

Riziková varianta promotoru genu pro akvaporin-1 podmiňuje poruchu volného vodního transportu asociovanou s ultrafiltračním selháním a vyšším rizikem úmrtí

Morelle J, Marechal C, Yu Z, et al. *AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis.*

N Engl J Med 2021;385:1570–1580.

Úspěšnost léčby peritoneální dialýzou závisí na schopnosti dosáhnout dostatečné ultrafiltrace k udržení normohydratace. Již po zahájení dialyzační léčby pacienti vykazují v transportu solutů a tekutin značnou variabilitu, která se ještě akcentuje v dlouhodobém horizontu. Faktory ovlivňující počáteční rozdíl v transportu látek a vody přes peritoneum nejsou příliš jasné. Nedávná data podporují teorii o podílu genetického vlivu na transport. Hlavní determinantou ultrafiltrace je volný vodní transport přes akvaporin-1 (free water transport, FWT). Předpokládá se, že jedním z faktorů majících vliv na ultrafiltraci by mohla být variabilita v genu *AQP1* kódujícím kanály označované jako akvaporin-1. Cílem komentované studie bylo na základě klinických a genetických informací analyzovat vliv různých variant genu pro *AQP1* na velikost ultrafiltrace a prospívání pacientů léčených peritoneální dialýzou.

Jednalo se o retrospektivní studii 1 851 pacientů zahrzených do studijních kohort pěti států (Nizozemsko, Belgie, Španělsko, Velká Británie, Čína). Kromě základních demografických a klinických dat byly typizovány vzorky DNA z leukocytů periferní krve. K určení vztahu mezi transportními charakteristikami a variantami genu pro *AQP1* byla použita data z peritoneálních ekvilibračních testů (PET) provedených s 3,86% roztokem glukózy. Pouze při použití této koncentrace glukózy je možno validně vyšetřit volný vodní transport. Z identifikovaných variant genu *AQP1* je varianta rs2075574 asociovaná s volným vodním transportem, zatímco u jiných variant toto patrně nebylo. Asociace mezi rs2075574 a vodním transportem byla nezávislá na ostatních proměnných, tato varianta neměla vliv na reziduální renální funkci. Pacienti s TT genotypem této varianty dosahovali významně nižší čisté

i denní ultrafiltrace a sievingu sodíku oproti pacientům s CC genotypem (506 ml vs. 626 ml, $p < 0,007$), přestože rychlost peritoneálního transportu nízkomolekulárních látek a klinické charakteristiky byly u obou genotypů srovnatelné. TT genotyp byl identifikován u 14 % pacientů.

Ve skupině 144 pacientů s variantou rs2075574, kteří byli léčeni icodextrinem, byla porovnávána dosažená ultrafiltrace při použití glukózového roztoku a při použití icodextrinu. Zatímco při použití glukózového roztoku byla u pacientů s TT genotypem ultrafiltrace významně nižší než u pacientů s CC genotypem, při použití icodextrinu byla ultrafiltrace v obou skupinách srovnatelná.

Celkem 898 pacientů bylo dlouhodobě sledováno, průměrná délka sledování činila 944 dní. Pacienti byli sledováni do ukončení léčby peritoneální dialýzou z jakéhokoli důvodu (úmrtí, transfer na hemodialýzu, transplantace, ukončení dialyzační léčby); 139 pacientů (15 %) zemřelo, 280 (31 %) bylo transferováno na hemodialýzu. Pacienti s TT genotypem měli 1,89krát vyšší kompozitní riziko úmrtí nebo technického selhání metody (95% interval spolehlivosti [CI] 1,40–2,56, $p < 0,001$) než pacienti s CC genotypem varianty rs2075574 genu *AQP1*. Varianta rs2075574 nebyla asociovaná s vyšším rizikem peritonitidy nebo úmrtí na podkladě sepse.

Lze uzavřít, že u pacientů léčených peritoneální dialýzou, pokud je přítomna varianta rs2075574 genu pro *AQP1*, je tato varianta asociovaná s nižší ultrafiltrací při použití glukózových roztoků a s vyšším kombinovaným rizikem úmrtí nebo technického selhání metody. Tito pacienti tvoří odlišnou kohortu od ostatních pacientů léčených peritoneální dialýzou. Koloidní osmotické agens negativní vliv rizikové varianty *AQP1* na vodní transport zmírňuje.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Základním předpokladem peritoneální dialýzy (PD) je dostatečná ultrafiltrace k udržení euolemie. Ultrafiltrační kapacita ovlivňuje dialyzační režim i prospívání pacientů na peritoneální dialýze. Důvody variability v ultrafiltračních schopnostech peritonea mezi jednotlivými pacienty nejsou příliš známy, což negativně ovlivňuje možnost zlepšit přežití pacientů léčených PD.

Mechanismus ultrafiltrace a ultrafiltrační selhání jsou dány souhrou více faktorů, než se všeobecně předpokládalo, navíc se jejich role v čase mění. Po zahájení PD bývá ultrafiltrační selhání způsobeno velkým množstvím perfundovaných peritoneálních kapilár, což vede k rychlému poklesu krystaloidního osmotického gradientu, a tím k poklesu FWT, který je na osmotickém gradientu závislý. Během prvních let léčby peritoneální dialýzou nemívá peritoneální intersticiu na ultrafiltraci žádný vliv, s délkou PD a rozvojem intersticiální fibrózy nabývá na významu.

Podle třípórové teorie peritoneálního transportu je voda z mikrocirkulace ultrafiltrována skrz póry v endotelu kapilár. Přes 90 % všech pórů tvoří malé póry, jsou zodpovědné za 60 % celkové ultrafiltrace. Zároveň s vodou jsou transportovány nízkomolekulární látky. Transport je určen zejména hydrostatickým tlakovým gradientem. Krystaloidní osmotický gradient má význam přibližně jen první dvě hodiny po zahájení výměny, poté je jeho vliv nevýznamný. Druhým typem kanálů jsou akvaporiny-1 (AQP-1), jejichž anatomickým ekvivalentem jsou štěrbinové v endotelu. Jsou tak malé, že umožňují pouze transport vody, nízkomolekulární látky štěrbinami neprojdou. Proto transport nazýváme volný vodní transport. Jejich funkce je závislá na dostatečném osmotickém gradientu, který vyvolá pouze koncentrovaný roztok glukózy (3,86/4,25%). Ten se během první hodiny sníží tak, že v pozdní fázi dialyzační výměny již je transport vody přes ně minimální. Vzhledem k tomu, že přes kanály je ultrafiltrována samotná voda, během první hodiny se v dialyzátu snižuje koncentrace sodíku, její míra poklesu vůči koncentraci sodíku v séru určuje funkčnost vodních kanálů (tzv. sodium sieving). Během první hodiny je přes 50 % tekutin filtrováno přes kanály akvaporin-1, po první hodině přispívají k ultrafiltraci přibližně 35 %. Při poruše akvaporinů z jakéhokoliv důvodu (neschopnost udržet osmotický gradient vyvolaný glukózou, tj. nízká osmotická konduktance, porucha strukturních proteinů kanálů) dochází k ultrafiltračnímu selhání.

Varianta rs2075574 je lokalizována na promotoru genu AQP1, což je sekvence DNA, na níž je vazbou transkripčního faktoru zahájena transkripce genů. Transkripční faktory jsou

proteiny, které vazbou na promotor usnadňují vazbu příslušné RNA-polymerázy, čímž ovlivňují míru genové exprese. Promotor je charakterizován specifickou sekvencí nukleotidů. T alela v porovnání s C alelou je asociována s významně nízkou aktivitou promotoru. U pacientů s TT genotypem je tak koncentrace messenger RNA akvaporin-1 o 27 % nižší a množství strukturního proteinu akvaporin-1 v peritoneu o 37 % nižší než u pacientů s CC genotypem, přičemž absence strukturních změn peritonea (neovaskularizace, fibróza, inflamace) u obou genotypů je srovnatelná. Důsledkem je významně snížený volný vodní transport u TT genotypu, což bylo potvrzeno na kryších modelech.

Komentovaná studie ukazuje, že pacienti s TT genotypem varianty rs2075574 mají výraznou poruchu akvaporinů vedoucí k ultrafiltračnímu selhání a s tím spojenému technickému selhání metody s vynuceným transferem na hemodialýzu. Zároveň jsou tito pacienti vystaveni vyššímu riziku úmrtí. Limitací studie je absence informací týkajících se stavu hydratace. Hyperhydratace je významným prediktorem úmrtí u dialyzovaných pacientů bez ohledu na kardiální status. U anurických nebo oligourických pacientů je pro udržení rovnovážné bilance tekutin peritoneální ultrafiltrace kauzální. Nabízí se, že u pacientů s rizikovou variantou genu AQP-1 nízká ultrafiltrace vedla k převodnění s následkem úmrtí ať už z jakékoliv příčiny. Samozřejmě vyvstává otázka, zda úpravou peritoneálního režimu lze rizika vyplývající z nedostatečné funkce akvaporinů snížit, nebo dokonce eliminovat. Jak bylo zjištěno ve studii, při použití icodextrinu, který indukuje transport vody převážně přes malé póry na podkladě koloidní (ne krystaloidní) osmózy, je dosaženo srovnatelné ultrafiltrace i u pacientů s rizikovou variantou genu AQP-1. Icodextrin je však možno použít v jedné, maximálně dvou výměnách za den. Nastavit dialyzační režim k dosažení adekvátní clearance solutů a zároveň zajištění dostatečné ultrafiltrace při dvou výměnách s icodextrinem není jednoduché.

Lze shrnout, že riziková varianta promotoru genu AQP-1 ovlivňuje expresi vodních kanálů v peritoneální membráně, transport tekutin, čistou ultrafiltraci i prospívání pacientů na peritoneální dialýze. Porucha akvaporinů patří mezi hlavní příčiny selhání PD a nutnosti transferu pacientů na hemodialýzu. Pokud by mohli být pacienti testováni s ohledem na genotyp rizikové varianty pomocí specifických primerů v rámci přípravy k pravidelné dialyzační léčbě, u pacientů s TT genotypem by mohlo být včas zváženo, zda PD je pro ně vhodnou metodou léčby, případně z jakých podmínek.

LITERATURA

1. Parikova A, Smit W, Struijk DG, et al. The contribution of free water transport and small pore transport to the total fluid removal in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2005;68:1849–1856.
2. Devuyst O, Rippe B. Water transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2014;85:750–758.
3. Morelle J, Sow A, Fustin CA, et al. Mechanisms of Crystalloid versus Colloid Osmosis across the Peritoneal Membrane. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1875–1886.
4. Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;69:1518–1525.
5. Krediet RT. Acquired Decline in Ultrafiltration in Peritoneal Dialysis: The Role of Glucose. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2408–2415.