mało przydatną w monitorowaniu leczenia. Istnieje więc pilna potrzeba ustalenia wiarygodnych biomarkerów, oznaczanych jakościowo i ilościowo we krwi i/lub w moczu.

Do produkcji TWEAK dochodzi w różnorodnych stanach zapalnych nerki, ze znamienym udziałem komórek odpornościowych, takich jak makrofagi. Jak wspomniano wcześniej, w normalnych warunkach aktywacja i produkcja TWEAK i Fn14 są w nerce stosunkowo niskie. Jednak u chorych z toczniem zarówno kłębuszki, jak i cewki nerkowe wykazują wysoką ekspresję TWEAK i Fn14⁽³⁶⁾. W modelu eksperymentalnym u myszy z toczniem ekspresja TWEAK była podwyższona już na wczesnym etapie choroby⁽³⁷⁾. Ponadto zwierzęta z wywołaną eksperymentalnie NT wykazały istotnie wyższe stężenie TWEAK/Fn14 w kłębuszkach nerkowych w stosunku do grupy bez zajęcia nerek^(6,38).

Aktywacja TWEAK/Fn14 w nerkach generuje produkcję wielu cytokin prozapalnych, które inicjują postęp choroby w przebiegu tocznia układowego. W wyniku aktywacji TWEAK/Fn14 cytokiny prozapalne, w tym RANTES, MCP-1 i białko 10 indukowane IFN- γ , ulegają ekspresji przez ludzkie komórki nerki lub komórki nerki myszy z NT⁽³⁸⁾. W komórkach cewek nerkowych dzięki TWEAK dochodzi do indukcji ekspresji dodatkowych cytokin zapalnych, takich jak chemokiny ligandy 19 (CCL19), 21 (CCL21) i 16 (CXCL16) (ryc. 1)^(39,40). Nadekspresja cytokin zapalnych zaostża miejscowy stan zapalny w NT. RANTES i MCP-1 prowadzą do naciekania nerek przez makrofagi, monocyty i aktywowane komórki T, które odgrywają instrumentalną rolę w patogenezie upośledzonej funkcji nerki toczniowej⁽⁴¹⁾. Cytokina RANTES powodowała znaczne przyspieszenie postępu toczniowej choroby nerek u myszy, natomiast eksperymentalnie indukowany brak MCP-1 znacząco zmniejszał naciekanie komórek T i makrofagów, a w efekcie stwardnienie kłębuszków i tworzenie półksiężyców⁽⁴²⁾.



Nerki – poziom komórkowy

Transkrypcja

CCL19 – chemokine ligand 19, chemokina ligand 19; **CCL21** – chemokine ligand 21, chemokina ligand 21; **CXCL16** – chemokine ligand 16, chemokina ligand 16; **Fn14** – fibroblast growth factor-inducible 14, czynnik wzrostu fibroblastów 14; **MCP-1** – monocyte chemoattractant protein-1, białko chemotaktyczne monocytów-1; **NF-κB** – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B; **RANTES** – regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; **TWEAK** – tumour necrosis factor-related weak inducer of apoptosis, podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy

Ryc. 1. Szlak TWEAK/Fn14 w aktywacji i modulowaniu produkcji cytokin prozapalnych

Wykazano, że omawiana cytokina odgrywa rolę w rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek. Badania oceniające TWEAK w moczu chorych z NT wykazały, że jego stężenie koreluje z aktywnością toczniowego zapalenia nerek i może być przydatne w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia^(12,42,43). Schwartz i wsp.⁽⁴³⁾ również potwierdzili, że stężenie TWEAK w moczu było znacznie wyższe u chorych z NT i korelowało z wynikiem skali SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

W odniesieniu do prozapalnego wpływu TWEAK na komórki nerki w licznych obserwacjach modelu mysiego tocznia oraz we wstępnych badaniach klinicznych, w których ekspresja TWEAK i Fn14 w nerkach wzrastała wraz z postępem choroby⁽⁴⁴⁾, postawiono hipotezę, że interakcje TWEAK/Fn14 mają zasadnicze znaczenie w patogenezie NT. Ponadto zdolność modyfikacji działania wyżej wymienionego szlaku komórkowego może stanowić nowy cel terapeutyczny. Aby wyjaśnić to zagadnienie, rozpoczęto dożylną podaż przeciwciał anti-TWEAK w układowych chorobach zapalnych, co spowodowało obniżenie stężenia TWEAK w surowicy do wartości nieoznaczalnych i znaczące zmniejszenie stężenia krążących markerów zapalnych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów⁽⁴⁵⁾. Jednak w badaniu ATLAS (Anti-Tweak in Lupus Nephritis Patients), w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję przeciwciał anti-TWEAK jako terapii dodatkowej u chorych z zaawansowaną NT, u których nie osiągnięto remisji przy zastosowaniu leczenia standardowego⁽²⁵⁾, nie wykazano ich wystarczającej skuteczności w stosunku do stosowanych rutynowo steroidów i mykofenolanu mofetylu. Poza potencjałem terapii z wykorzystaniem anti-TWEAK w chorobach zapalnych z zajęciem nerek istnieją liczne dowody sugerujące, że TWEAK może też służyć jako biomarker upośledzonej funkcji nerek.

O ile badania oceniające stężenie TWEAK w surowicy nie pozwoliły na identyfikację chorych z NT^(46,47), o tyle wydalanie TWEAK z moczem było u nich znacząco wyższe. Dało to możliwość odróżnienia ich od pacjentów z innymi

chorobami autoimmunologicznymi czy też od zdrowej grupy odniesienia⁽⁴⁶⁾. To zapoczątkowało rozważania nad oceną stężenia TWEAK w moczu jako nieinwazyjnego narzędzia do monitorowania tej choroby^(48,49).

TWEAK A PChN

Przewlekła choroba nerek wiąże się z przyspieszonym starzeniem organizmu i przedwczesną śmiercią⁽⁵⁰⁾. Jest też niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, które dodatkowo zwiększają upośledzenie funkcji nerek⁽⁵¹⁾. Z tego względu niezmiernie istotne są wczesna diagnostyka i identyfikacja czynników zwiększających podatność na uszkodzenie nerek.

Jak sugerują liczne badania, patomechanizm upośledzenia funkcji nerki w PChN to proces wieloczynnikowy, a stan zapalny może tu odgrywać znaczącą rolę, na co wskazują podwyższone stężenia markerów stanu zapalnego u pacjentów z gorszym przebiegiem choroby^(52,53).

Uważa się, że PChN jest stanem niedoboru białka Klotho, a to może przyczynić się do przyspieszonego starzenia organizmu⁽⁵⁰⁾. Białko Klotho ma właściwości profibrotyczne, przeciwstarzeniowe oraz przeciwzapalne^(54–57). TWEAK stanowi zaś kluczowy czynnik zmniejszający ekspresję białka Klotho poprzez klasyczną aktywację szlaku NF-κB⁽⁵⁵⁾. Dowiedziono, że system TWEAK/Fn14 z jednej strony aktywuje szlaki prozapalne za pośrednictwem NF-κB, a z drugiej tłumi szlaki przeciwzapalne oraz przeciwstarzeniowe, przez co stanowi potencjalny czynnik wpływający na starzenie związane z toczącym się stanem zapalnym⁽⁵⁸⁾.

Badania prowadzone u pacjentów z PChN wykazały, że TWEAK może posłużyć jako biomarker upośledzonej funkcji nerek i współtowarzyszących powikłań narządowych⁽⁵⁹⁾. Sasaki i wsp. wykazali zależność między stężeniem TWEAK w moczu a objawami klinicznymi, sugerując, że układ TWEAK/Fn14 wpływa na powstawanie półksiężyców i nasilenie białkomoczu u chorych z nefropatią IgA⁽⁶⁰⁾. Badania prowadzone w grupie pacjentów hemodializowanych

wykazały istotnie niższe stężenia TWEAK w ich surowicy w stosunku do grupy odniesienia^(61,62). Natomiast stwierdzany wzrost stężeń TWEAK w surowicy niektórych pacjentów hemodializowanych był związany ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego i wyższą śmiertelnością⁽⁶¹⁾. Na tej podstawie Carrero i wsp. stwierdzili, że TWEAK może być dodatkowo markerem wysokiej śmiertelności występującej u chorych hemodializowanych⁽⁶¹⁾. U pacjentów po przeszczepie nerki również obserwowano wzrost stężeń TWEAK⁽⁶²⁾. Przeprowadzone badania dają podstawy, by uznać TWEAK za potencjalny biomarker rozwoju i progresji PChN oraz nefropatii cukrzycowej, a także oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w chorobach nerek^(28,63,64).

TWEAK A PROCES WŁÓKNIENIA NERKI

Istnieją też dowody na profibrotyczną rolę TWEAK i Fn14 w nerce. Eksperymentalnie dowiedziono, że TWEAK może się przyczyniać do zwłóknienia nerek poprzez modyfikację i pobudzanie takich procesów, jak: proliferacja fibroblastów, aktywacja komórek cewkowych do syntezy mediatorów prozapalnych lub obniżenie stężenia cząsteczek antyfibrotycznych⁽³²⁾.

Udowodniono, że TWEAK aktywuje odpowiedź prozapalną za pośrednictwem NF- κ B w fibroblastach. Efektem działania TWEAK na fibroblasty nerkowe jest indukcja procesu włóknienia nerek. Potwierdzono to w badaniach eksperymentalnych u myszy z jednostronnym zwężeniem moczowodu, które – pozbawione możliwości produkcji TWEAK – wykazywały mniejsze włóknienie nerek⁽⁴⁾. W nerce z utrudnionym odpływem moczu, pozbawionej TWEAK, obserwowano też mniejszy stopień uszkodzenia tkanki cewkowo-śródmiaższowej. Obserwacje te są istotne z uwagi na przewlekły, nieimmunologiczny model uszkodzenia nerki, w którym pozbawienie organizmu obecności TWEAK ograniczyło proces włóknienia nerek. Zgodnie z wynikami badań *in vivo* sugeruje się, że blokada TWEAK/Fn14 może chronić przed uszkodzeniem/chorobą nerek.

Przeprowadzone badania eksperymentalne i kliniczne dostarczyły dowodów na niezaprzeczalnie istotną rolę TWEAK w terapii zapobiegającej uszkodzeniu nerek. Obiecujące wyniki badań klinicznych z wykorzystaniem przeciwciał anti-TWEAK dają szansę na pogłębienie badań w zakresie innych chorób nerek, w których TWEAK może stanowić cel terapeutyczny. Ważny wydaje się też fakt potencjalnej roli TWEAK w regeneracji nerek.

Podsumowując, mimo braku zaawansowanych badań klinicznych istnieje zbiór dowodów przedklinicznych łączących TWEAK z uszkodzeniem nerek. Istotne znaczenie będą miały pogłębienie wiedzy i dalsze badania z wykorzystaniem nowych technik, oceniające rolę TWEAK jako istotnego czynnika w patomechanizmie, przebiegu i sposobie leczenia chorób nerek o różnorodnym podłożu.

Konflikt interesów

Autorzynie nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ortiz A: TWEAK, a multifunctional cytokine in kidney injury. *Kidney Int* 2011; 80: 708–718.
2. Martin P, Mora I, Cortes MA et al.: Relevant role of PKG in the progression of fibrosis induced by TNF-like weak inducer of apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: F75–F85.
3. Berzal S, González-Guerrero C, Rayego-Mateos S et al.: TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) regulates junctional proteins in tubular epithelial cells via canonical NF- κ B pathway and ERK activation. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1580–1593.
4. Uceró AC, Benito-Martin A, Fuentes-Calvo I et al.: TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) promotes kidney fibrosis and Ras-dependent proliferation of cultured renal fibroblast. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1744–1755.
5. Uceró AC, Berzal S, Ocaña-Salceda C et al.: A polymeric nanomedicine diminishes inflammatory events in renal tubular cells. *PLoS One* 2013; 8: e51992.
6. Izquierdo MC, Sanz AB, Mezzano S et al.: TWEAK (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) activates CXCL16 expression during renal tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int* 2012; 81: 1098–1107.
7. Valiño-Rivas L, Cuarental L, Grana O et al.: TWEAK increases CD74 expression and sensitizes to DDT proinflammatory actions in tubular cells. *PLoS One* 2018; 13: e0199391.
8. Ortiz A, Husi H, Gonzalez-Lafuente L et al.: Mitogen-activated protein kinase 14 promotes AKI. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 823–836.
9. Poveda J, Sanz AB, Carrasco S et al.: Bcl3: a regulator of NF- κ B inducible by TWEAK in acute kidney injury with anti-inflammatory and antiapoptotic properties in tubular cells. *Exp Mol Med* 2017; 49: e352.
10. Sanchez-Niño MD, Poveda J, Sanz AB et al.: Fn14 in podocytes and proteinuric kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 2232–2243.
11. Valiño-Rivas L, Gonzalez-Lafuente L, Sanz AB et al.: Non-canonical NF- κ B activation promotes chemokine expression in podocytes. *Sci Rep* 2016; 6: 28857.
12. Sun F, Teng J, Yu P et al.: Involvement of TWEAK and the NF- κ B signaling pathway in lupus nephritis. *Exp Ther Med* 2018; 15: 2611–2619.
13. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC et al.: TWEAK induces proliferation in renal tubular epithelium: a role in uninephrectomy induced renal hyperplasia. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 3329–3342.
14. Martin-Sanchez D, Fontecha-Barriuso M, Carrasco S et al.: TWEAK and RIPK1 mediate a second wave of cell death during AKI. *PNAS* 2018; 115: 4182–4187.
15. Poveda J, Sanchez-Niño MD, Glorieux G et al.: *p*-Cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 56–64.
16. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H et al.: TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem* 1997; 272: 32401–32410.
17. Trebing J, Arana JA, Salzman S et al.: Analyzing the signaling capabilities of soluble and membrane TWEAK. *Methods Mol Biol* 2014; 1155: 31–45.
18. Hénaut L, Sanz AB, Martin-Sanchez D et al.: TWEAK favors phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells through canonical and non-canonical activation of NF- κ B. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2305.
19. Burkly LC: Regulation of tissue responses: the TWEAK/Fn14 pathway and other TNF/TNFR superfamily members that activate non-canonical NF- κ B signaling. *Front Immunol* 2015; 6: 92.

20. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC et al.: TWEAK activates the non-canonical NF- κ B pathway in murine renal tubular cells: modulation of CCL21. *PLoS One* 2010; 5: e8955.
21. Saitoh T, Nakayama M, Nakano H et al.: TWEAK induces NF- κ B2 p100 processing and long lasting NF- κ B activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 36005–36012.
22. Sanz AB, Justo P, Sanchez-Niño MD et al.: The cytokine TWEAK modulates renal tubulointerstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 695–703.
23. Zheng TS, Burkly LC: No end in site: TWEAK/Fn14 activation and autoimmunity associated- end-organ pathologies. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 338–347.
24. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 411–425.
25. Michaelson JS, Wisniacki N, Burkly LC et al.: Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to-bedside review. *J Autoimmun* 2012; 39: 130–142.
26. Liu ZC, Zhou QL: Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and its potential roles in lupus nephritis. *Inflamm Res* 2012; 61: 277–284.
27. Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K et al.: TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine* 2007; 40: 1–16.
28. Sanz AB, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD et al.: TWEAK and the progression of renal disease: clinical translation. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 1: i54–i62.
29. Sanz AB, Ruiz-Andres O, Sanchez-Niño MD et al.: Out of the TWEAKlight: elucidating the role of Fn14 and TWEAK in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2016; 36: 189–198.
30. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD et al.: Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney Int* 2006; 70: 1750–1758.
31. Sanz AB, Santamaria B, Ruiz-Ortega M et al.: Mechanisms of renal apoptosis in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1634–1642.
32. Hotta K, Sho M, Yamato I et al.: Direct targeting of fibroblast growth factor-inducible 14 protein protects against renal ischemia reperfusion injury. *Kidney Int* 2011; 79: 179–188.
33. Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O et al.: Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2061–2068.
34. Zhao Z, Burkly LC, Campbell S et al.: TWEAK/Fn14 interactions are instrumental in the pathogenesis of nephritis in the chronic graft-versus-host model of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2007; 179: 7949–7958.
35. Rovin BH, Zhang X: Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1858–1865.
36. Molano A, Lakhani P, Aran A et al.: TWEAK stimulation of kidney resident cells in the pathogenesis of graft versus host induced lupus nephritis. *Immunol Lett* 2009; 125: 119–128.
37. Lee SB, Kalluri R: Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int* 2010; 78 Suppl 119: S22–S26.
38. Burkly LC, Michaelson JS, Zheng TS: TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. *Immunol Rev* 2011; 244: 99–114.
39. Rodrigues-Díez R, Rodrigues-Díez RR, Rayego-Mateos S et al.: The C-terminal module IV of connective tissue growth factor is a novel immune modulator of the Th17 response. *Lab Invest* 2013; 93: 812–824.
40. Jain M, Jakubowski A, Cui L et al.: A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure. *Circulation* 2009; 119: 2058–2068.
41. Chen HN, Wang DJ, Ren MY et al.: TWEAK/Fn14 promotes the proliferation and collagen synthesis of rat cardiac fibroblasts via the NF- κ B pathway. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 8231–8241.
42. Dhaun N, Kluth DC: TWEAK: a novel biomarker for lupus nephritis? *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 133.
43. Schwartz N, Su L, Burkly LC et al.: Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J Autoimmun* 2006; 27: 242–250.
44. Xia Y, Campbell SR, Broder A et al.: Inhibition of the TWEAK/Fn14 pathway attenuates renal disease in nephrotoxic serum nephritis. *Clin Immunol* 2012; 145: 108–121.
45. Galluppi GR, Wisniacki N, Stebbins C: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of BIIB023, an anti-TNF-like weak inducer of apoptosis (anti-TWEAK) monoclonal antibody. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 118–128.
46. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC et al.: Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R143.
47. Wang C, Chen LL, Pan HF et al.: Expression of human tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 335–339.
48. El-Shehaby A, Darweesh H, El-Khatib M et al.: Correlations of urinary biomarkers, TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), osteoprotegerin (OPG), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-8 with lupus nephritis. *J Clin Immunol* 2011; 31: 848–856.
49. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C: Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 138–150.
50. Izquierdo MC, Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD et al.: Klotho, phosphate and inflammation/ageing in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 Suppl 4: iv6–i10.
51. Levin A, Tonelli M, Bonventre J et al.: ISN Global Kidney Health Summit participants: Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017; 390: 1888–1917.
52. Elewa U, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C et al.: Cardiovascular risk biomarkers in CKD: the inflammation link and the road less traveled. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 1731–1744.
53. Ortiz A, Massy ZA, Fliser D et al.: Clinical usefulness of novel prognostic biomarkers in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8: 141–150.
54. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ortiz A: Klotho to treat kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 687–689.
55. Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD et al.: The inflammatory cytokines TWEAK and TNF α reduce renal Klotho expression through NF κ B. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1315–1325.
56. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al.: Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
57. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al.: Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309: 1829–1833.
58. Izquierdo MC, Sanz AB, Sanchez-Niño MD et al.: Acute kidney injury transcriptomics unveils a relationship between inflammation and ageing. *Nefrologia* 2012; 32: 715–723.
59. Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A et al.: Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1716–1723.
60. Sasaki Y, Shimizu Y, Suzuki Y et al.: TWEAK/Fn14 system and crescent formation in IgA nephropathy. *BMC Nephrology* 2015; 16: 27.
61. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR et al.: Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 110–118.
62. Eskandari Naji H, Ghorbanihaghjo A, Argani H et al.: Serum sTWEAK and FGF-23 levels in hemodialysis and renal transplant patients. *Int J Organ Transplantation Med* 2017; 8: 110–116.
63. Sharif MN, Campanholle G, Nagiec EE et al.: Soluble Fn14 is detected and elevated in mouse and human kidney disease. *PLoS One* 2016; 11: e0155368.
64. Bernardi S, Voltan R, Rimondi E et al.: TRAIL, OPG, and TWEAK in kidney disease: biomarkers or therapeutic targets? *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 1145–1166.