

# Nový drahokam v predikci a léčbě akutního poškození ledvin?

Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, et al. Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;382:416–426.

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) komplikuje pobyt v nemocnici 10–15 % všech hospitalizovaných pacientů, až 40 % pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci, a dokonce 50 % nemocných na jednotkách intenzivní péče.<sup>1</sup> Rozvoj AKI je silně spojen s nepříznivou krátkodobou i dlouhodobou prognózou. Významně vyšší riziko morbidit i mortality včetně rizika rozvoje *de novo* vzniklého chronického onemocnění ledvin provází především perzistentní formy AKI (tj. trvající déle než 48 hodin a méně než sedm dní) a akutní onemocnění ledvin (acute kidney disease, AKD, 7–90 dní). Časná predikce rozvoje AKI a jeho kauzální léčba představují absolutní priority současného výzkumu. V posledních letech jsme zaznamenali řadu perspektivních biomarkerů, žádný z nich se však zatím v klinické praxi z řady důvodů neuplatnil. Cirkulující solubilní receptor pro plazminogen urokinázového typu (suPAR) je již několik let zkoumán jako biomarker inflamace a imunitní aktivity. Zvýšené plazmatické koncentrace suPAR predikují mortalitu nejen u kriticky nemocných a nemocných v sepsi, ale i u pacientů s nádory, jaterním či kardiovaskulárním onemocněním. Zdá se však, že suPAR není pouhým epifenomenem odražejícím imuno-inflamatorní odpověď neutrofilů, monocytů a makrofágů. Cirkulující suPAR je schopen přímé aktivity  $\beta_3$ -integrinu v podocytech ledvin. Důsledkem je podocytární dysfunkce, proteinurie a glomerulární jizvení. Popsaný mechanismus nicméně nevysvětluje jeho úlohu v patogenezi AKI, kde primárním viníkem je tubulární systém a peritubulární mikrovaskulatura. Souvislostmi mezi suPAR a AKI se detailně

zabývala komentovaná studie. Autoři měřili plazmatické koncentrace suPAR u tří skupin pacientů v riziku rozvoje AKI: 1) periprocedurálně u nemocných podstupujících koronární angiografii (n = 3 827 pacientů), 2) u pacientů po kardiochirurgické operaci (n = 250) a 3) u kriticky nemocných v době jejich přijetí na jednotku intenzivní péče (n = 692). Primárním cílovým ukazatelem bylo riziko rozvoje AKI v prvních sedmi dnech, sekundárním cílovým ukazatelem byla mortalita a AKD v 90 dnech. Riziko rozvoje AKI narůstalo v těsné korelaci s nárůstem hodnot suPAR ve všech třech kohortách pacientů: neadjustované riziko vzniku AKI bylo 3,8násobně vyšší u koncentrací suPAR nacházejících se v nejvyšším kvartilu hodnot. Toto riziko přetrvávalo i po adjustaci na řadu významných kovariát (adjusted odds ratio – vážený poměr šancí [OR] 2,66, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,77–3,99). Incidence AKI u pacientů s nejvyšším kvantilem hodnot suPAR byla ve srovnání s nejnižším kvantilem v jednotlivých skupinách následující: po koronarografii 14 % vs. 4 %, po kardiochirurgickém výkonu 40 % vs. 16 %, u kriticky nemocných 53 % vs. 15 %. Významným počinem autorů je i mechanistický vhled do úlohy suPAR v patogenezi AKI. V myším experimentu s endogenní overexpresí suPAR nebo exogenní aplikací suPAR prokázali autoři významně výraznější poškození ledvin po podání kontrastní látky. Společným mechanismem bylo zvýšení energetických nároků a mitochondriální tvorba superoxidu. Neutralizace suPAR podáním monoklonální protilátky zmírnila funkční a histologické projevy AKI.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Studie prokázala schopnost suPAR predikovat rozvoj AKI nezávisle na řadě klinických proměnných (včetně výchozí funkce ledvin), a to napříč skupinami s nízkým i vysokým rizikem rozvoje AKI. V tomto poznání se komentovaná práce výrazně liší od většiny recentně studovaných biomarkerů, jejichž

hodnoty se zvyšují až po renálním inzultu, a nemají proto prediktivní význam. Zejména zpřesnění predikce periprocedurálního rozvoje AKI (operační trauma, kontrastní látky apod.) a rozpoznání vysoce rizikových pacientů může otevřít cestu k nalezení a uplatnění intervencí směřujících k mini-

malizaci procedurálních forem AKI. Nicméně jak zmiňuje Frank Tacke ve výborném doprovodném editoriale, interpretace zvýšených hodnot suPAR nebude v klinické praxi vůbec jednoduchá.<sup>2</sup> Absolutní hodnoty suPAR definující pacienty s nejvyšším rizikem AKI se ve studii významně lišily mezi jednotlivými kohortami nemocných. Posuzování dílčích hodnot bez klinického kontextu tak zcela jistě nebude možné, podobně jako u jakéhokoliv jiného biomarkeru. Navíc významná asociace mezi hodnotami suPAR a orgánovým poškozením se netýká pouze ledvin. Podobné vztahy byly popsány např. u jaterního selhání či u řady inflamatorních stavů (infekce, nádory, kardiovaskulární nemoci, diabetes). Hodnoty suPAR

tak nebude možné u pacientů s řadou přidružených akutních i chronických chorob vnímat jako specifické pro poškození ledvin.

Cenné může být také poznání patogenetické úlohy suPAR v rozvoji AKI (a možná nejen AKI). Experimentální část studie naznačuje, že suPAR není pouhým biomarkerem, ale i přímou součástí patogeneze akutního orgánového poškození, kdy ovlivněním buněčné bioenergetiky a oxidačním stresem zvyšuje náchylnost tubulárního systému k dalšímu poškození. Odstranění suPAR z cirkulace či neutralizace jeho biologického účinku mohou představovat plauzibilní terapeutické cíle a současně podněty pro další translační výzkum.

---

#### LITERATURA

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet 2019;394:1949–1964.
2. Tacke F. Risk Prediction for Acute Kidney Injury – Super Important, Now suPAR Easy? N Engl J Med 2020;382:470–472.