

Aktivace regulačních T lymfocytů hraje důležitou roli v navození remise idiopatického nefrotického syndromu

Le Berre L, Bruneau S, Naulet J, et al. Induction of T regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2009, doi:10.1681/ASN.2007111244.

Patogeneze idiopatického nefrotického syndromu (INS), nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů (MCD) a fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) zůstává stále neobjasněna. Experimentální modely připomínající klinicky minimální změny glomerulů či FSGS (např. puromycinová či adriamycinová nefropatie u laboratorních potkanů) mají nepochybně patogenezi odlišnou od lidského onemocnění. Zatímco v animál-

ních modelech jde nejčastěji o toxické poškození podocytů, u lidského INS byla už před více než 30 lety postulována imunitní patogeneze (Shaloub, 1974), pro kterou u části pacientů nepřímo svědčí i příznivý účinek kortikosteroidů a cyklosporinu.

Autoři komentované práce studovali animální model spontánně se vyvíjejícího INS u potkanů kmene Buffalo/Mna. U těchto potkanů se vyvíjí zhruba ve třech měsících věku albuminurie, edémy a hyperlipidémie, mezi 4.– 6. měsícem lze prokázat v glomerulech léze charakteru FSGS (Le Berre et al., 2002). Pro etiologickou roli extrarenálního cirkulujícího faktoru svědčí vznik nefrotického syndromu v normální ledvině transplantované potkanům Buffalo/Mna, a naopak remise nefrotického syndromu, pokud je ledvina potkanů Buffalo/Mna transplantována normálním potkanům. Autoři již v minulosti v tomto modelu prokázali roli makrofágů a Th2 lymfocytů (Le Berre et al., 2005). V komentované práci studovali vliv různých imunosupresiv na proteinurii a histologické změny v ledvinách potkanů kmene Buffalo/Mna.

Potkani kmene Buffalo/Mna s proteinurií byli ve věku šest měsíců rozděleni do skupin po pěti a v jednotlivých skupinách léčeni methylprednisolonem, cyklosporinem, mitoxantronem, PDTC a derivátem deoxyspergualinu LF15-0195 a v kontrolní skupině jeho inaktivním izomerem. Měsíční léčba kortikosteroidy redukovala proteinurii o 51 %, cyklosporinem o 64 % a kombinací kortikosteroidů a cyklosporinu o 68 %; proteinurie však ani v jedné skupině nebyla normalizována. Pouze LF15-0195 (ale nikoli jeho imunosupresivně inaktivní izomer) v preventivním režimu zabránil rozvoji nefrotického režimu a u potkanů s plně rozvinutým nefrotickým syndromem navodil kompletní remisi nefrotického syndromu u potkanů Buffalo/Mna a zabránil rekurenci nefrotického syndromu u těchto potkanů, jimž byla transplantována ledvina od normálních potkanů. Léčba LF15-0195 výsoce významně zmírnila i rozvoj histologických změn (fokálně segmentální glomerulosklerózy) a u léčených pacientů vymizela i fúze pedicel podocyty. U transplantované ledviny byl tento efekt méně vyjádřen. LF15-0195 neměl žádný antiproteinurický účinek v neimunologicky podmíněných modelech proteinurické nefropatie (5/6 nefrektomie, puromycinová nefropatie).

LF15-0195 výrazně snížil u proteinurických Buffalo/Mna potkanů infiltraci ledvin makrofágy a T lymfocyty. Antiproteinurický účinek LF15-0195 nebyl zprostředkovan inhibicí transkripčního faktoru NFκB. Inhibitor NFκB pyrrolidindithiokarbamat amonium (PDTC) neměl žádný antiproteinurický účinek. LF15-0195 zvýšil významně zastoupení regulačních T lymfocytů (CD4+ CD25+) a také transkripci některých molekul důležitých pro funkci regulačních T lymfocytů (GITR, CTLA4, IDO, iNOS) ve slezině.

Přenos regulačních T lymfocytů (CD4+ CD25+) od zvířat léčených LF15-0195 zvířatům neléčeným vedl k (nesignifikantnímu) poklesu proteinurie. Rozdíl v proteinurii mezi potkany Buffalo/Mna, kteří dostali regulační T lymfocyty od potkanů léčených LF15-0195, a potkany, kteří dostali regulační T lymfocyty od zvířat LF15-0195 neléčených, byl ale 14 dní a 21 dní po přenosu statisticky významný.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii tedy v modelu idiopatického nefrotického syndromu u potkanů Buffalo/Mna, který významně připomíná lidskou primární fokálně segmentální glomerulosklerózu, navodil kompletní remisi proteinurie a zmírnění histologických změn pouze stabilní derivát deoxyspergualinu LF15-0195, pravděpodobně aktivací regulačních T lymfocytů.

Deoxyspergualin (DSG) je účinné imunosupresivum, které blokuje diferenciaci T i B lymfocytů a aktivaci makrofágů ne zcela jasnými mechanismy, mezi něž může patřit inhibice transkripčního faktoru NFκB, buněčného cyklu, zpracování antigenu a vazba proteinu tepelného šoku (HSP-70). DSG byl úspěšně použit v imunosupresi po orgánové transplantaci, ale také např. v léčbě Wegenerovy granulomatózy. LF15-0195 je stabilní derivát DSG, zkoušený rovněž v animálních modelech orgánových transplantací a autoimunitních chorob.

V komentované studii nebyl antiproteinurický účinek zprostředkovan inhibicí NFκB, určitou roli mohla hrát menší infiltrace ledvin makrofágy a T lymfocyty a snížená transkripce některých cytokinů. Rozhodujícím faktorem ale pravděpodobně byla aktivace regulačních T lymfocytů, jak o tom svědčí mj. i antiproteinurický účinek transferu regulačních T lymfocytů od potkanů léčených LF15-0195 potkanům LF15-0195 neléčeným. Mechanismus účinku regulačních T lymfocytů u idiopatického nefrotického syndromu není jasný, ale může být zpro-

středkovan jak sníženou infiltrací ledvin, tak inhibicí T lymfocytů a makrofágů.

V nedávno publikované studii (Sellier-Leclerc et al., 2007) indukovali francouzští autoři nefrotický syndrom s fúzí pedicel podocyty u imunokompromitovaných myší transferem CD34+ kmenových buněk (které jsou schopny diferenciaci do T i B lymfocytů, i do myeloidních buněk) od pacientů s idiopatickým nefrotickým syndromem.

Tato i komentovaná studie ukazuje na význam lymfocytů v patogenezi idiopatického nefrotického syndromu (Kausman et al., 2007). Lze předpokládat, že další studie přinesou přesnější pochopení patogeneze idiopatického nefrotického syndromu a povedou k identifikaci lymfocytární subpopulace odpovědné za produkci předpokládaného „permeabilitního faktoru“, event. přímo interagující s podocyty. Lepší pochopení mechanismů poškození podocyty u idiopatického nefrotického syndromu by mohlo umožnit studium účinku léků na „patogenní“ subpopulaci T lymfocytů, např. studium léčiv interferujících s regulačními T lymfocyty.

Literatura

Kausman JY, Kitching R. A new approach to idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2619–2622.

Le Berre L, Godfrin Y, Gunther E, et al. Extrarenal effects on the pathogenesis and relapse of idiopathic nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *J Clin Invest* 2002;109:491–498.

Le Berre L, Herve C, Buzelin F, et al. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *Kidney Int* 2005;68:2079–2090.

Sellier-Leclerc A-L, Duval A, Riveron S, et al. A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2732–2739.

Shaloub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556–560.

Rituximab po transplantaci ledviny

Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvaterra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2607–2617.

Akutní rejekce je komplexní proces poškození štěpů způsobený infiltrujícími T a B lymfocyty, makrofágy, NK buňkami a eosinofily příjemce. Předpokládá se, že B lymfocyty infiltrující štěp slouží jako antigen prezentující buňky, které regulují funkci dendritických buněk a poskytují kostimulační signál pro rejekci řízenou T lymfocyty. Současné studie prokázaly, že 20–50 % všech akutních rejekcí je spojeno s přítomností shluků B lymfocytů v rejekčním infiltrátu. Tato subpopulace B lymfocytů přitom není cílem současné imunosupresivní terapie. Dosud provedené pilotní studie použily rituximab, anti-CD20, pro léčbu protilátkami zprostředkované rejekce nebo pro léčbu steroid-rezistentních rejekcí u nemocných po transplantaci ledviny mezi dvojicí dárce-příjemce inkompatibilních v systému krevních skupin AB0, případně jako předléčbu při plánované inkompatibilní transplantaci. Více se ale rituximab používá jako indukční léčba u nemocných s vysokou frekvencí antileukocytárních protilátek v riziku rejekce. Dosud nebyla provedena prospektivní randomizovaná studie s rituximabem pro léčbu akutní rejekce. Tato studie u pediatrické populace nemocných po transplantaci ledviny měla za cíl sledovat bezpečnost, účinnost a farmakodynamický profil rituximabu pro léčbu akutní rejekce s infiltráty lymfocytů B.

Rituximab byl podáván v intravenózní infuzi v dávce 375 mg/m² čtyřikrát v týdenních intervalech. Do studie bylo zařazeno 20 nemocných (věk 2–23 let) s biopsicky ověřenou akutní rejekcí s jed-