

Snížená tvorba reninu vede k vývoji chronického selhání ledvin – může inhibice systému renin-angiotensin zvyšovat renální riziko?

Živná M, Hůlková H, Matignon M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genetics* 2009;85:1–10.

Recesivní mutace genu pro renin způsobující úplnou ztrátu jeho syntézy vede k poruše vývoje renálních tubulů (Gribouval et al., 2005). V komentované práci identifikovali pracovníci skupiny ing. Kmocha, CSc., z Ústavu dědičných metabolických poruch I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze dominantní mutaci v signální sekvenci genu pro renin jako příčinu pomalu se vyvíjejícího chronického selhání ledvin doprovázeného hyperurikémií a anémií.

Autoři analyzovali tři rodiny (původem belgickou, americkou a portugalskou) s autosomálně dominantně dědičnou chronickou renální insuficiencí progredující postupně ve středním až vyšším věku do selhání ledvin. Ve všech rodinách se vyskytovala u postižených jedinců již v dětském věku hyperurikémie a anémie, snížená glomerulární filtrace a menší velikost ledvin, pacienti měli sklon k hypotenzii, u některých byla přítomna normokalémie, u jiných mírná hyperkalémie, plazmatická reninová aktivita i plazmatický aldosteron byly nižší, ale ne zcela suprimovány. U některých probandů byl v dospělém věku hemoglobin normální, pokud nebyla renální funkce výrazněji snížena. U pacientů s nízkým hemoglobinem (u jednoho z nich byl normální nálezy v kostní dřeni) odpovídala anémie na léčbu erythropoetinem. Močový nálezy byl negativní, včetně proteinurie, snížená glomerulární filtrace přítomná od dětského věku pomalu progredovala do terminálního chronického selhání ledvin, které se vyvinulo ve dvou prvních rodinách ve věku 43–66 let.

Provedený celogenomový scan identifikoval kandidátní oblast na 1. chromosomu (1q41) obsahující cca 300 genů. Po analýze devíti možných kandidátních genů identifikovaných autory v jejich předchozí studii (Hodanová et al., 2005) byla pozornost zaměřena na dalších šest genů a v jednom z nich, v genu pro renin, byla identifikována v exonu 1 heterozygotní delece tří nukleotidů v pozici 45–47. Tato delece byla přítomna u všech postižených rodinných příslušníků v dané rodině, ale u žádného z nepostižených rodinných příslušníků a u žádných z 385 nepřibuzných kontrolních osob. Stejná heterozygotní delece byla nalezena i v druhé (s první rodinou nepřibuzné) americké rodině. Ve třetí rodině portugalského původu s podobným fenotypem byla u dvou postižených příslušníků prokázána mutace v 1. exonu (T místo normálně přítomného G v pozici 47).

Renin je normálně syntetizován v juxtaglomerulárním aparátu jako preprorenin o 406 aminokyselinách s N-terminální signální sekvencí tvořenou 23 aminokyselinami, následovanou 43 aminokyselinami, které jsou součástí proreninu, ale jsou enzymaticky odštěpeny při vzniku aktivního reninu. Delece nukleotidů 45–47 vyvolává náhradu leucinu argininem v pozici 16 (v signální sekvenci), snižuje hydrofobicitu signální sekvence, ale neovlivňuje odštěpení signální sekvence a vznik proreninu. Pomocí exprese mutované varianty v HEK293 buňkách autoři ukázali, že mutovaná varianta reninu má ve srovnání s divokou variantou sníženou translokaci na membráně

endoplazmatického retikula. V buněčných liniích stabilně exprimujících divokou nebo mutovanou variantu genu pro renin bylo možno ukázat, že mutovaná varianta genu byla spojena s významně porušenou syntézou, sekrecí a aktivitou proreninu i reninu. Buňky exprimující mutovanou variantu rovněž jevíly známky stresu endoplazmatického retikula a odpovědi na nesprávně konformované proteiny (unfolded protein response). U tří pacientů, u nichž byl k dispozici materiál z renální biopsie, bylo možno prokázat v časných fázích onemocnění výrazně menší obsah reninu v buňkách juxtaglomerulárního aparátu a nepřítomnost reninu v tubulárních buňkách. V pokročilých fázích onemocnění nebylo možno prokázat přítomnost reninu ani v tubulárních buňkách, ani v juxtaglomerulárním aparátu. Naproti tomu bylo možno u nemocných demonstrovat abnormální přítomnost reninu v cévní stěně několika arteriol a malých tepen. Podobně byla v příslušných lokalizacích u pacientů ve srovnání s kontrolami významně (v závislosti na pokročilosti onemocnění) snížena přítomnost dalších komponent systému renin-angiotensin, tj. angiotensinogenu, angiotensinu II a receptoru pro prorenin/renin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Autoři tedy prokázali ve třech nepřibuzných rodinách s klinicko-laboratorním syndromem hyperurikémie, anémie a pomalu se rozvíjející progresivní renální insuficience dvě různé mutace v signální sekvenci genu pro renin spojené (s určitými rozdíly mezi oběma mutacemi) se sníženou aktivací preproreninu na prorenin, poruchou intracelulárního transportu preproreninu na úrovni endoplazmatického retikula a akumulací preproreninu v cytoplazmě buněk juxtaglomerulárního aparátu. Akumulace abnormálně svinutého proreninu (u pacientů s delecí v signální sekvenci) aktivuje v endoplazmatickém retikulu stresovou reakci, jejímž důsledkem může být postupná destrukce renin syntetizujících buněk juxtaglomerulárního aparátu a abnormálně (kompenzatorně?) zvýšená syntéza reninu v cévní stěně arteriol a malých tepen. Postižení jedinci přitom měli prakticky normální koncentrace reninu v plazmě (pro relativní deficienci aktivity reninu ale svědčí sklon k hypotenzii a hyperkalémii).

I když etiologie hyperurikémie u pacientů s deficiencí reninu není zcela jasná, hypourikosurie svědčí pro zvýšenou zpětnou resorpci kyseliny močové a může souviset s mírnou hypovolémií spojenou s mírně sníženou systémovou aktivitou systému renin-angiotensin-aldosteron. I anémie může být důsledkem snížené aktivity systému renin-angiotensin. Anémie (eventuálně její zhoršení) je známou komplikací léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (Hubert et al., 2006). Tíže anémie byla u postižených jedinců větší, než by odpovídalo závažnosti renální insuficience, a u dětí zjevně vývoji progresivní chronické renální insuficience předcházela. Anémie dobře odpovídala na léčbu erythropoetinem.

Progresivní chronická renální insuficience s histologickým obrazem progredující tubulointericiální léze s intersticiální fibrózou a sekundární fokální a segmentální glomerulosklerózou je zřejmě také důsledkem mírného, ale dlouhodobého nedostatku reninu, který způsobuje jak poruchu vývoje ledvin (dominující u těžké poruchy syntézy reninu – Gribouval et al., 2005), tak zřejmě, podobně jako u myši s destrukcí juxtaglomerulárního aparátu (Pentz et al., 2004), poruchu renální autoregulace a postupnou ztrátu nefronů a destrukce glomerulů i tubulointericia.

Jaký je význam tohoto pozorování pro pacienty s mnohem častějším chronickým onemocněním ledvin? Postupný vývoj chronického selhání ledvin u pacientů s dlouhodobou mírnou poruchou syntézy reninu ukazuje, že příliš výrazná inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron nemusí být výhodná, a může být dokonce nebezpečná.

Jednoznačný přínos inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron u pacientů, u nichž je tento systém aktivován, např. u pacientů s diabetickou nefropatií (Brenner et al., 2001) nebo u pacientů s proteinurickou chronickou nediabetickou nefropatií (GISEN Group, 1997), nebyl přesvědčivě dokumentován u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale bez proteinurie a pokročilé renální insuficience, kdy podávání telmisartanu samotného (Mann et al., 2009, sekundární analýza studie TRANSCEND) nebo kombinace telmisartanu a ramiprilu (Mann et al., 2008, sekundární analýza studie ONTARGET) byly spojeny s větší rychlostí ztráty glomerulární filtrace než podávání placebo (studie TRANSCEND), resp. monoterapie ramiprilem či telmisartanem (studie ONTARGET). Podobně, zatímco u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu bylo možno léčbou trandolaprilem snížit riziko mikroalbuminurie (Ruggenenti et al., 2004, studie BENEDICT), u normotenzních pacientů s diabetem 1. typu losartan riziko vývoje mikroalbuminurie zvýšil (Mauer et al., 2009).

Vývoj renální insuficience u pacientů s mutací genu pro renin a sníženou syntézou reninu tedy ve shodě s výsledky nedávných studií (Mann et al., 2008 a 2009 a Mauer et al., 2009) jednoznačně ukazuje, že systém renin-angiotensin-aldosteron má být inhibován jenom tam, kde je aktivován, jeho bazální funkce je pro zachování normální renální funkce nezbytná. Příliš výrazná dlouhodobá inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron u normotenzních normoalbuminurických pacientů může tedy zřejmě nikoli snižovat, ale zvyšovat riziko vývoje chronické renální insuficience. Tato zásadní změna pohledu na inhibici systému renin-angiotensin-aldosteron jistě významným způsobem ovlivní terapeutická doporučení i uspořádání dalších studií s kombinací více látek inhibujících systém renin-angiotensin-aldosteron zejména u pacientů s nízkým renálním rizikem.

Literatura

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.
- Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 2005;37:964–968.
- Hodanová K, Majewski J, Kublova M, et al. Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int* 2005;68:1472–1482.
- Hubert C, Savary K, Gasc JM, et al. The hemopoietic system: A new niche for the renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:80–85.
- Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:1–10.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
- Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40–51.
- Pentz ES, Moyano MA, Thornhill BA, et al. Ablation of renin-expressin juxtaglomerular cells results in a distinct kidney phenotype. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R474–R483.
- Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.