

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-

ment ukončen a bylo provedeno funkční a morfolo-  
gické vyšetření.

Vyšetření koncentrace obou imunosupresiv prokázalo, že i zvířata léčená jejich nízkými dávkami dosáhla terapeutických hladin běžných u člověka, zvířata léčená vysokými dávkami ale měla koncentrace již značně vysoké. Sérové koncentrace kreatininu byly signifikantně vyšší u zvířat léčených vysokými dávkami tacrolimu i sirolimu oproti kontrolní skupině neléčených isograftů. V těchto skupinách byly rovněž zaznamenány rozdíly v morfolo-  
gickém obraze. Tato zvířata měla po transplantaci vyšší stupeň intersticiální fibrózy i vakuolizace. Tyto změny ale nevznikly v případě, kdy byly stejně vysoké dávky podávány zvířatům, jimž nebyla transplantována ledvina, ale podstoupily pouze jednostrannou nefrektomii.

Zajímavé byly rovněž výsledky exprese transformujícího růstového faktoru  $\beta$ . Zvířata po nefrektomii, která byla léčena vysokými dávkami obou imunosupresiv, měla vyšší expresi TGF- $\beta$ 1 v tubulointersticiu než zvířata bez léčby. Rovněž zvířata po transplantaci léčené vysokými dávkami tacrolimu i sirolimu měla vyšší expresi TGF- $\beta$ 1 oproti zvířatům bez léčby. Intenzita exprese TGF- $\beta$ 1 u zvířat po transplantaci léčených sirolimem nekorelovala s jeho plazmatickými koncentracemi. Exprese  $\alpha$ -aktinu hladkého svalu byla vyšší jen v případě léčby vysokými dávkami tacrolimu, podobného výsledku bylo dosaženo i u vysokých dávek sirolimu.

Tato studie tedy prokázala, že vysoké dávky tacrolimu i sirolimu po transplantaci ledviny vedou ke strukturálním změnám, především tubulointersticia, spolu se zvýšením exprese profibrogenních růstových faktorů. I když má studie řadu nedostatků, výsledky mají klinickou relevanci. Malé dávky tacrolimu nejsou po transplantaci nefrotoxicke. Ischemicko/reperfuzní poškození spojené s transplantací je hlavním rizikovým faktorem, který se podílí na nefrotoxicitě jak tacrolimu, tak i sirolimu.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Protože po transplantaci ledviny není de-novo použití sirolimu (= bezprostředně po transplantaci) zatím příliš časté, jsou i klinické zkušenosti s nefrotoxicitou krátce po transplantaci velmi malé. Tato studie je poměrně jednoduchým experimentem, který na modelu heterotopické transplantace ledviny ukázal, že vysoké dávky sirolimu jsou nefrotoxicke, pokud nefrotoxicitu měříme koncentrací kreatininu v séru a morfolo-  
gickou analýzou. Důkazů o tom, že sirolimus může být nefrotoxicke, je pramálo. Z klinických pozorování víme, že u nemocných léčených de-novo sirolimem je častěji přítomna akutní tubulární nekróza (McTaggart et al., 2003). Vysvětlení je prosté: sirolimus jako antiprolife-*

*rační lék brání rychlejší regeneraci tubulů (Seghal, 1995). Studie Ninové a spol. vychází právě z těchto pozorování. Zjištění, že vysoké dávky sirolimu po transplantaci vedou ke zvýšení exprese profibrogenního TGF- $\beta$ 1 v intersticiu je jistě zajímavé. V dlouhodobém sledování bychom totiž mohli očekávat, že zvýšená exprese TGF- $\beta$ 1 povede k rychlejšímu vývoji renální fibrózy, podobně jako je tomu v případě chronické nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů. Avšak dávky sirolimu zde použité byly extrémní, stejně tak jako dosažené plazmatické koncentrace. Takto postavený experiment není možné prodloužit na dobu delší než 14 dní z jednoho prostého důvodu – zvířata by prostě nepřežila léčbu vysokými dávkami ani tacrolimu, ani sirolimu. Již dávky sirolimu vyšší než 1 mg/kg/den vedou u potkana k průjmům, k neprospívání a k poklesu hmotnosti (Viklický et al., 2000). Dlouhodobé, řadu týdnů trvající studie proto používají dávky 0,5 mg/kg/den, která – jak sami autoři ukázali – vede k dosažení plazmatických koncentrací, které jsou nepochybně imunosupresivní. To, co bylo řečeno o sirolimu, platí i o vyšších dávkách tacrolimu. Nelze tedy soubli-  
saut s autory článku, že dlouhodobé experimenty vysvětlí otázku, zda uvedené nefrotoxicke změny jsou jen přechodné, nebo zda se stanou podkladem vzniku chronických změn. Na druhou stranu, protože je sirolimus antiproliferační imunosupresivum, je možné předpokládat, že autory popsané úvodní poškození nemusí nutně vést ke konečnému selhání renální funkce.*

*Není rovněž možné přijímat výsledky této experimentální studie z pohledu humánních transplantací. Reaktivita imunitního systému i samotná reparační schopnost ledvin blodavců a primátů je totiž značně odlišná. Pro potvrzení výsledků studie by bylo vhodné zopakovat experiment na jiném kmeni laboratorního potkana, protože je známo, že kmeny laboratorních potkanů jsou různě citlivé na ischemicko/reperfuzní poškození (Basile et al., 2004). Jak sami autoři uzavírají a jak je výše naznačeno, má tato studie řadu nedostatků. Každopádně je ale první, která předpokládá nefrotoxicitu vysokých dávek sirolimu v případě předchozího ischemicko/reperfuzního inzultu spojeného s transplantací. Stává se tak podkladem k uskutečnění nových experimentů.*

## Literatura

Basile DP, Donohoe D, Cao X, Van Why SK. Resistance to ischemic acute renal failure in the Brown Norway rat: a new model to study cytoprotection. *Kidney Int* 2004;65:2201–2211.

McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, Feng S. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:416–423.

Seghal SN. Rapamune (sirolimus, rapamycin): An overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit* 1995;17:660–665.

Viklický O, Zou H, Muller V, Lacha J, Szabo A, Heemann U. SDZ RAD prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* 2000;69:497–502.

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

## Jak se vám líbí?

Již déle než půldruhého roku pro Vás vydáváme časopis Postgraduální nefrologie, a za tu dobu v něm bylo publikováno na sto článků s nejrůznějším zaměřením. Abychom mohli časopis dále zlepšovat a přibližovat co nejvíce Vaším skutečným potřebám, požádali jsme Vás během nedávného kongresu České nefrologické společnosti v Luhačovicích o vyplnění stručného dotazníku. Děkujeme těm, kteří nelitovali času a své názory nám jeho prostřednictvím tlumočili – jejich souhrn uvádíme níže. Stejnou možnost ale máte permanentně i vy všichni ostatní – můžete nám své názory, připomínky a návrhy posílat na adresu uvedenou v tiráži.

A jak tedy vypadají výsledky ankety uspořádané v Luhačovicích?

### **Jak Postgraduální nefrologii čtete?**

|               |        |
|---------------|--------|
| Pravidelně    | 47,5 % |
| Příležitostně | 22,5 % |
| Výjimečně     | 20,0 % |
| Nikdy         | 20,0 % |

### **Jak hodnotíte formu komentáře k vybraným publikacím?**

|                   |        |
|-------------------|--------|
| Je velmi zajímavá | 72,5 % |
| Někdy je zajímavá | 27,5 % |
| Není přínosná     | 0 %    |
| Je zcela nevhodná | 0 %    |

### **Které okruhy vás nejvíce zajímají (pořadí určené četností odpovědí)?**

1. Dialýza a její komplikace
2. Chronické selhání ledvin
3. Diabetes a ledviny
4. Hypertenze a ledviny
5. Peritoneální dialýza
6. Glomerulopatie
7. Akutní selhání ledvin
8. Infekce močových cest
9. Transplantace ledvin
10. Genetika a ledviny
11. Experimentální nefrologie

### **Co v časopise postrádáte?**

- grafy a fotografie
- kasuistiky
- diskuse čtenářů k uvedeným tématům
- psychosociální aspekty nefropatií a selhání ledvin a jejich celospolečenský význam
- psychosomatika v nefrologii
- více stránek
- distribúcia na Slovensko
- nefrokvíz