

*Atypický hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Mutace u atypického HUS narušují schopnost faktoru H kontrolovat aktivaci alternativní cesty na buněčných površích. Možnost odhalit přítomnost atypického (vrozeného) HUS je mimořádně důležitá z hlediska klinického, protože po transplantaci ledviny dochází ve vysokém počtu k rekurenci HUS. Z dalších složek komplementu navozujících atypický HUS byly recentně označeny faktor I a MCP (membrane-cofactor protein). Z hlediska screeningu vrozených (dědičných) forem HUS se zdá být nezbytné počítat se dvěma okolnostmi, které mohou ztěžovat detekci: a) sérové koncentrace některých působků (např. H faktoru) nemusejí odrážet funkční poruchu podmíněnou mutací jeho genu (tuto okolnost lze vyřešit užitím funkčních testů); b) řada možných mutovaných faktorů komplementu, které by se mohla rovněž podílet na vývoji HUS nebyla dosud s velkou pravděpodobností identifikována. Přínosem může být genotypizace (pátráním po mutovaných genech).*

*Závěrem lze shrnout, že lepší chápání lených cest aktivace (lectinová cesta), přispívá k poznání patofyziologie řady renálních onemocnění, a tím zvyšuje i naše možnosti diagnostiky, cílené léčby a monitorace jejich průběhu.*

#### Literatura

Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariety J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005;68:2288–2297.

Paul E, Pozdnyakova OO, Mitchell E, Carroll MC. Anti-DNA autoreactivity in C4-deficient mice. *Eur J Immunol* 2002;32:2672–2679.

Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708–714.

Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J Immunol Methods* 2005;296:187–198.

Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest* 2004;114:679–688.

Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423–429.

Wang Y, Hu Q, Madri JA, et al. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8563–8568.

## Léčba polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu

Vicente E Torres. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2405–2418.

**T**ématem „Nephrology forum“ letošního listopadového čísla *Kidney international* byla zvolena problematika léčby polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu. V úvodu diskusního fóra byly uvedeny dvě krátké kasuistiky nemocných s polycystickou chorobou autosomálně dominantního typu (PCHLAD). U obou nemocných se počet cyst v ledvinách a jejich velikost postupně zvětšovaly, docházelo k postupnému zhoršování schopnosti ledvin koncentrovat moč, vyvinula se arteriální hypertenze a proteinurie nízkého stupně. Na tento poměrně typický sled klinických projevů onemocnění, které jsou vzájemně propojeny, upozornil hlavní diskutující E. Torres, s tím, že tato „němá“ fáze předchází vývoji chronické insuficience ledvin o řadu let později. V další části diskuse Torres zaměřil svou pozornost na možné působení vasopresinu a dalších hormonálních systémů na ovlivnění abnormálního buněčného fenotypu a vývoj cyst u nemocných s mutací genu PKD.

**Porucha koncentrační schopnosti ledvin a plazmatické hladiny vasopresinu.** Porucha koncentrační schopnosti ledvin

u nemocných s PCHLAD byla popsána již v roce 1972 (Martinez-Maldonado, 1972). Nověji Seeman a spol. (Seeman, 2004) prokázali snížení koncentrační schopnosti ledvin po podání 1-desamino-[D-Arg<sup>8</sup>]-vasopresinu (dDAVP) přibližně u 60 % dětských pacientů. S tím patrně souvisí častější výskyt polyurie mírného stupně a tendence ke zvýšenému příjmu tekutin. Příčina koncentrační poruchy není známa. Centrální příčina je nepravděpodobná – plazmatické koncentrace dDAVP bývají u nemocných s PCHLAD zvýšeny. Z renálních příčin lze patrně vyloučit zhroucení kortikomedulární architektiky (v důsledku přítomnosti cyst) a/nebo přítomnost tubulointerstickální nemoci, neboť koncentrační defekt vzniká velmi záhy, ještě před vznikem morfologických změn na ledvinách. V ostrém kontrastu se situací u nefrogenního diabetes insipidus je u PCHLAD zvýšená aktivita (up-regulation) aquaporinu 2 (receptoru V2 pro vasopresin); to naznačuje poruchu nalézající se distálně od produkce aquaporinu 2. Zvýšená tvorba vasopresinu tak může představovat snahu organismu o kompenzaci snížené koncentrační schopnosti ledvin, čímž patrně může přispívat k vývoji arteriální hypertenze a progresi chronické renální insuficience.

**Vasopresin a arteriální hypertenze.** Pro účast vasopresinu na vývoji arteriální hypertenze u PCHLAD svědčí především nepřímá korelace mezi koncentrační schopností ledvin a hodnotami krevního tlaku (Seeman, 2004), a přímá korelace mezi naměřenými objemy moči a hodnotami středního arteriálního tlaku (Hebert, 2003). Účinek vasopresinu na arteriální krevní tlak může být zprostředkovaný přímými i nepřímými mechanismy přes receptory V1a a V2. Koncentrace vasopresinu jsou u některých experimentálních modelů hypertenze (SHR krysy) zvýšeny.

**Vasopresin a progresí chronické renální insuficience.** Plazmatické koncentrace vasopresinu jsou zvýšeny jak u pacientů s chronickou renální insuficíencí, tak u zvířecích modelů. Dlouhodobým podáváním dDAVP normálním krysám lze navodit renální hypertrofii, dilataci tubulů a tubulointerstickální onemocnění – tyto účinky vasopresinu mohou být významné při vývoji kompenzatorní hypertrofie a interstickální fibrózy, ke kterým dochází v rámci chronického onemocnění ledvin.

**Hormonální modulace cystogeneze.** Objev dvou genů (PKD1 a PKD2) a dvou genových produktů (polycystinu 1-PC1 a polycystinu 2-PC2) znamenal průlom ve snahách o pochopení mechanismu vzniku cyst u PCHLAD. Dnes je známo, že PC-1 je schopen navázat kontakt s PC-2 a ovlivňovat jeho funkci (která má především charakter Ca<sup>+</sup> permeabilního kationtového kanálu) a dále může aktivovat řadu intracelulárních signálních sekvencí. Na podkladě experimentálních studií se zdá být pravděpodobné, že k cystogenezi dochází v důsledku poklesu koncentrací PC-1.

**Úloha cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v cystogenezi.** Řada experimentálních důkazů svědčí ve prospěch představy, že cAMP hraje významnou roli v cystogenezi, a to mechanismem působení na sekreci tekutin a buněčnou proliferaci. Zvýšená renální akumulace cAMP je pozorována u PCHLAD i dalších cystických chorob. Zdá se pravděpodobné, že PC-1 (přes aktivaci G proteínové signální sekvence) reguluje nitrobuněčné koncentrace cAMP. Při poruše této funkce dochází k akumulaci cAMP.

**Původ cyst u PCHLAD.** Pro další úvahy o cystogenezi a možnostech ovlivnění tohoto procesu je důležitý poznatek, že většina cyst (alespoň v počátečních fázích nemoci) pochází ze sběrných kanálků. **Regulace cAMP v buňkách sběrných kanálků.** Vasopresin a katecholaminy jsou hlavními hormonálními modulatory adenylyl cyklázové aktivity v buňkách sběrných kanálků. Působení vasopresinu se uplatňuje přes receptory V2 a V1a.

**Antagonisté receptorů pro vasopresin u polycystické choroby ledvin.** Působení vasopresinu na adenylylcyklázu, původ cyst ve sběrných kanálkách u nemocných s PCHLAD a cystogenní potenciál cAMP

byly základními důvody, které vedly k realizaci experimentálních studií testujících účinnost léčby antagonisty receptoru V2 pro vasopresin. V různých animálních studiích byl prokázán účinek selektivního antagonisty pro V2 receptory – OPC 31260 – na renální akumulaci cAMP a tvorbu cyst v ledvinách. **Klinické studie.** Klinické testování (fáze I a II) antagonistů vasopresinových receptorů V2 neprokázalo významnější nežádoucí účinky – pouze mírnější žízeň a také působení těchto přípravků (tolvaptanu) ve fázi III klinického zkoušení u nemocných se syndromem ne přiměřené sekrece anti diuretického hormonu (tzv. SIADH) a srdečního selhání bylo hodnoceno jako úspěšné (Gheorghide, 2004). Nedávno byla zahájena studie fáze II testování přípravku OPC-41061 (odvozeného od OPC-31260), který je velmi potentním antagonistou receptorů V2 u nemocných s PCHLAD. Ruggenenti a spol. prokázali v rámci půl roku trvající, placebem kontrolované studie příznivé působení dlouhodobě působícího somatostatinu na rozvoj cystického postižení u nemocných s PCHLAD (Ruggenenti, 2005). Je pravděpodobné, že účinek somatostatinu je podmíněn antagonistickým působením na vasopresin mechanismem útlumu adenyllycyklázy a tvorby cAMP.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Z čeho pramení současný zájem o možnou léčebnou intervenci antagonisty vasopresinu u nemocných s PCHLAD, resp. které faktory tento zájem umožnily? Existuje několik vzájemně se prolínajících příčin. Patří k nim zvláště:*

- *Nové a stále se rozšiřující poznatky o patogenezi PCHLAD získané především studiem genů PKD a jejich mutovaných proteinů – PC, integrující tak do smysluplného obrazu i dřívější klinická pozorování (včetně pozorování o snížené koncentrační schopnosti ledvin v časně fázi vývoje PCHLAD).*
- *Schopnost testovat hypotézy o možném příznivém intervenčním účinku na vhodných modelech choroby (viz konkrétně experimentální studie, kterými byla prokázána možnost omezit růst cyst podáním antagonistů receptoru V2 pro vasopresin u zvířecích modelů) (Torres, 2004).*
- *Vývoj přípravků, antagonistizujících působení vasopresinu, které lze v současnosti použít v rámci klinických testů s předpokladem dlouhodobého podávání.*

*Nakolik je optimismus (z možnosti nabídnout nemocným s PCHLAD určitou účinnou léčebnou variantu) na místě, je otázkou, neboť možných úskalí je řada. Již interpretace vztahů mezi poruchou koncentrační schopnosti ledvin, polyurií a vývojem chronické renální insuficience nemusí být jednoduchá či jednoznačná. Při analýze vztahu mezi poruchou koncentrační schopnosti ledvin a vývojem renální insuficience v rámci studie MDRD (nejrychlejší pokles glomerulární filtrace byl pozorován u nemocných s největšími objemy moči a nejnižší osmolalitou moči) navrhli např. Hebert a spol. poněkud překvapivé vysvětlení: samotný nadměrný příjem tekutin, a nikoli koncentrační porucha ledvin, způsobuje polyurii, a představuje tak rizikový faktor pro některé nemocné, zvláště pro nemocné s PCHLAD (Hebert, 2003). Také interpolace výsledků získaných z experimentálních studií do klinických podmínek nemusí být vždy odůvodněná a intervenční přístup, úspěšně otestovaný na laboratorním modelu, nemusí být reprodukovatelný v klinické praxi. Z těchto důvodů je mimořádně důležité, nakolik jsou testované přípravky (selektivně) účinné a jaká je jejich snášenlivost pacienty. Z hlediska působení somatostatinu je známo, že ve vysokých koncentracích uplatňuje svůj anti diuretický účinek podobný působení vasopresinu; při fyziologických koncentracích však inhibuje tvorbu cAMP (indukovanou vasopresinem) a propustnost pro vodu. Somatostatin působí inhibičně na růstový hormon, inzulin, glukagon a řadu dalších hormonů centrálního nervového systému a gastrointestinálního traktu. Z této skutečnosti pramenily obavy týkající se možného výskytu nežádoucích účinků při dlouhodobém podání. Ve studii Ruggenentiho užívalo 14 nemocných s PCHLAD dlouhodobě působící somatostatin*

*– octreotid po dobu šesti měsíců. Snášenlivost přípravku byla uspokojivá, u dvou nemocných došlo k vyřazení ze studie z důvodu vývoje asymptomatických žlučových konkrementů v jednom případě a výrazného únavového syndromu u druhém případě. U třech dalších nemocných se vyskytly přechodně vodnaté průjemy (Ruggenenti, 2005). Antagonisté receptoru V2 jsou látky, které jsou účinné, s nízkým výskytem nežádoucích účinků (zvýšené vylučování moči, žízeň, suchost v ústech).*



*Je nepochybné, že pokus o ovlivnění růstu cyst v ledvinách, ať již dlouhodobým podáváním antagonistů vasopresinu či jinými léčebnými postupy, bude muset být hodnocen vhodně volenými vyšetřovacími metodami. Lze předpokládat, že časový úsek, během něhož bude nutno možný léčebný účinek testovat, se bude pohybovat v rozmezí řady měsíců až let. V takto relativně krátkém časovém období se pravděpodobně bude třeba zaměřit na ty změny, které předcházejí poklesu glomerulární filtrace. Vývoj morfologických změn na ledvinách představuje tento předstupeň a volba a ověření vhodné metodiky je cennou investicí do přípravy plánovaných intervenčních studií. Po stránce metodické představuje významný počín tzv. studie CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease). Cílem této prospektivní tříleté observační studie zahrnující 241 nemocných s PCHLAD s normální či lehce sníženou glomerulární filtrací bylo zjistit, zda objemy ledvin či cyst mohou být spolehlivě reprodukovány metodou MRI. Studie již byla ukončena a některé předběžné pozitivní výsledky publikovány.*

*Dlouhodobé podání antagonistů pro vasopresin u nemocných s PCHLAD, které je dnes ve fázi klinického testování, představuje novou léčebnou alternativu, která by mohla významně zpomalit progresi této choroby.*

## Literatura

- Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963–1971.
- Hebert LA, Greene T, Levey A, et al. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:962–971.
- Martinez-Maldonado M, Yium JJ, Eknoyan G, Suki WN. Adult polycystic kidney disease: studies of the defect in urine concentration. *Kidney Int* 1972;2:107–113.
- Ruggenenti P, Remuzzi A, Onendi P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:206–216.
- Seeman T, Dusek J, Vondrak K, et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004;53:629–634.
- Torres VE, Wang X, Qian Q, et al. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004;10:363–364.

## Kvalita života a kvalita dialýzy

*Panagua R, Amato D, Vonesh E, Guo A, Mujais S. Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance. The ADEMEX trial. *Kidney Int* 2005; 67:1093–1104.*

**K**valita života se stala jedním z kritérií, podle nichž hodnotíme účinnost a úspěšnost terapie nejrůznějších patologických stavů a nemocí. Posuzování kvality života má svá pravidla a meto-