

Literatura

- Dhondt A, Vanholder R, van Biesen W, et al. The removal of uremic toxins. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 7):47-59.
- Lessafer G, de Smet R, Lameire N, et al. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:50-57.
- Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, et al. Effect of dialysis membranes and modelle molekule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1999;33:349-355.
- Vanholder R, de Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1815-1823.
- Vanholder R, de Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1815-1823.
- Vanholder R, Argilés A, Baumeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Org* 2001;24:695-725.
- Vanholder R, Glorieux G, Lameire N. The other side of the coin: impact of toxin generation and nutrition on the uremic syndrome. *Semin Dial* 2002;15:311-314.

Dokladů pro poškození tubulů a intersticia ledvin v důsledku proteinurie přibývá

Nakajima H, Takenaka M, Kaimori J-Y, et al. Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin. J Am Soc Nephrol 2004;15:276-285.

Brunskill NJ. Albumin signals the coming of age of proteinuric nephropathy. J Am Soc Nephrol 2004;15:504-505.

Proteinurie je u pacientů s chronickým glomerulárním onemocněním nezávislým rizikovým faktorem progrese chronické renální insuficience (Peterson et al., 1995; Ruggenti et al., 1998). V původní Brennerově teorii byla proteinurie chápána jen jako nepřímý ukazatel intraglomerulárního tlaku a pokles proteinurie při terapii inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu byl interpretován jako doklad účinku těchto léků na intraglomerulární tlak. Histologické studie ale ukázaly, že progrese chronické renální insuficience lépe než se závažností glomerulárních změn koreluje s tíží změn tubulointersticiálních. Bylo tedy třeba vysvětlit, jakým mechanismem se přenáší glomerulární poškození na tubulointersticiu. Experimentální studie přispěly ke vzniku představy, že proteiny filtrované ve zvýšené míře v glomerulech stimulují při zpětné resorpci buňky proximálního tubulu k produkci např. cytokinů s následným zánětem a fibrózou renálního intersticia. Redukce proteinurie by tak měla mít příznivý účinek na progresi chronického renálního onemocnění i bez ovlivnění intraglomerulárního tlaku.

V komentované studii Nakajima et al. studovali vliv albuminu na kulturu myších buněk proximálního tubulu. Prokázali, že albumin stimuluje v buňkách proximálního tubulu aktivaci transkripčních faktorů Stat 1 a 5, která byla zřejmě zprostředkována reaktivními formami kyslíku, které vznikají v buňkách proximálního tubulu působením membránově vázané NADPH oxidázy. Ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku může v buňkách proximálního tubulu přispívat

také snížená aktivita antioxidačních enzymů, např. katalázy či glutathionperoxidázy.

Experimentální studie již v minulosti prokázaly, že albumin v buňkách proximálního tubulu aktivuje různé proteiny, které hrají důležitou roli v intracelulární signalizaci, např. proteinkinázu aktivovanou mitogeny, kinázu c-jun a proteinkinázu C. Mechanismus, jímž albumin aktivuje tyto systémy, však dosud není jasný a interakce albuminu s membránovými proteiny, které se podílejí na jeho zpětné resorpci v proximálním tubulu (cubilin, megalin), zřejmě albuminem indukovanou aktivaci intracelulárních mediátorů plně nevysvětluje. Albumin kromě aktivace transkripčních faktorů z rodiny Stat aktivuje v buňkách proximálního tubulu také transkripční faktor NF-κB. Aktivace transkripčního faktoru NF-κB je pak následována produkcí „koktejlu“ chemokinů, cytokinů, adhezních molekul a molekul extracelulární matrix (např. MCP-1, RANTES, IL-8, PAF, PDGF, TGF-β, endotelinu, fibronektinu, kolagenu), které stimulují infiltraci renálního intersticia monocyty/makrofágy, změnu fenotypu tubulárních buněk na buňky mesenchymální a zvýšenou tvorbu vaziva. Nedávno bylo také prokázáno (Klissic et al., 2003), že albumin stimuluje aktivitu proteinu, který vyměňuje na apikální membráně sodné ionty a protony (NHE-3, Na⁺/H⁺ exchanger 3). Stimulace zpětné resorpce sodných iontů albuminem v proximálním tubulu by mohla nejen přispět k vysvětlení retence sodíku u nefrotického syndromu, ale také k vysvětlení vztahu mezi proteinurií a hypertenzí.

Komentovaná studie přikládá další kamínek k pochopení mechanismů vlivu albuminurie na rozvoj tubulointersticiální fibrózy a progrese chronické renální insuficience tím, že pomáhá vysvětlit (zatím chybějící článek), tj. jakým mechanismem (stimulací produkce reaktivních forem kyslíku) aktivuje albumin v buňkách proximálního tubulu intracelulární mediátory. Přesnější pochopení těchto mechanismů může pochopitelně vést k nalezení účinných forem léčby proteinurických nefropatií a zpomalení (či zastavení) progrese chronické renální insuficience.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Experimentální studii působení albuminu na produkci reaktivních forem kyslíku v buňkách proximálního tubulu jsem vybral jako příklad významu základního výzkumu pro terapii renálních chorob. V současné éře funkční genomiky a proteomiky přibývá informací o vlivu různých patofyziologických podnětů, mediátorů nebo léků na transportní procesy a intracelulární děje v buňkách jednotlivých segmentů nefronu. Současné studium exprese velkého počtu (tisíců) genů a (minimálně stovek) proteinů (a jejich posttranslačních modifikací) povede jistě v krátké době k zásadnímu pokroku v pochopení patogeneze většiny nemocí včetně nemocí ledvin.

Jednou z důležitých oblastí, v nichž může funkční genomika a proteomika přinést zásadní informace, je studium vlivu proteinů (zejména, ale nikoli výhradně albuminu) na buňky proximálního tubulu. Nové informace mohou zcela zásadně změnit náš současný přístup k ovlivnění progresu chronické renální insuficience. Jestliže v současné době usilujeme primárně o redukci proteinurie, v budoucnu bychom mohli usilovat primárně o ovlivnění mechanismů, jimiž proteinurie aktivuje tubulární buňky a stimuluje intersticiální fibrózu.

I když mezi proteiny podílejícími se na patologické proteinurii byla z hlediska jejich působení na buňky proximálního tubulu největší pozornost věnována albuminu, je možné, že albumin není hlavním mediátorem zprostředkujícím aktivaci tubulárních buněk indukovanou proteinurií. Albumin může být kromě přímého působení na tubulární buňky také jen nosičem zánětlivých mediátorů (např. některých mastných kyselin). Prozáánětlivý účinek mohou mít také jiné močové proteiny, například transferin, štěpy komplementu či některé růstové faktory (Eddy, 2004). Je také nutno zdůraznit, že se zánětlivé mediátory u glomerulárních onemocnění mohou dostávat do tubulointersticia i bez závislosti na proteinurii, např. průnikem monocytů poškozeným Bowmanovým pouzdrem u rychle progresující glomerulonefritidy.

Jedním z výše zmíněných mediátorů, s jejichž pomocí buňky proximálního tubulu stimulují zánět v intersticiu, je chemokin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Potlačení exprese genu pro MCP-1 skutečně v experimentu snížilo rozsah poškození intersticia indukovaného proteinurií (Shimizu et al., 2003). Zánět a fibrózu intersticia indukované proteinurií lze také u potkanů zmírnit léčbou inhibitorem NF-κB (IkB – Takase et al., 2003).

U poškození tubulointersticia indukovaného proteinurií fibrózu intersticia předchází zánět intersticia. Ovlivnění intersticiálního zánětu představuje další možnou terapeutickou intervenci, která by mohla zpomalit progresi chronické renální insuficience. V modelu 5/6 nefrektomie u potkanů dochází ve zbylém renálním parenchymu k zánětu intersticia následovanému fibrózou. Není proto tak zcela nepochopitelné, že i u tohoto neimunologického poškození ledvin byl prokázán příznivý vliv mykofenolátu mofetilu na progresi renální insuficience (Fujihara et al., 1998).

Nové možnosti studia mechanismů progresu chronické renální insuficience u proteinurických nefropatií tak mohou v poměrně krátké době přinést praktické výsledky a přispět ke zlepšení kvality jejich života.

Literatura

Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:277–281.

Fujihara CK, Malheiros DM, Zatz R, et al. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 1998;54:1510–1519.

Klisc J, Zhang J, Nief V, et al. Albumin regulates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3008–3016.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.

Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. „Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia“ (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209–1218.

Shimizu H, Maruyama S, Yuzawa Y, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates renal injury induced by protein-overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1496–1505.

Takase O, Hirahashi J, Takayanagi A, et al. Gene transfer of truncated IkBα prevents tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 2003;63:501–513.

Metaanalýza studií léčby difuzní proliferativní lupusové nefritidy

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197–208.

O d roku 1982 se používá klasifikace lupusové nefritidy, která definovala 5, resp. 6 základních typů postižení ledvin u systémového lupus erythematoses (Churg, Sobin, 1982). Zatímco typ I, II a zřejmě i Va a Vb mají dobrou prognózu, prognóza proliferativní lupusové nefritidy (typ III, IV a Vc a Vd) je závažnější. Nejhorší prognózu má neléčená difuzní proliferativní lupusová nefritida (typ IV). Imunosupresivní léčba snížila u proliferativní lupusové nefritidy celkovou mortalitu i riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Metaanalýza Flanca et al. si dala za cíl zhodnotit efekt imunosupresivní léčby u pacientů, u nichž je v první renální biopsii prokázána difuzní proliferativní lupusová nefritida. Autoři zhodnotili všechny dostupné randomizované kontrolované studie nebo studie podobného designu (např. s alternující randomizací či randomizací dle rodného čísla) u pacientů s biopsicky prokázanou difuzní proliferativní lupusovou nefritidou. Do primární analýzy bylo z databází vybráno celkem 920 publikací, z nichž bylo nakonec vybráno 25 studií (33 publikací) celkem s 909 pacienty. Další 12 publikací obsahovalo substudie nebo dodatečná data, sedm autorů originálních publikací doplnilo autorům metaanalýzy na požádání některé další údaje. Dvanáct studií srovnávalo cyklofosfamid nebo azathioprin podávané společně se steroidy s léčbou samotnými steroidy, sedm studií hodnotilo vliv plazmaferézy, dvě studie vliv cyklosporinu, po jedné studii bylo věnováno mykofenolátu, misoprostolu, intravenózním imunoglobulinům a intravenóznímu metylprednisolonu.

Dle komentované metaanalýzy byla celková mortalita ve srovnání s monoterapií steroidy nižší u pacientů léčených steroidy a azathioprinem, ale nikoli u pacientů léčených steroidy a cyklofosfamidem. Kombinovaná léčba steroidy a cyklofosfamidem ani kombinovaná léčba steroidy a azathioprinem nesnížila ve srovnání