

Analýza potvrdila vyšší kardiovaskulární riziko jak u diabetiků, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s mírně nebo středně těžce sníženou (kalkulovanou) glomerulární filtrací a srovnatelný vliv pravastatinu na redukci kardiovaskulárního rizika u těchto pacientů. Absolutní přínos pravastatinu je tedy u pacientů s diabetem a/nebo chronickým onemocněním ledvin zřejmě větší než u nediabetiků s normální renální funkcí. U pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin by měl být přínos terapie statiny největší.

Nedávno publikované výsledky studie 4D (Wanner et al., 2005) ale u dialyzovaných diabetiků příznivý vliv léčby atorvastatinem na kardiovaskulární prognózu neprokázaly. I když příčiny nejsou jasné, bylo navrženo několik možných vysvětlení: určení kardiovaskulární příčiny smrti je u dialyzovaných pacientů obtížnější než v běžné populaci, kardiovaskulární mortalita je ovlivněna faktory souvisejícími s intermitentním charakterem hemodialyzační léčby (iontové dysbalance, volumové změny, vysoké zastoupení chronického srdečního selhání v důsledku převodnění), patogeneze chronických kardiovaskulárních změn u dialyzovaných pacientů je pravděpodobně odlišná od běžné populace (např. vliv anémie, oxidačního stresu, poruch kalciumfosfátového metabolismu), zahajovat terapii statiny až u dialyzovaných pacientů může být pozdě (změny jsou již ireverzibilní a na terapii neodpovídají), statiny mohou mít různý vliv na riziko akutních příhod v různých cévních řečištích (nevysvětlený vzestup počtu cévních mozkových příhod u pacientů léčených atorvastatinem ve studii 4D). S napětím jsou očekávány výsledky další velké statinové studie AURORA u dialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků).

Není vyloučeno, že statiny sice mají u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2 až 3 na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu stejný relativní a větší absolutní vliv než u zdravých osob, ale že u dialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků) již kardiovaskulární riziko nesnižují. Otázkou tedy je, kde je hranice možného příznivého účinku statinů, tedy jak pozdě může být zahájena léčba statiny, aby byla ještě efektivní. S odpovědí na tuto otázku je nutno vyčkat výsledků velké probíhající studie SHARP (Baigent et al., 2003), která zařazuje i pacienty s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4).

I když nás tedy nekontrolované studie a sekundární retrospektivní analýzy velkých kardiologických studií přesvědčují, že statiny jsou účinné i u pacientů s chronickou renální insuficiencí a vyšším kardiovaskulárním rizikem, sám bych doporučoval s paušální primárně preventivní preskripcí statinů všem pacientům s chronickým onemocněním ledvin vyčkat do zveřejnění dat z dalších probíhajících velkých studií (AURORA, SHARP).

#### Literatura

Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;84:S207–S210.

NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S 246.

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.

Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.

Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

## Můžeme zastavit progresi chronického onemocnění ledvin inhibicí exprese genu pro TGF- $\beta$ 1?

Matsuda H, Fukuda N, Ueno T, et al. Development of gene silencing pyrrole-imidazole polyamide targeting the TGF- $\beta$ 1 promoter for treatment of progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:422–432.

Transformující růstový faktor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) rozhodujícím způsobem přispívá k vývoji glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy v různých experimentálních modelech chronického onemocnění ledvin a zvýšená exprese TGF- $\beta$ 1 byla prokázána i v glomerulech pacientů s různými glomerulopatiemi, např. u diabetické nefropatie (Yamamoto et al., 1993).

Japonští autoři se v komentované práci zaměřili na vliv inhibice exprese genu pro TGF- $\beta$ 1 na vývoj progresivního onemocnění ledvin u hypertenzních potkanů. Ke specifické inhibici exprese TGF- $\beta$ 1 použili polyamidy obsahující sekvence pyrrolových a imidazolových bazí specificky inhibující vazbu transkripčního faktoru AP-1 (activator protein-1) na promotorový úsek genu pro TGF- $\beta$ 1. Účinek specifického pyrrol-imidazolového polyamidu testovali na buněčné kultuře buněk HEK-293, na které tento polyamid specificky inhiboval vazbu AP-1 na promotor TGF- $\beta$ 1. Pyrrol-imidazolový polyamid také specificky inhiboval expresi TGF- $\beta$ 1 v mesangiálních buňkách. Po intravenózním podání fluoresceinem značeného polyamidu bylo možno prokázat silnou fluorescenci v ledvinách v jádrech glomerulárních a tubulárních buněk a svalových buňkách stěny aorty, moči, krvi, ale nikoli v játrech a ledvinách.

Experimenty *in vivo* byly provedeny u Dahlových potkanů citlivých na podání soli (potkani, u nichž dieta s vysokým obsahem soli vyvolává hypertenzi s následným hypertenzním poškozením ledvin). Podání specifického polyamidu neovlivnilo u Dahlových potkanů citlivých na podání soli, jimž byla podávána dieta s vysokým obsahem soli, hypertenzi, ale snížilo jejich proteinurii (resp. albuminurii) na úroveň normotenzních Dahlových potkanů citlivých na podání soli, jimž byla podávána dieta s nízkým obsahem soli. U hypertenzních Dahlových potkanů, kterým byla po-

dávána dieta s vysokým obsahem soli, podávání polyamidu rovněž snížilo expresi mRNA pro TGF- $\beta$ 1, CTGF (connective tissue growth factor)  $\alpha$ 1 řetězec kolagenu typu 1 a fibronektin na úroveň Dahlových potkanů citlivých na sůl, jimž byla podávána dieta s nízkým obsahem soli. Polyamid také u hypertenzních Dahlových potkanů citlivých na sůl na dietě s vysokým obsahem soli výrazně snížil močovou exkreci TGF- $\beta$ 1 a imunofluorescenci TGF- $\beta$ 1 v kůře ledviny.

Autoři tedy vyvinuli specifický inhibitor exprese TGF- $\beta$ 1, který snížil v použitém experimentálním modelu albuminurii (proteinurii). Použití podobného postupu u lidí by mohlo vést k zastavení progresu, event. i k regresi chronických progresivních nefropatií.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Expresi genů lze specificky inhibovat např. tzv. antisense oligonukleotidy či pomocí malé interferující RNA (siRNA). Hlavní nevýhoda těchto postupů ale spočívá v možnosti degradace těchto oligonukleotidů nukleázami (Dervan, 2001).*

*Expresi genů lze ale stejně specificky inhibovat polyamidy tvořenými sekvencemi pyrolů a imidazolů, které dle pořadí těchto dvou heterocyklů specificky inhibují guanin-cytosinové nebo adenin-thyminové páry bazí. Pro každý gen lze tedy konstruovat selektivní pyrol-imidazolové polyamidy, které specificky inhibují vazebná místa různých transkripčních faktorů na jejich promotory. Hlavní výhodou těchto polyamidů je ve srovnání s antisense oligonukleotidy nebo malými interferujícími RNA jejich rezistence na nukleázy. Na rozdíl od úseků DNA a RNA také nevyžadují žádné specifické systémy (např. virové vektory) zajišťující jejich dodávku do tkání.*

*Pomocí specifických polyamidů lze tedy v experimentu studovat vliv inhibice různých genů na vývoj různých experimentálních modelů nemocí (včetně experimentálních nefropatií) a do budoucna by specifické polyamidy mohly být využity i v genové terapii. Přímá inhibice kódujících sekvencí specifickými polyamidy je obtížná vzhledem k tomu, že polyamidy jsou během transkripce z dvojvláknové DNA odstraněny. Kódující sekvence lze ale u infekčních (virových) i nádorových onemocnění inhibovat jejich alkylací pomocí alkylačních polyamidů. U chronických nenádorových onemocnění (včetně progresivních nefropatií) se jako nadějnější jeví inhibice exprese DNA nealkylujícími polyamidy, které se váží na regulační sekvence (promotory) příslušných genů.*

*Komentovaná práce poprvé prokázala možnost použití specifických polyamidů i k ovlivnění vývoje chronických nefropatií. Autoři použili model Dahlových potkanů citlivých na sůl, u nichž dochází při podávání diety s vysokým obsahem soli k vývoji těžké hypertenze, glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy současně se zvýšenou expresí TGF- $\beta$ 1 v kůře ledviny (Tamaki et al., 1996). V modelu Dahlových potkanů citlivých na sůl, jimž byla podávána dieta*

*s vysokým obsahem soli, bylo již dříve prokázáno, že podáním protilátky proti TGF- $\beta$ 1 lze navodit pokles krevního tlaku, proteinurie i glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy (Dahly et al., 2002). Dle komentované práce lze podobného účinku dosáhnout i podáním specifického polyamidu.*

*Použití specifických polyamidů selektivně inhibujících vybrané geny by se do budoucna mohlo stát klinicky schůdnější cestou k ovlivnění vývoje dosud obtížně léčitelných chorob, včetně progresivních nefropatií, než podávání monoklonálních protilátek s potenciálně omezeným tkáňovým průnikem.*

## Literatura

Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, et al. Antihypertensive effects of chronic anti-TGF-beta antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol* 2002;283:R757-R767.

Dervan PB. Molecular recognition of DNA by small molecules. *Bioorg Med Chem* 2001;9:2215-2235.

Tamaki K, Okuda S, Nakayama M, et al. Transforming growth factor-beta1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2578-2589.

Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, et al. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:964-968.

## Albuminurie může u normotenzních osob předcházet vývoji hypertenze

Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, et al. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:331-335.

Studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease) je velká prospektivní stále ještě probíhající studie, ve které byla od roku 1997 sledována kohorta 8 592 osob vybraných ze vzorku 40 856 osob z běžné populace. V komentované studii byly sledovány údaje 4 635 vstupně normotenzních osob se vstupně normální renální funkcí. U těchto osob byl opakovaně měřen krevní tlak a albuminurie za 24 hodin. Během střední doby sledování 4,2 roku se vyvinula hypertenze u 7,8 % vstupně normoalbuminurických osob (s albuminurií < 15 mg/24 h), u 12,4 % vstupně mikroalbuminurických osob (s albuminurií 15–30 mg/24 h) a u 15,6 % vstupně makroalbuminurických osob (s albuminurií > 30 mg/24 h). Relativní riziko hypertenze bylo 2,29 pro každý desetinásobný vzestup albuminurie. Albuminurie zůstala nezávislým prediktorem hypertenze i po korekci na věk, pohlaví, vstupní hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku a vstupní glomerulární filtraci. Důležitá byla interakce albuminurie s glomerulární filtrací kalkulovalé dle studie MDRD (K/DOQI clinical practice guidelines, 2002). Vliv stoupající albuminurie bylo možno prokázat pouze u třetiny pacientů s nejnižší kalkulovanou glomerulární filtrací (< 77 ml/min). Pokud by byla albuminurie důsledkem vstupně přítomné