

poškození v současné době nelze ovlivnit, mohli bychom ovlivnit ztrátu podocytů vznikající sekundárně v důsledku glomerulární hypertenze, např. dosažením nízkého cílového krevního tlaku, podáváním inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu či antagonistů angiotensinu, event. i nízkoproteinovou dietou.

Více informací o biologii podocytů by mohlo pomoci zasáhnout i přímo do procesu apoptózy podocytů. V modelu 5/6 nefrektomie byla prokázána v sklerotických (a méně i dosud nesklerotických) glomerulech zvýšená tvorba thymosinu $\beta 4$, který hraje důležitou roli v indukci fibrózy, angiogenezi a bojení (Xu et al., 2005). Další informace o genech exprimovaných a proteinech produkovaných sklerotickými glomeruly nebo ještě lépe primárně či sekundárně poškozenými podocyty by mohly být potenciálně využitelné terapeuticky.

Nedávno bylo prokázáno, že kortikosteroidy (dexamethason) působí v experimentu přímo na kultivované myši podocyty a indukují v nich tvorbu některých proteinů, které mohou podocyty před apoptózou chránit (např. ciliary neurotrophic factor, αB -krystalin, nebo heat shock protein 27) (Ransom et al., 2005). Podobně bylo prokázáno u potkanů v modelu nefrotického syndromu navozeného aminonukleosidem puromycinu, že cyklosporin snižuje patologicky zvýšenou expresi proteinu ZO-1 (Kim et al., 2005), který se podílí na vytváření struktury přepážky mezi výběžky podocytů (slit diaphragm). Je možné, že kortikoidy a cyklosporin nenavozují remisi nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů či fokálně segmentální glomerulosklerózy působením na stále marně hledaný cirkulující permeabilitní faktor tvořený snad lymfocyty T, ale že jejich antiproteinurický účinek souvisí s jejich přímým působením na podocyty.

Nelze tedy pochybovat o tom, že pozornost molekulárních biologů i nefrologů se bude v nejbližší budoucnosti zaměřovat stále více na podocyty. Doufejme, že tento „podocentrický“ posun v pohledu na glomerulární onemocnění přinese v dohledné době prospěch i našim pacientům.

Literatura

- Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2001;89:342–347.
- Kim BS, Park HC, Kang SW, et al. Impact of cyclosporin on podocyte ZO-1 expression in puromycin aminonucleoside nephrosis rats. *Yonsei Med J* 2005;46:141–148.
- Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1475–1485.
- Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342–348.
- Ransom RF, Vega-Warner V, Smoyer WE, et al. Differential proteomic analysis of proteins induced by glucocorticoids in cultured murine podocytes. *Kidney Int* 2005;67:1275–1285.
- Xu BJ, Shyr Y, Liang X, et al. Proteomic patterns and prediction of glomerulosclerosis and its mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2967–2975.

Cirkulující zánětlivé endotelové buňky mohou přispívat u pacientů s renální vaskulitidou k dysfunkci endotelových progenitorů a progresi onemocnění

Holmen C, Elsbeikh E, Stenwinkel P, et al. Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3110–3120.

U pacientů s různými typy cévního poškození včetně pacientů s vaskulitidou byly již v minulosti prokázány cirkulující endotelové buňky (Woywodt et al., 2003). Tyto cirkulující endotelové buňky lze rozdělit podle povrchových znaků do dvou skupin: a) endotelové progenitorové buňky (EPC), které pocházejí z kostní dřeně a lze je charakterizovat např. membránovou expresí receptoru pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGFR-2) a schopností reendotelizovat poškozené úseky cév; b) zánětlivé endotelové buňky (IEC), které se pravděpodobně uvolňují z poškozených cév a jejich přítomnost v cirkulaci je známkou poškození cévní stěny.

Wegenerova granulomatóza je stejně jako jiné ANCA-asociované vaskulitidy charakterizována přítomností protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), které zprostředkovávají poškození endotelu aktivovanými neutrofily a také přítomností protilátek proti membráně endotelových buněk (Holmen et al., 2004). Množství cirkulujících zánětlivých endotelových buněk by mohlo být u ANCA-asociované vaskulitidy markerem aktivity cévního zánětu.

Autoři v komentované práci testovali hypotézu, že cirkulující zánětlivé endotelové buňky: 1) jsou fenotypově odlišné od endotelových progenitorových buněk; 2) mohou být markerem aktivity onemocnění; 3) přispívají k progresi onemocnění tím, že navozují dysfunkci endotelových progenitorových buněk.

Byla studována skupina 36 anti-PR3-ANCA pozitivních pacientů (16 s nově diagnostikovaným aktivním onemocněním, 20 v remisi onemocnění) a skupina 20 věkově srovnatelných zdravých dobrovolníků.

Cirkulující zánětlivé endotelové buňky byly charakterizovány jako endotelové buňky exprimující VAP-1 (vaskulární adhezní protein-1) a MICA (MHC class I-related chain A), endotelové progenitorové buňky byly izolovány a kultivovány a charakterizovány mj. pomocí protilátek proti VEGFR-2 a endotelové NO syntáze (eNOS). Byla také testována schopnost VAP-1

Journal of the
**American
Society of
Nephrology**



a MICA pozitivních endotelových buněk tvořit pro neutrofilů specifické chemokiny (např. IL-8, ENA nebo MIP-1 α). Dále byl testován vliv supernatantu těchto buněk na migraci neutrofilů a na proliferaci endotelových progenitorových buněk. Pomocí imunohistochemie byla studována u dvou pacientů přítomnost VAP-1 a MICA pozitivních buněk v biopsicky odebraných vzorcích ledvin.

U pacientů s Wegenerovou granulomatózou a zejména u pacientů s aktivní vaskulitidou byl počet cirkulujících zánětlivých (VAP-1 a MICA pozitivních) endotelových buněk ve srovnání s kontrolami významně zvýšen. Tyto buňky exprimovaly různé markery zralých endotelových buněk, neexprimovaly ale marker CD133 specifický pro progenitory a neproliferovaly. Počet kolonií endotelových progenitorových buněk (pozitivních na VEGFR-2 a eNOS) byl naopak u Wegenerovy granulomatózy v remisi a zejména u aktivní vaskulitidy ve srovnání s kontrolami významně snížen. Endotelové progenitorové buňky exprimovaly marker CD133, ale neexprimovaly ani VAP-1, ani MICA. Koncentrace chemokinů specifických pro neutrofilů byly v supernatantu z VAP-1 a MICA pozitivních buněk od pacientů s aktivní Wegenerovou granulomatózou ve srovnání s pacienty v remisi a kontrolami zvýšeny. Supernatant z VAP-1 a MICA pozitivních (zánětlivých) endotelových buněk inhiboval proliferaci endotelových progenitorových buněk a jejich schopnost migrovat po podání vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF). V biopsických vzorcích dvou pacientů s Wegenerovou granulomatózou bylo možno prokázat expresi VAP-1 a MICA na endotelových buňkách v ledvinách. Počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk koreloval pozitivně s počtem leukocytů, CRP a počtem vaskulitidou postižených orgánů a negativně s koncentrací hemoglobinu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Základním přínosem komentované práce je rozlišení dvou subpopulací cirkulujících endotelových buněk: endotelových progenitorových buněk (CD133 pozitivních), které pocházejí z kostní dřeně a mají schopnost reendotelizovat poškozené cévy, a zánětlivých endotelových buněk, které se zřejmě uvolňují do cirkulace při poškození cévní stěny a které produkují chemokiny atrahující neutrofilů a inhibují proliferaci a migraci endotelových progenitorů, a hojení cévních lézí tedy pravděpodobně zhoršují. Pacienti s aktivní ANCA-asociovanou renální vaskulitidou měli zvýšený počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk, ale snížený počet endotelových progenitorových buněk, u pacientů v remisi počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk klesal a počet endotelových progenitorů stoupal, cirkulující zánětlivé endotelové buňky však zůstávaly i u pacientů v remisi vyšší než u zdravých kontrol.

Autoři ukázali na vztah mezi cirkulujícími zánětlivými buňkami a počtem leukocytů a CRP, zajímavé by bylo vědět, zda cirkulující zánětlivé buňky koreluje také s titrem anti-PR3 protilátek. Je pravděpodobné (jak uvádějí i autoři), že pozorované změny nejsou specifické ani pro Wegenerovu granulomatózu, ani pro ANCA-asociované vaskulitidy. Přesto není vyloučeno, že např. mezi anti-PR3 pozitivní Wegenerovou granulomatózou a anti-MPO pozitivní mikroskopickou polyangiitidou mohou být v počtu cirkulujících zánětlivých endotelových buněk významné rozdíly vzhledem k demonstrovanému vztahu mezi počtem cirkulujících zánětlivých endotelových buněk a počtem postižených orgánů a obvykle rozsáhlejšímu orgánovému poškození u Wegenerovy granulomatózy. Zatím také nevíme, zda má počet cirkulujících zánětlivých endotelových buněk nebo endotelových progenitorů před zahájením terapie prognostický význam, a jaký je časový vývoj poklesu cirkulujících zánětlivých endotelových buněk a vzestupu endotelových progenitorů ve vztahu k poklesu titru ANCA, CRP, plazmaferézám, imunosupresivní léčbě a jejímu typu.

Pacienti s chronickým selháním ledvin mají ve srovnání se zdravými kontrolami významně snížený počet endotelových progenitorových buněk v periferní cirkulaci (De Groot et al., 2004). Uremické sérum inhibuje diferenciaci a funkční aktivitu endotelových progenitorů. Po zahájení dialyzační léčby počet cirkulujících endotelových progenitorů stoupá. K poklesu cirkulujících endotelových progenitorů může přispívat i deficit erythropoetinu. Snížený počet endotelových progenitorů může být jedním z faktorů přispívajících k velmi vysokému kardiovaskulárnímu riziku pacientů s chronickým selháním ledvin. V komentované studii měla ale jen asi třetina pacientů pokročilou chronickou renální insuficienci (sérový kreatinin vyšší než 300 $\mu\text{mol/l}$). Uremie tedy nemohla být hlavní ani jedinou příčinou poklesu cirkulujících endotelových progenitorů.

Nové informace o cirkulujících endotelových buňkách u ANCA-asociované renální vaskulitidy nemusí mít význam pouze pro monitoraci aktivity onemocnění. Počet endotelových progenitorů lze zvýšit např. podáváním erythropoetinu (Heenschen et al.) nebo statinů (Walter et al., 2004). Lze tedy předpokládat, že cirkulující endotelové buňky a endotelové progenitorové buňky zůstanou i nadále v pozornosti nejen experimentálních nefrologů, ale i kliniků. Některé běžně užívané léky (erythropoetin, statiny) mohou také získat nové, nečekané indikace.

Literatura

- De Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, et al. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 2004;66:641–646.
- Heenschen C, Aicher A, Lehmann R, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003;102:1340–1346.
- Holmen C, Christensson M, Pettersson E, et al. Wegeners granulomatosis is associated with organ-specific anti-endothelial cell antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1049–1060.

Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM. Effects of statins on endothelium and endothelial progenitor cell recruitment. *Semin Vasc Med* 2004;4:385–393.

Woywodt A, Streiber F, de Groot K, et al. Circulating endothelial cells as markers of ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Lancet* 2003;361:206–209.

Do první skupiny, označené jako „refractory“ hyperparathyreóza, náleželo 17 osob, druhá skupina, vyhodnocená jako „kontrolovaná“ aktivita příštítných tělísek, zahrnovala 86 osob, tedy většinu.

Byly stanoveny parametry fosfokalciového metabolismu včetně kostního izoenzymu alkalické fosfatázy,