

u 65 % nemocných (Viklický, 2003). Protože je výskyt CAN v protokolárních biopsiích vysoký a přitom většina nemocných má ještě téměř normální nebo přinejmenším stabilní funkci transplantované ledviny, je jasné, že přítomnost CAN v 6. nebo ve 12. měsíci představuje zjevné riziko pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny. Předmětem současného výskytu je tedy identifikovat rizikové faktory, které ovlivní časný vznik chronické transplantační nefropatie. Jedním z dlouhodobě známých faktorů je výskyt akutní rejeckce, což ukázala i komentovaná studie. Tyto akutní rejeckce byly léčeny. Kromě akutních rejeckcí v protokolárních biopsiích vzácnějších se ale častěji vyskytly i subklinické rejeckce. Zatím není jasné, jak k nim přistupovat. Autoři této studie léčili jen ty nemocné, u nichž se při nálezů subklinické rejeckce sérová koncentrace kreatininu zhoršila o 15 %. V některých centrech nejsou subklinické rejeckce léčeny vůbec, v některých jsou léčeny všechny. Přítomnost subklinické rejeckce nebyla v této studii potvrzena jako rizikový faktor pro vznik CAN. Výskyt subklinických rejeckcí s časem klesá a ukazuje se, že má-li je protokolární biopsie zachytit, má být provedena do půl roku po transplantaci ledviny. Mezi další rizikové faktory jejího vzniku patří delší ischemický čas (v této studii potvrzen jen v jednorozměrové analýze) a dárcovské faktory (zde kadaverózní dárce a přítomnost nefroangiosklerózy, která byla zjevně dárcovského původu). Asi nejzajímavější byl častý výskyt nefrokalcinózy u nemocných s CAN. Tito nemocní měli vyšší hladinu parathormonu a častěji vyžadovali parathyreoidektomii (PTE) po transplantaci. Jedním z poselství této studie tak může být doporučení autorů provádět PTE u nemocných s výraznou hyperparathyreózou ještě před transplantací a nečekat na spontánní potlačení aktivity příštítných tělísek po transplantaci, protože – jak je nyní dokumentováno – tento přístup přináší možné riziko vzniku chronické transplantační nefropatie. Ostatní známé rizikové faktory nebyly v této studii potvrzeny nebo nebyly analyzovány. Tato studie tak přinesla další kamínky do mozaiky našeho poznání o výskytu a rizicích vzniku chronické transplantační nefropatie, fenoménu, který se v posledních 15 letech intenzivně studuje a který stále není dostatečně objasněn.

Literatura

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.

Viklický O, Matl I, Voska L, Böhmová R, Jarešová M, Lácha J, Lodererová A, Stříž I, Teplán V, Vítko Š. TGF- β_1 expression and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. *Physiol Res* 2003;52:353-360.

Zpomalení progresse polycystické choroby ledvin po podání rapamycinu

Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):46-51.

Úvodem původní experimentální práce je zdůrazněna skutečnost, že polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu odpovídá v USA za 5–10% všech příčin nezvratného selhání ledvin vyžadujícího dialyzační či

transplantační léčbu a také fakt, že účinná léčba u této choroby není k dispozici.

Heterozygotní krysy Han:SPRD vykazují řadu rysů blízkých polycystické chorobě ledvin u lidí: 1) dědičnost AD typu; 2) poměrně pozvolná progresse do stadia chronického selhání ledvin s anémií, hypertenzí a urémií; 3) oboustranné postižení ledvin cystami; 4) zvýšená proliferační aktivita buněk v renálních cystách; 5) agresivnější průběh onemocnění u samců (mužských) jedinců (Cowley, 1993). Z těchto důvodů představuje krysa Han:SPRD vhodný zvířecí model lidské polycystické choroby ledvin, přestože jeho genový podklad – resp. mutace – je umístěn odlišně od obou genů polycystické choroby ledvin u lidí (tzn. genů PKD1 či PKD2). Údaje získané z pozorování u lidské formy polycystické choroby ledvin i experimentálních modelů nasvědčují tomu, že při vývoji a/nebo růstu cyst hraje klíčovou roli abnormální proliferace tubulárních epitelálních buněk (Wilson, 2004). Genetickými manipulacemi u myši lze navodit proliferaci tubulárních epitelálních buněk a vývoj cyst (Schaffner, 1993).



Protože rapamycin je účinná imunosupresivní látka s významnými antiproliferačními vlastnostmi, cílem studie bylo zjistit, zda lze podáním rapamycinu zpomalit vývoj cyst a tím zpomalit i progresi polycystické choroby ledvin. Studie byla provedena u heterozygotních (Cy/+) a normálních, tj. kontrolních (+/+) samců krysy Han:SPRD. U heterozygotních krysy se na rozdíl od normálních vyvinuly projevy polycystické choroby ledvin do osmi týdnů (zdvojnásobení velikosti ledvin a selhání ledvin). Rapamycin byl samcům Cy/+ a +/- podáván v dávce 0,2 mg/kg/den intraperitoneálně či prostřednictvím vehikulu (ethanol) po dobu pěti týdnů. Ve věku osmi týdnů byla zvířata usmrcena a ledviny vyšetřeny. Pro posouzení hustoty objemu cyst byly hodnoceny řezy barvené hematoxylinem-eosinem. Imunohistochemický průkaz proliferujícího nukleárního antigenu (PCNA) byl uskutecněn za užití protilátek proti PCNA. V tubulech byl vyhodnocen počet PCNA-pozitivních buněk. Za necystický tubulus byl považován tubulus < 50 μ m v průměru.

Výsledky. Byl sledován účinek rapamycinu na hmotnost, poměr 2ledviny/celková hmotnost, hustotu objemu cyst a plazmatickou koncentraci dusíku urey. Krysy (+/+ i Cy/+) léčené rapamycinem měly proti skupinám krysy (+/+ i Cy/+), jimž bylo podáno vehikulum, úbytek na váze –22 %. Poměr 2ledviny/celková hmotnost byl zvolen s cílem korigovat nižší hmotnost krysy v důsledku léčby rapamycinem. Uvedený poměr byl významně nižší ve skupině cystických zvířat (Cy/+) léčených rapamycinem proti skupině cystických zvířat léčených vehikulem ($p < 0,0001$). Velikost ledvin se u cystických (Cy/+) zvířat více než zdvojnásobila, přičemž léčba rapamycinem zmenšila objem ledvin o 65 %. Denzita

objemu cyst byla v důsledku léčby rapamycinem snížena o více než 40 %. Rapamycin rovněž zabránil vzestupu dusíku uřev u cystických zvířat.

Diskuse. Rapamycin (sirolimus) je bakteriálně odvozená látka působící především na serin treoninkinázu, která hraje ústřední roli v regulaci buněčných aktivit, jako jsou proliferace, růst, diferenciacie migrace a přežívání (Huang, 2003). Účinek rapamycinu byl a je ověřován především v rámci protinádorové léčby a v rámci imunosupresivní (potransplantační) léčby. Konzistentním nálezem v rámci komentované studie byl pokles proliferativní aktivity buněk v důsledku léčby rapamycinem jak v cysticky změněných, tak v cysticky nezměněných tubulárních buňkách. Dalším zajímavým zjištěním je zvýšená proliferativní aktivita v cysticky nezměněných tubulech u C_y/+ zvířat proti kontrolním zdravým zvířatům; tato zvýšená proliferativní aktivita tubulárních buněk (ovlivnitelná do značné míry rapamycinem) zřejmě předchází cystické dilataci tubulů. Součástí diskuse je také úvaha o možných příčinách úbytku váhy u zvířat léčených rapamycinem a je vyjádřena naděje, že se tento účinek projeví v menší míře (či neprojeví vůbec) v rámci probíhajících experimentálních studií, kde je nižší dávka rapamycinu aplikována v delším časovém horizontu.

Rapamycin se zdá být velmi nadějnou látkou pro léčbu polycystické choroby ledvin, která v experimentálním modelu kryš Han:SPRD inhibuje růst cyst a velikost ledvin, snižuje proliferativní aktivitu tubulárních buněk a omezuje ztrátu funkce ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaný článek, zabývající se možnostmi (experimentálního) ovlivnění růstu cyst v ledvinách munosupresivním lékem s antiproliferačním působením – rapamycinem, lze vnímat buď s určitou nedůvěrou či s nadšením – dle povahového založení a také úměrně zkušenostem čtenáře s danou problematikou. Jisté již zařazení článku do rubriky Fast Track naznačuje, že problematika je redakcí vnímána jako „žhavé téma“, zasluhující si být urychleně zveřejněno.

Snaha o ovlivnění proliferativních dějů, které patrně předcházejí či provázejí samotný děj cystogeneze, navazuje na podobné léčebné přístupy testované na experimentálních modelech v uplynulých letech. S podobným zaměřením jako rapamycin byl již v minulosti na zvířecím modelu polycystické choroby ledvin testován inhibitor EGF receptorové tyrosinkinázy (Torres, 2003). Rozvoj cystického postižení byl sice zpomalen, nikoli však rozvoj selhání ledvin. Další antiproliferační látka paclitaxel sice u vrozeného myšičího modelu (myš c_{pk}) polycystické choroby ledvin zřetelně snižovala jak rozvoj cystického postižení, tak příznivě ovlivňovala mortalitu zvířat (Woo, 1994), k velkému zklamání však na cystickém modelu kryš Han:SPRD vývoj choroby neovlivnila, a navíc zvýšila mortalitu (Martinez, 1997). Z dalších imunosupresivních látek se v minulosti studoval účinek methylprednisolonu, který se příznivě uplatnil na zpomalení rozvoje fibrózy a progresu polycystické choroby ledvin u kryš Han:SPRD (Gattone, 1995).

Samotný rapamycin se vyznačuje natolik výraznou antiproliferační aktivitou, že v kardiovaskulární chirurgii jsou implan-

továny stenty potažené rapamycinem s cílem zabránit restenóze cévního řečiště. Podle výsledků publikované studie se zdá být účinek rapamycinu velmi přesvědčivý – příznivě ovlivnil nejen růst cyst, ale také funkční pokles ledvin a proliferativní aktivitu tubulárních/cystických buněk. Na druhé straně lze oprávněně namítnout, že testované skupiny kryš byly poměrně malé, byli testováni pouze samci a některé jevy – jako prokazatelný úbytek na váze u kryš léčených rapamycinem či úhyn dvou testovaných zvířat – mohou mít větší závažnost, než je patrné z této první studie. Značnou nejistotou bude patrně provázena snaha o průkaz obdobného účinku při léčbě rapamycinem i u dalších experimentálních modelů polycystické choroby ledvin. Teprve po úspěšném absolvování tohoto „kola“ ověřování by patrně bylo možno uvažovat o testování účinku léčby rapamycinem v klinickém experimentu.

Pokud bychom chtěli výše uvedený experiment zasadit do rámce současných snah o nalezení účinné léčby polycystické choroby ledvin, je vhodné uvést, že tyto snahy byly do značné míry podníceny recentními poznatky týkajícími se úlohy a funkce genových produktů při vzniku onemocnění. Důležitým objevem bylo zjištění, že genové produkty – polycystiny – jsou mj. lokalizovány v renálních primárních ciliích, kde mají určitou senzorovou funkci a ovlivňují regulaci intracelulárního Ca²⁺. Je pravděpodobné, že pro udržení diferencovaného epiteliálního fenotypu (vyznačujícího se kontrolovanou sekrecí tekutin a kontrolovanou proliferativní aktivitou buněk) je nutná přesná funkční koordinace mezi cAMP, signálními sekvencemi Ras/Raf/MEK/ERK a hladinami intracelulárního Ca²⁺ (regulovanými do určité míry genetickými defekty v rámci polycystické choroby ledvin). Za možné nové terapeutické přístupy, zaměřené na ovlivnění klíčových patogenetických dějů, považuje proto Torres především snahu o zvýšení intracelulárního Ca²⁺, dále snahu o snížení signálních procesů, jichž se účastní struktury Ras/Raf/MEK/ERK a konečně snahu o snížení cAMP v distálním nefronu a sběrném kanálku (Torres, 2004). Jednou z kandidátních látek by mohl být OPC31260, což je V₂ receptorový agonista, snižující ledvinový cAMP. U čtyř zvířecích modelů polycystické choroby ledvin byl růst cyst po podání této látky inhibován. Příslibem pro možné uplatnění tohoto preparátu u lidí je jeho renální selektivita a příznivý bezpečnostní profil.

Je pravděpodobné, že s novým rozvojem poznatků o patogenezi polycystické choroby ledvin, spolu s vývojem nových léčebných látek, bude možno dnes již „klasické“ léčebné přístupy (snaha o kontrolu arteriálního krevního tlaku, blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron) doplnit a kombinovat s přístupy zaměřenými na ovlivnění jiných etází cystogeneze a progresu polycystické choroby ledvin.

Literatura

- Cowley BD Jr, Gudapaty S, Kraybill AL, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in the rat. *Kidney Int* 1993;43:522–534.
- Gattone VH2, Cowley BD Jr, Barash BD, et al. Methylprednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1995;25:302–313.
- Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:371–377.
- Martinez JR, Cowley BD, Gattone VH, et al. The effect of paclitaxel on the progression of polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1997;29:435–444.
- Schaffner DL, Barrios R, Massey C, et al. Targeting of the rasT24 oncogene to the proximal convoluted tubules in transgenic mice results in hyperplasia and polycystic kidneys. *Am J Pathol* 1993;142:1051–1060.

Torres VE. Therapies to slow polycystic kidney disease. *Nephron Exp Nephrol* 2004;98(1):e1-7.

Torres VE, Sweeney WE Jr, Wang X, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 2003;64:1573-1579.

Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-164.

Woo DD, Miao SY, Pelayo JC, Woolf AS. Taxol inhibits progression of congenital polycystic kidney disease. *Nature* 1994;368:750-753.

Selhání ledvin asociované s nádorovým onemocněním nebo jeho léčbou

Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:151-161.

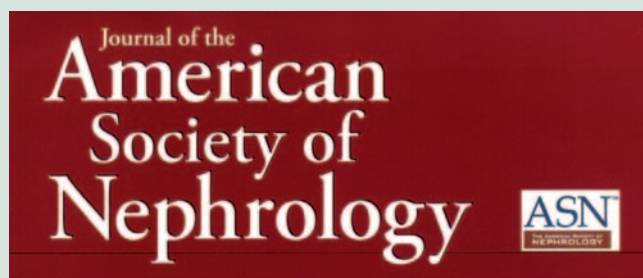
Úvodem je podán přehled různých typů selhání ledvin vyskytujících se při nádorovém onemocnění. Je zdůrazněna skutečnost, že prerenální typ selhání ledvin se vyskytuje běžně a spektrum tzv. renálního typu selhání ledvin je velmi široké. Obstrukce může postihnout urogenitální trakt na jakékoli úrovni, přičemž příčiny mohou být pestré. Ačkoli mnohé solidní a hematologické zhoubné nádory mohou pronikat do parenchymu ledvin, nebývají klinické důsledky této invaze obvykle příliš závažné. U difúzně se vyskytujících lymfomů a leukémií bývá podezření na renální postižení tohoto typu obvykle potvrzeno funkční úpravou ledvin v návaznosti na zahájení protinádorové léčby. *Tumor lysis syndrom* představuje metabolické komplikace vznikající v důsledku rychlého buněčného obratu nádoru či v důsledku rozpadu buněk nádoru následkem chemoterapie. Syndrom zahrnuje hyperurikémii, hyperfosfatémii, hypokalcémii, hyperkalémii a akutní selhání ledvin. Projevuje se ve dvou variantách, vyznačujících se buď výraznou hyperurikémií, či zvýšenými plazmatickými hladinami fosfátů. Nejčastěji se syndrom objevuje v rámci leukémií či lymfomů. Léčba spočívá v úpravě poruchy elektrolytů a v dostatečné hydrataci; v závažných případech je nutné užít dialyzační léčbu. Nově se do prevence a léčby syndromu zavádí enzym *urikáza*, který katalyzuje oxidaci kyseliny močové na allantoin (Ronco, 2004). Úřad FDA v USA nedávno schválil užití *rasburikázy* (polyethylenglykolový modifikovaný rekombinantní přípravek urikázy) pro klinické užití u pediatrických pacientů v rámci prevence tumor lysis syndromu. Předběžné testy prokázaly vyšší účinnost a bezpečnost (nižší výskyt alergických reakcí) ve srovnání s allopurinolem (Coiffier, 2003). Ačkoli je výskyt *glomerulárních chorob* souvisejících s přítomností tumoru relativně nízký, byly paraneoplastické glomerulonefritidy opakovaně popsány. Nejčastěji se uvádí výskyt membranózní glomerulonefritidy vázané na přítomnost karcinomu. Mechanismus vzniku není jasný, úspěšná léčba tumoru způsobuje ústup glomerulárních změn.

Pojmem *trombotická mikroangiopatie (TMA)* je označován soubor klinických příznaků, jejichž podkladem je přítomnost intrarenálních či mikrovaskulárních trombů spolu se zánětlivými změnami endotelu a obstrukcí mikrocirkulace. K základním diagnostickým kritériím TMA patří mikroangiopatická hemolytická anémie a trombocytopenie; běžně se vyskytují selhání ledvin, trávicí obtíže a neurologické pro-

jevy. Trombotická mikroangiopatie může být vázána jak na přítomnost nádoru (až u 5,7% metastazujících karcinomů, zvl. žaludku, je přítomna mikroangiopatická hemolytická anémie), tak na podanou chemoterapii. Prototypem protinádorové léčby vedoucí ke vzniku TMA býval mitomycin C; z nových léků vyvolává TMA nukleosidový analog *gemcitabin*. Novější práce udávají kumulativní incidenci TMA až v 0,31%, což výrazně přesahuje dřívější údaje o výskytu TMA (Humphreys, 2004). Při léčbě gemcitabinem předchází vzniku TMA obvykle vývoj arteriální hypertenze (vznikající patrně v důsledku glomerulární ischemie podmíněné mikrovaskulární kapilární obstrukcí); včasný záchyt hypertenze je cenným vodítkem pro odhalení latentní TMA.

Bisfosfonáty jsou protiresorpční látky, které se běžně užívají k léčbě osteolytických metastáz a hyperkalcémie u onkologických malignit. Jelikož jsou vylučovány v nezměněné podobě močí, mohou nepřiměřeně vysoké dávky bisfosfonátů působit nefrotoxicky. Konkrétně při léčbě pamidronátem byl opakovaně pozorován vývoj nefrotického syndromu majícího za histologický korelát tzv. kolabující glomerulopatii. Z hlediska preventivního se lze při léčbě bisfosfonáty vyvarovat závažnějšího nefrotoxického účinku tím, že je sledována proteinurie, nejsou překračovány doporučené dávky a dávky jsou upraveny úměrně stupni renální insuficience.

Základním účelem TKD je umožnit podání protinádorové terapie v dávkách, které by za jiných okolností byly letální. Konvenční myeloablativní (allogenní či autologní) TKD užívá přípravné režimy spočívající v chemoterapii a ozařování, cílených na zničení samotné nemoci a kostní dřene. Následně se znovuvytváří hematopoetický systém dodáním kmenových buněk do organismu. Z důvodu značné toxicity klasických myeloablativních technik byly nově vyvinuty nemyeloablativní (tzv. mini-allo) transplantace spočívající na poněkud odlišném principu – je využit účinek graft versus tumor.



TKD je spojena s výskytem akutního selhání ledvin dosahujícím až 33% incidence, přičemž výskyt u autologní TKD je nižší než u TKD allogenní (nejspíše proto, že se neuplatňuje reakce štěp versus příjemce a nejsou podávány potenciálně nefrotoxické imunosupresivní látky typu kalcineurinových inhibitorů). U nemyeloablativní allogenní TKD je výskyt akutního selhání ledvin nižší než u TKD myeloablativní. Nejvýznamnější příčinou akutního selhání ledvin bývá venookluzivní choroba, která bývá vyvolána působením přípravného režimu zahrnujícího cyklofosamid, busulfan a/nebo celotělové ozařování. Venookluzivní choroba se manifestuje jako hepato-renální syndrom. Jaterní postižení má různou závažnost, která se v mezím případě projevuje jaterním selháním s infaustní prognózou. Samotné akutní selhání ledvin má podobu především funkčních změn, nikoli změn