

možno dodat, že po stanovení diagnózy otravou Aas u první skupiny devíti žen začátkem 90. let bylo v následujících šesti letech v Belgii identifikováno více než dalších 100 pacientů s touto otravou, z nichž přibližně 70 % muselo být léčeno chronickou hemodialyzační léčbou. Podobné případy byly hlášeny z dalších zemí. Kromě vývoje intersticiální fibrózy (a chronického selhání ledvin) je pro intoxikaci Aas typické postižení proximálního tubulu (a vznik Fanconioho syndromu) a velmi pravděpodobná je i vazba na vývoj karcinomu močového traktu.

Význam článku lze spatřovat především v tom, že vyzdvihuje potřebu lepší informovanosti lékařů a zvláště nefrologů v této oblasti. Je možno tuto úvahu rozvést v tom směru, že přinejmenším stejně, pravděpodobně však větší úsilí bude vyžadovat osvěta laické veřejnosti, které je poskytována často jen velmi kusá či zkreslená informace o herbálních přípravcích ze strany homeopatů a producentů herbální medicíny.

#### Literatura

Allen D, Bell J. Herbal medicine and the transplant patient. *Nephrol Nurs J* 2002;269–274.

Bellinghieri G, Santoro D, Bucca M, Savica V. Therapy of kidney diseases in poor people in France during the 18th century. *J Nephrol* 2004;17: 619–624.

Ernst EE. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999;354:2014–2016.

Harkins KJ. What's the use of cranberry juice? *Age Ageing* 2000;29:9–12.

Powell T, Hsu F, Turk J, Hruska K. Ma-huang strikes again: Ephedrine nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:153–159.

Roemheld-Hamm B, Dahl NV. Herbs, menopause and dialysis. *Semin Dial* 2002;15:53–59.

Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994;343:174.

Terris M, Issa M, Tacker J. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001;57:26–29.

Zaid D. Takaout induced acute renal failure. *Semin Urology* 2002;28:140–143.

## Lidský rekombinantní erythropoetin omezuje renální ischemicko-reperfuzní poškození

Patel NSA, Sharpley EJ, Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Britti D, Yaqoob MM, Thiemeermann C. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney *in vivo*. *Kidney Int* 2004;66:983–989.

**E**rythropoetin (EPO) je silný stimulant proliferace erytroidních progenitorových buněk a jejich vývoje do zralých erytrocytů. Existují doklady o tom, že EPO omezuje následky ischemicko-reperfuzního poškození mozku, střeva, srdce i ledviny, avšak není jasné, zda je účinný za situace, kdy je podáván ještě před ischemií, nebo v době, kdy je ledvina již ischemizována, ale ještě nebyla reperfundována. Protože mechanismus účinku EPO není dosud zcela jasný, Patel et al. provedli experiment, ve kterém podávali lidský rekombinantní EPO v dávce 1 000 IU/kg po tři dny

před ischemickým insultem myši ledviny nebo ve stejné dávce 5 minut před reperfuzí. Experimenty byly prováděny *in vivo*.

Experiment byl proveden na 59 myších, které byly rozděleny do dvou hlavních větví experimentu – s akutním podáním EPO před reperfuzí a s třídní předléčbou. První větev experimentu sestávala z těchto skupin: (1) skupina byla kontrolní a tato zvířata byla vystavena 30minutové ischemii obou ledvin a následně reperfuzi; (2) skupina dostala subkutánně bolus EPO 1 000 IU/kg 5 minut před reperfuzí – tedy v době, kdy byly ledviny již ischemizovány po 25 minut; (3) skupina měla jen klamavou operaci (sham) bez ischemického inzultu; (4) skupina, ve které myši dostaly výše uvedenou dávku EPO, ale nebyly vystaveny ischemii. Druhá větev experimentu byla koncipována identicky s tím, že zvířata dostávala EPO po tři dny v dávce 1 000 IU/kg/den ještě před vlastní nebo zdánlivou ischemií.

Po 24 hodinách od zahájení reperfuze byla zvířata zabita, byla jim odebrána krev k separování plazmy a k následnému vyšetření kreatininémie a AST (jako markeru reperfuzního poškození proximálního tubulu). Ledviny byly odebrány za účelem histologického vyšetření, stanovení myeloperoxidázové aktivity (jako markeru akumulace polymorfonukleárů) a změření koncentrace malondialdehydu (jako markeru peroxidace lipidů).

Autoři zjistili, že zvířata, která byla předléčena EPO po tři dny před ischemií, měla významně menší strukturální poškození, nižší sérové koncentrace kreatininu a urey, stejně jako nižší aktivitu myeloperoxidázy a nižší koncentraci malonaldehydu v porovnání se zvířaty vystavenými stejnému renálnímu poškození, avšak bez léčby EPO. Podobné výsledky byly dosaženy i v případě akutního podání EPO před reperfuzí. Je ale třeba poznamenat, že autoři pozorovali větší rozdíly mezi skupinami v případě předléčby EPO. U klamavě opeřovaných zvířat bez ischemického poškození neměl EPO žádný zjevný účinek.

Jaký je možný mechanismus ochranného účinku EPO? Autoři spekulují o možnosti, že EPO zvyšuje expresi ochranných genů, jako je endotelální nitric oxid syntetáza (eNOS), magnesium superoxid dismutáza nebo protein tepelného šoku (HSP 70). V případě předléčby bylo nepochybně dosaženo vysokých koncentrací EPO, protože jeho poločas eliminace u hlodavců je kolem deseti hodin. Důležitý možný mechanismus účinku vidí autoři v možnosti, že kmenové buňky z kostní dřeně přispívají k rychlejší regeneraci poškozených buněk proximálního tubulu. Existují rovněž doklady o tom, že předléčba EPO vede ke zvýšení počtu cirkulujících endotelových progenitorových buněk. Není ale zatím jasné, zda zvýšení počtu těchto progenitorových buněk chrání ledvinu před ischemicko-reperfuzním poškozením nebo zda urychluje vlastní zotavení po ischemii.

Tato studie je první, která ukázala, že předléčba EPO před ischemií i jeho akutní podání při samotné ischemii

mii krátce před reperfuzí má renoprotektivní účinky. Teoreticky se tak nabízí nová možnost, jak léčit nemocné s ischemickým insultem ledvin. Tato studie tak může být racionálním základem pro plánování nových klinických studií s podáváním lidského rekombinantního EPO při ischemickém poškození ledvin.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Práce Patela a spolupracovníků recentně publikovaná v Kidney International je významným příspěvkem ke studiu mechanismu a možné léčbě ischemicko-reperfuzního poškození (I/R). Toto poškození je vlastní každé transplantaci ledviny, ale uplatňuje se například i při akutních cévních uzávěrech vlastních ledvin. Chronická ischemie se nepochybně uplatňuje při patogenezi renálního poškození při aterosklerotickém poškození renálních cév.*

*Důsledky ischemicko-reperfuzního poškození jsou jak krátkodobé, tak i dlouhodobé. V krátkodobém horizontu se projeví jako akutní tubulární nekróza, kdežto dlouhodobé následky, po řadě měsíců či dokonce let, mohou být příčinou chronických a ireverzibilních změn v renální struktuře a funkci (Basile et al., 2001). Zatímco klinických dokladů této hypotézy je v klinické nefrologii poskrovnu, v případě transplantací ledvin existuje dokladů mnoho. Ischemicko-reperfuzní insult je totiž v případě transplantace ledviny výraznější a rovněž jeho hojení trvá delší dobu. Bylo prokázáno, že nemocní, kteří měli po transplantaci ledviny opožděný rozvoj funkce štěpu z důvodů akutní tubulární nekrózy, měli i častější výskyt akutních rejekcí a rovněž i kratší funkci štěpu (Tilney et al., 1997).*

*Komentovaná práce je novátorská i z jiného pohledu. Naznačuje totiž možné směry dalšího rozvoje léčby chronických onemocnění ledvin končících jejich nezvratným selháním. V kardiologii je současným hitem léčby chronické kardiální dysfunkce použití kmenových buněk (Mathur a Martin, 2004). Ty se pravděpodobně diferencují na buňky myokardu, které nabradí místo funkční jizvy jako následek infarktu myokardu (tedy následky chronické ischemie). Existuje tedy možná analogie mezi současnými poznatky z experimentální kardiologie a touto komentovanou prací. I když je komentovaná práce Patela et al. pouze krátkodobá, je léčba rekombinantním EPO překvapivě účinná. Mechanismus účinku sice zatím není zcela jasný, ale jedním z vysvětlení může být stimulace progenitorových buněk, které jsou schopné transdiferenciace na jiný typ buněk (Dominici et al., 2004), pravděpodobně i na buňky renálních tubulů. Je možno spekulovat, že tento mechanismus se může uplatnit i v delším časovém úseku. Potvrzení této hypotézy mohou přinést dlouhodobé experimenty a konečnou odpověď i klinické studie. Můžeme tak být svědky začátku výzkumu, na jehož konci se rýsuje zvládnutí dosud nezvratného procesu progresu chronických renálních onemocnění.*

## Literatura

Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F887–899.

Dominici M, Pritchard C, Garlits JE, Hofmann TJ, Persons DA, Horwitz EM. Hematopoietic cells and osteoblasts are derived from a common marrow progenitor after bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11761–1176.

Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet* 2004;364:183–192.

Tilney NL, Guttman RD. Effects of initial ischemia/reperfusion injury on the transplanted kidney. *Transplantation* 1997;64:945–947.

## Akutní nefrotoxicita tacrolimu a sirolimu u transplantované ledviny

Ninova D, Covarrubias M, Rea DJ, Park WD, Grande JP, Stegall MD. Acute nephrotoxicity of tacrolimus and sirolimus in renal isografts: Differential intragraft expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -smooth muscle actin. *Transplantation* 2004;78(3):338–344.

Zavedení kalcineurinových inhibitorů, cyklosporinu A a později tacrolimu, do imunosupresivních schémat vedlo k prodloužení funkce transplantovaných orgánů, avšak jejich užívání je spojeno s rizikem vzniku akutní i chronické nefrotoxicity. V poslední době jsme svědky zavádění nového imunosupresiva, sirolimu (původně označovaného jako rapamycin), který má antiproliferační účinky a dosud nepopsané nefrotoxické účinky. Recentní zprávy však hovoří o tom, že nemocní léčení od počátku sirolimem mají častěji opožděný nástup funkce štěpu způsobený akutní tubulární nekrózou.

Jedním z vysvětlení chronické nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů je zvýšená exprese transformujícího růstového faktoru  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), který je považován za klíčový regulátor fibrogenese. Poškození tubulárních buněk je rovněž považováno za úvodní inzult, který spustí kaskádu patofyziologických mechanismů končících fibrózou tubulointercia. Aktivované fibroblasty exprimují  $\alpha$ -aktin hladkého svalu. Průkaz jeho exprese může sloužit k detekci tubulárního poškození. Cílem experimentu Ninovové a spol. bylo ověřit vznik akutní nefrotoxicity tacrolimu i sirolimu po transplantaci isogenního (MHC identického) štěpu.

Experimenty byly provedeny na kmenu laboratorního potkana Lewis. Ledviny odebrané od dárcce stejného kmene byly perfundovány roztokem UW a následně heterotopicky transplantovány subrenálně příjemcům, kterým byly předtím odstraněny obě ledviny. Zvířata v kontrolní skupině nebyla léčena vůbec, další skupiny tvořila zvířata léčená tacrolimem v dávce 0,5 mg/den (nízká dávka); 1,5 mg/kg/den (střední dávka) a 5,0 mg/kg (vysoká dávka), nebo sirolimem 0,5; 1,5 nebo 6,5 mg/kg/den. Další kontrolní skupinu tvořila zvířata, jimž byla odstraněna jen jedna ledvina a byla léčena vysokými dávkami tacrolimu nebo sirolimu. Po 14 dnech od operace byl experi-