

ze vstupně vyšších hodnot a také, jaká je kritická hodnota proteinurie, podle níž by měla být definována „parciální remise“ spojená s optimální renální prognózou. Obě tyto otázky byly poprvé zodpovězeny v komentované studii.

Autoři ukázali, že rozhodujícím faktorem progresu je u IgA nefropatie průměrná proteinurie v průběhu sledování. Zlomovou hodnotou proteinurie je 1 g/24 hodin. Pacienti, u nichž je proteinurie dlouhodobě nad touto hodnotou, mají poměrně vysoké riziko progresu do terminálního selhání ledvin, pacienti s proteinurií dlouhodobě nižší než 1 g/24 h mají dlouhodobě stabilní renální funkci. V současné studii nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v riziku progresu chronické renální insuficience mezi skupinami nemocných s proteinurií < 1 g/24 h. I když je možné, že studie neměla dostatečnou statistickou sílu, aby eventuální rozdíly odhalila, jsou tyto event. rozdíly v každém případě minimální. Hlavní limitací studie je retrospektivní analýza nekontrolovaných dat, která znemožňuje spolehlivě hodnotit význam terapeutických intervencí.

Nejdůležitějším pozorováním je, že pacienti, kteří dosáhnou proteinurie < 1 g/24 h, mají bez ohledu na vstupní proteinurii vynikající prognózu a dlouhodobě stabilizovanou renální funkci. To ukazuje, jak je důležité vynaložit maximální úsilí ke snížení proteinurie pod 1 g/24 h, jak účinnou kontrolou krevního tlaku, tak (v indikovaných případech) i imunosupresí. Analýza dat prezentovaných v této práci také ukázala, že vedle kontroly krevního tlaku ovlivňuje prognózu i podávání inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu, které by měly být podávány všem pacientům s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin.

Komentovaná studie jasně ukazuje, že bychom měli přejít od fatalistického předvídání prognózy nemocných dle vstupní proteinurie ke snaze o využití všech terapeutických prostředků k dosažení cílové proteinurie nižší než 1 g/24 h.

Literatura

Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728–735.

D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227–237.

Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1197–1203.

Radford MG, Jr, Donadio JV, Jr, Bergstralh EJ, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:199–207.

Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001;110:434–437.

Lidské embryonální renální multipotentní progenitory mohou přispět k regeneraci u akutního selhání ledvin

Lazzeri E, Crescioli C, Ronconi E, et al. Regenerative potential of embryonic renal multipotent progenitors in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3128–3138.

Možnosti léčby nefropatií kmenovými buňkami nejsou vzhledem ke komplexní struktuře ledvin zcela jasné. Použití mohou být buď kmenové buňky z kostní dřeně, nebo kmenové buňky, které jsou i fyziologicky v malém množství přítomny v ledvinách dospělých osob. Kmenové buňky, které představují subpopulaci parietálních epitelových buněk Bowmanova pouzdra (Sagrinati et al., 2006 – tato studie byla komentována v *Postgraduální nefrologii* 4/1005), exprimují dva povrchové markery kmenových buněk CD24 a CD133 a přispívají k regeneraci v myším modelu akutního selhání ledvin. Výhodou multipotentních kmenových

buněk přítomných v ledvinách dospělých osob by mohlo být, že by jejich podání nemělo být na rozdíl od podání embryonálních kmenových buněk (pokud nejsou před podáním *in vitro* diferencovány do specifických populací) spojeno s rizikem teratomů. Potenciální multipotentní renální embryonální kmenové buňky, které tvoří nediferencovaný mesenchym vyvíjejícího se metanefrosu a které by měly být schopny diferenciaci jak v glomerulární (podoocyty i parietální epitelie), tak tubulární buňky, dosud nebyly identifikovány.

Embryonální renální kmenové buňky byly v komentované studii získány z lidských plodů od pacientek, které podstoupily z různých důvodů v 8,5.–17. týdnu přerušeni těhotenství. V suspenzi buněk z embryonálních ledvin z 9. gestačního týdne přestavovaly buňky exprimující současně CD24 a CD133 cca 30–50 % buněčné populace, ve 12.–17. gestačním týdnu to bylo jen asi 10–20 % a v suspenzi buněk z dospělé ledviny to bylo již jen asi 0,5–3 %. Pomocí konfokální mikroskopie bylo možno prokázat přítomnost embryonálních kmenových buněk v mesenchymu vyvíjejícího se metanefrosu a z něj vycházejících struktur (např. vyvíjejícího se glomerulu). V plně vyvinutých glomerulech byly renální kmenové buňky přítomny již jen jako malá subpopulace parietálních epitelových buněk Bowmanova pouzdra blízko močového pólu glomerulu. Renální embryonální buňky exprimující CD24 a CD133 byly izolovány pomocí protilátek vázaných na magnet. Byla prokázána jejich schopnost sebeobnovy charakterizovaná mj. i expresí transkripčních faktorů specifických pro kmenové buňky (např. Nanog či Oct-4) a bylo také možno prokázat jejich schopnost diferencovat se do tubulárních, kostních, tukových, stromálních i endotelových buněk. Tubulární buňky diferencované z renálních embryonálních buněk exprimovaly markery typické pro různé části nefronu, např. kotransportér sodíku a glukózy, Na/Cl kotransportér citlivý na thiazidy, aquaporin-1, megalin či uromodulin.

V modelu rhabdomyolýzou indukovaného akutního selhání ledvin imunodeficientních myší byla prokázána schopnost podaných renálních embryonálních buněk inkorporovat se do tubulů a proliferovat. Podání renálních embryonálních buněk podstatně zmírnilo v tomto modelu průběh akutního selhání ledvin a bylo spojeno s nižší výslednou koncentrací urey v krvi. U myší, které kmenové buňky nedostaly, bylo možno prokázat v ledvinách rozsáhlé okrsy fibrózy, které zcela chyběly u myší, jež byly léčeny renálními embryonálními kmenovými buňkami, u nichž byla normální morfologie ledvin téměř obnovena.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii se autoři pokusili úspěšně najít renální embryonální kmenové buňky pomocí předpokládané exprese povrchových markerů CD24 a CD133. Během embryonálního vývoje těchto buněk, charakterizovaných funkčně schopností sebeobnovy a současně schopností diferenciaci do různých buněčných linií, v tvořícím se renálním parenchymu ubývá až nakonec zůstávají omezeny na malou subpopulaci parietálních epitelových buněk Bowmanova pouzdra. Renální embryonální buňky byly schopny po aplikaci myším s akutním selháním ledvin přispět k regeneraci buněk různých částí nefronu s redukcí rozsahu nekrotické a fibrózy s pozitivním vlivem na renální funkci bez rizika tvorby maligních tumorů. Renální embryonální buňky byly v tomto modelu také schopny diferencovat se do endotelových a stromálních buněk. Izolované renální embryonální buňky by tedy perspektivně mohly být použity k regeneraci renálních struktur u akutních i chronických nefropatií.

Za hlavní zdroj regenerace tubulů poškozených při akutním selhání ledvin jsou v současné době pokládány méně poškozené přežívající tubulární buňky schopné dediferenciace, proliferace a opětné rediferenciace. Přínos cirkulujících kmenových buněk pro regeneraci tubulů je zpravidla pokládán za minimální (Lin et al., 2005).

Ledviny ve svém embryonálním vývoji procházejí vývojem epitelo-vých struktur z mesenchymu. Zralé ledviny jsou velmi komplexní orgán tvořený minimálně 24 různými buněčnými typy v různých (cévním, glomerulárním, tubulárním, intersticiálním) kompartmentech (Rosenberg a Gupta, 2007). Renální kmenové buňky popsané autory komentované práce mezi parietálními buňkami Bowmanova pouzdra byly jinými autory nalezeny také v jiných místech, např. v renální papile či v proximálním tubulu. Autoři prokázali regenerační potenciál renálních embryonálních buněk in vivo v modelu akutního selhání ledvin u myši.

Praktické využití jejich poznatků je jistě vzdálené, i vzhledem k etickým problémům se získáváním embryonálních buněk a jejich použitím. Podobné práce mohou ale významně přispět k pochopení renální embryogeneze a regenerace ledvin u různých akutních i chronických nefropatií. Spíše než o exogenním podání renálních embryonálních kmenových buněk by bylo do budoucna spíše možné uvažovat o stimulaci jejich regeneračního či diferenciačního potenciálu. Další studie na tomto poli budou v každém případě velmi zajímavé.

Literatura

Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005;115: 1756–1764.

Rosenberg ME, Gupta S. Stem cells and the kidney: where do we go from here? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3018–3020.

Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2443–2456.