

fropatii. Hypertenze dárce tak – bez ohledu na přítomné histologické změny – představuje riziko pro vznik chronické transplantací nefropatie. V patofyziologii uvedeného postižení hraje zjevnou roli fakt, že ještě před transplantací jsou v „hypertenzních“ ledvinách zvýšeně exprimovány některé zánětlivé cytokiny, které umožňují snazší a rychlejší imunitní rozpoznání po transplantaci.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato na první pohled nenápadná práce významně doplňuje desítky prací skupiny spolupracovníků kolem prof. Tilneyho z Bostonu, zabývající se nyní již vlastně 15 let chronickou rejekcí (v případě transplantací ledvin je tento proces v poslední době nazýván chronickou transplantací nefropatií – chronic allograft nephropathy). Ta se významným způsobem podílí na ztrátě funkce transplantované ledviny v dlouhodobém sledování. Práce Pratschkeho a spol. poprvé v literatuře demonstruje, že ledviny odebrané od hypertenzního dárce jsou více imunogenní a jako takové snáze a rychleji po transplantaci podléhají procesu chronické transplantací nefropatie. Jistě, jedná se o práci experimentální a navíc provedené na kmenech laboratorních potkanů. Můžeme tedy vůbec vztáhnout výsledky této pozoruhodné práce k transplantacím u lidí? Domníváte se, že do určité míry můžeme.

V posledních letech byl vzestup, respektive udržení počtů transplantací ledvin uskutečněn díky akceptování dárce tzv. marginálních, tedy takových, kteří jsou starší, mají nekontrolovanou hypertenzi nebo dokonce diabetes. Je jisté, že dlouhodobé přežití takovýchto ledvin je omezené i když krátkodobé výsledky jsou dobré (Tullius, 2001; Viklický, 2002). Transplantace těchto ledvin umožňuje život bez dialýzy desítkám i stovkám nemocným také v České republice. Nejednou se tak v ordinaci můžeme setkat s nemocným, který po třech letech od transplantace chválí svou „babičku“ pro setrvalý kreatinin 250 mmol/l. Rozhodnutí, které ledviny jsou ještě vhodné a které již nikoli, usnadňují tzv. biopsie nulté hodiny, tedy ještě před transplantací. Pokorná a spol. však demonstrovali, že rozsah glomerulosklerózy sám o sobě není vhodný prognostický faktor (Pokorná, 2001). Právě výše uvedená experimentální práce Pratschkeho a spol. zapadá dobře do tohoto konceptu. Histologické změny v čase „0“ mají malý – pokud vůbec jaký – význam pro odhad krátko- a střednědobé prognózy transplantace. Je ale nepochybné, že dlouhodobá funkce takovéto transplantované ledviny bude omezena.

V poslední době se i v České republice více rozšířily počty transplantací od žijících dárce. Požadavek na absolutní zdraví je ve světle stále dokonalejších diagnostických metod iluzí. Někdy jsou pak akceptováni jako dárce lidé, u kterých byla zachycena poprvé esenciální hypertenze. Pratschkeho pozorování o zvýšené

imunogenicitě ledvin odebraných od dárce s hypertenzí (minimálně nekontrolovanou nebo špatně kontrolovanou) bude pravděpodobně univerzální. Ve světle popsanych experimentů by pak byla – v případě transplantace ledviny od dárce s hypertenzí – ztracena jedna z výhod transplantace ledviny od žijícího dárce v porovnání s dárce se smrtí mozku. U kadaverálních dárce totiž globální ischemie parenchymatálních orgánů vyvolaná autonomní bouří při mozkové smrti způsobuje vyšší expresi cytokinů a adhezních molekul. Antigenní struktury těchto ledvin jsou pak imunitním systémem příjemce snáze rozpoznány a následně snáze a rychleji odhojovány (Pratschke, 2000).

Jednou větou lze tedy tuto práci shrnout takto: Ledvina odebraná od dárce s hypertenzí bude mít po transplantaci, bez ohledu na prakticky normální morfologický nálezn před transplantací, omezenou dlouhodobou funkci.

Literatura

Tullius SG, Volk HD, Neuhaus P. Transplantation of organs from marginal donors. *Transplantation* 2001;72:1341–1349.

Viklický O, Bohmová R, Heemann U. Ledviny, stárnutí a transplantace. *Čas lék Čes* 2002;141:765–768.

Pokorná E, Vítko Š, Chadimová M, Schück O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69:36–43.

Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Accelerated rejection of rat renal allografts from brain death donors. *Ann Surg* 2000;232:263–271.

Zvýšená koncentrace homocysteinu zvyšuje expresi transkripčního faktoru pro zánětlivé cytokiny v experimentálním modelu – příspěvek k poodhalení patogeneze renálního postižení u nemocných s hyperhomocysteinemií?

Fan Zhang, Yaw L. Siow, Karmin O. Hyperhomocysteinemia activates NF-κB and inducible nitric oxide synthase in the kidney. *Kidney Int* 2004;65:1327–1338.

Hyperhomocysteinémie je již dlouho známa jako nezávislý rizikový faktor pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Kromě genetických predispozic, deficitu folátu a vitamínu B, vyššího věku a menopauzy, se hyperhomocysteinémie vyskytuje také u nemocných v renální insuficienci: čím je renální funkce horší, tím vyšší je i hodnota celkového homocysteinu. Současné studie ukázaly, že se hyperhomocysteinémie uplatňuje v cévní remodelaci a v poškození renálního intersticia, stejně tak jako v glomerulárním poškození.

Nukleární faktor κB (NF- κB) je transkripční faktor, který zvyšuje expresi zánětlivých cytokinů. NF- κB se vyskytuje v cytoplasmě v neaktivní formě, která je navázána na inhibiční faktor I κB . Po stimulaci NF- κB se I κB oddělí a aktivní forma tohoto transkripčního faktoru se přemístí do buněčného jádra. Zde se pak váže na tzv. genové promotery (= enzymy, které spustí přepis genu) genů pro cytokiny. Produkce indukibilní syntetázy oxidu dusnatého (iNOS) je řízena právě transkripčním faktorem NF- κB . Zvýšená produkce iNOS má pak za následek vyšší produkci oxidu dusnatého, která působí cytotoxicky. Cílem komentované studie bylo vyšetřit v experimentálním modelu vliv hyperhomocysteinémie na expresi NF- κB a syntetáz oxidu dusnatého.

V pokusu byli použiti osmítýdenní potkani kmene Sprague-Dawley, kteří byli čtyři týdny krmeni 1) standardní dietou, 2) dietou o vysokém obsahu methioninu a 3) dietou o vysokém obsahu cysteinu. V každé skupině bylo po 16 zvířatech. Pomocí molekulárně biologických metod bylo následně měřeno množství jednotlivých syntetáz oxidu dusnatého (iNOS, eNOS a nNOS) a inhibičního faktor I κB -proteinu metodou „western blot“ a mRNA metodou „northern blot“. Dále byla změřena produkce nitritů a nitrátů v ledvinách. Pomocí imunohistochemického barvení bylo zobrazeno v renální tkáni místo produkce NF- κB a pomocí metody EMSA (electrophoretic mobility shift assay) pak byla kvantifikována exprese NF- κB .

Dieta s přebytkem methioninu vedla ke zvýšení plazmatické koncentrace homocysteinu, na rozdíl od diety s přebytkem cysteinu, která koncentrace homocysteinu nezvyšovala. Skupiny se nelišily ve funkci ledvin. Potkani s hyperhomocysteinémií měli vyšší obsah proteinu iNOS, mRNA pro iNOS a rovněž i větší množství oxidu dusnatého v ledvinách. Nejvyšší obsah iNOS i NF- κB byl imunohistologicky popsán ve dřeni ledvin. Tato zvířata měla rovněž vyšší aktivitu NF- κB a nižší produkci inhibičního faktor I κB .

Tato studie tak jasně ukázala, že dietou navozená hyperhomocysteinémie vede ke zvýšení renální aktivity NF- κB cestou zvýšené fosforylace I κB . Následně pak účinkem NF- κB dochází ke zvýšení intrarenálních hladin iNOS, a tak v konečném důsledku i ke zvýšení obsahu oxidu dusnatého i k tvorbě toxických peroxynitritů. Protože u zvířat krmených vysokým obsahem cysteinu k tomuto nedošlo, je zřejmé, že se jedná o mechanismus specifický pro hyperhomocysteinémií. Popsaný mechanismus tak může vysvětlit poruchu renálních funkcí u nemocných s hyperhomocysteinémií.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Již delší dobu je známo, že hyperhomocysteinémie je spojena s častějším vznikem kardiovaskulárních onemocnění (McCully, 1969). Spolu s renální insuficiencí

a renálním selháním tak představuje jednu z neklasických rizikových faktorů vzniku onemocnění srdce a cév (Ross, 1999). Koncentrace celkového homocysteinu jsou vysoké jak u nemocných v renální insuficienci, tak u pacientů léčených hemodialýzou. Příčiny zvýšení hodnot celkového homocysteinu u těchto nemocných jsou sice známy (Bostom, 1997), ale patofyziologická souvislost mezi vysokými koncentracemi celkového homocysteinu a renální dysfunkcí nebyla dosud přesvědčivě dokázána.

Uvedená práce je tak vůbec jedna z prvních, která ukazuje na příčinný vztah mezi hyperhomocysteinémií a zvýšenou produkcí transkripčního faktoru NF- κB , oxidu dusnatého a následně i toxických peroxynitritů. V této práci byl prokázán vztah mezi zvýšením produkce NF- κB a indukibilní izoformy syntetázy oxidu dusnatého (iNOS) v dřeni ledvin hyperhomocysteinemických potkanů. Souvislost vysokých koncentrací celkového homocysteinu s poškozením cév je již známa (Tsai, 1994). Transkripční faktor NF- κB se uplatňuje při expresi genů pro zánětlivé cytokiny, a je tak škoda, že autoři této práce nerozšířili své analýzy i na přítomnost některých cytokinů a růstových faktorů. Ty jsou většinou produkovány lymfocyty a makrofágy a uplatňují se v tkáňovém poškození a fibrotizaci. V uvedené studii sice nebyla zaznamenána vyšší přítomnost mononukleárních buněk, ale vyšetření bylo vlastně jen orientační a soustředilo se jen na průkaz makrofágů. Konečně i trvání hyperhomocysteinémie (4 týdny) mohlo být příliš krátké na to, aby se vyvinuly závažnější strukturální změny včetně vyšší přítomnosti mononukleárních buněk.

I když jsou tak závěry práce poněkud spekulativní, její význam spočívá v tom, že pomocí jednoduchých metod (diety) byl vytvořen model hyperhomocysteinémie a že hypotéza předkládaná autory do určité míry vysvětluje vztah mezi hodnotami celkového homocysteinu a horší renální funkcí, respektive intersticiálním postižením. Vztah koncentrací homocysteinu a renálních lézí je tak možná „dialektický“: Renální insuficience představuje jednu z příčin hyperhomocysteinémie, ale na druhé straně se hyperhomocysteinémie může podílet i na urychlení progresu renální insuficience mechanismem, který popsali autoři této zajímavé studie.

Literatura

- Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10–20.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111–128
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6369–6373.