

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Nature Medicine* je časopis (impact factor 26), který uveřejňuje objevy v medicíně základního významu. Je jistě potěšující, že v posledním roce uveřejnil čtyři vynikající práce zásadním způsobem ovlivňující náš pohled na některé nemoci ledvin. Dvě z nich krátce komentujeme v tomto čísle *Postgraduální nefrologie*.

Neubert K, Meister S, Moser K, et al. **The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis.** *Nat Med* 2008;14:748–755.

Účinnost inhibitorů proteasomu v léčbě myelomu koreluje se syntézou monoklonálního imunoglobulinu. Inhibitor proteasomu bortezomib odstraňuje krátce i dlouho žijící plazmatické buňky aktivací odpovědi na nesprávně svinuté proteinové molekuly (unfolded protein response) s následnou apoptózou. U dvou myších kmenů (NZB/W F1 a MRL/lpr) s onemocněním podobným lupusu vedla léčba bortezomibem k depleci plazmatických buněk produkujících protilátky proti dvojlátkové DNA, prakticky eliminovala produkci autoprotilátek, zmírnila vývoj glomerulonefritidy a prodloužila přežití zvířat. Eliminace autoreaktivních plazmatických buněk inhibitory proteasomu by tak mohla představovat u systémového lupusu (a potenciálně i u jiných autoimunitních chorob) novou a účinnou terapeutickou strategii.

### ■ KOMENTÁŘ

*K trvající aktivitě autoimunitních chorob zřejmě rozhodujícím způsobem přispívá tvorba autoprotilátek dlouho žijícími plazmatickými buňkami, které reagují minimálně na imunosupresivní léčbu a nejsou eliminovány ani rituximabem. Inhibitor proteasomu aktivuje apoptózu plazmatických buněk protilátkou produkujících buněk v závislosti na intenzitě jejich produkce. Bortezomib by se tak mohl stát novou nadějí pro pacienty se systémovým lupus erythematodes i jinými autoimunitními chorobami. Jeho účinnost u lidí ale bude pochopitelně nutno*

*ověřit prostřednictvím klinických studií, první pozorování i u lidí jsou slibná.*

Kain R, Exner M, Brandes R, et al. **Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis.** *Nature Medicine* 2008;14:1088–1096.

Pauciimunitní fokální nekrotizující glomerulonefritida je asociována s protilátkami proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (ANCA). Nedávno popsané protilátky proti lysosomálnímu membránovému proteinu-2 (LAMP-2) jsou přítomny téměř u všech pacientů s ANCA-asociovanou fokální nekrotizující glomerulonefritidou, tedy jak u pacientů s protilátkami proti proteináze 3, tak u pacientů s protilátkami proti myeloperoxidáze. Protilátky proti LAMP-2 vyvolávají u potkanů pauciimunitní fokální glomerulonefritidu a monoklonální protilátky proti LAMP-2 indukují *in vitro* apoptózu lidských endotelových buněk. Epitop LAMP-2 (P41-P49), proti kterému reagují tyto autoprotilátky, je identický s epitopem bakteriálního adhesinu FimH a anti-LAMP-2 protilátky zkříženě reagují i s tímto epitopem. Potkani imunizovaní FimH vyvinuli pauciimunitní fokální nekrotizující glomerulonefritidu a také protilátky proti potkanímu i lidskému LAMP-2. Infekce patogeny, které mají fimbrie, často předchází vzniku fokální nekrotizující glomerulonefritidy. Autoimunita k LAMP-2 vyvolaná protilátkovou reakcí k FimH může představovat klinicky významný molekulární mechanismus vývoje fokální nekrotizující glomerulonefritidy.

### ■ KOMENTÁŘ

*Průkaz významné role anti-LAMP-2 protilátek v patogenezi ANCA-asociované vaskulitidy může mít zásadní význam pro léčbu aktivního onemocnění i prevenci relapsů (antibakteriální léčba, imunizace). Koncentrace anti-LAMP-2 protilátek by navíc mohly korelovat s aktivitou onemocnění lépe než anti-PR3 a anti-MPO protilátky a jejich sledování by mohlo být velmi užitečné pro monitoraci aktivity a sledování terapeutické odpovědi.*