

Jméno: MUDr. Mariana Wohlfahrtová, PhD.

Pracoviště: Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Název přednášky: Akutní vaskulární rejekce transplantované ledviny

Akutní vaskulární rejekce (AVR) představuje závažný stupeň aloimunitního poškození štěpu. Vaskulární rejekce byla původně považována za T buňkami zprostředkovaný proces. Až později byly identifikovány případy AVR zprostředkované protilátkami (tzv. humorální fenotyp) s vysokým rizikem selhání štěpu. Nepříznivá prognóza humorálních fenotypů AVR spočívala v jejich často mylném označení za celulární proces a použití nevhodné antirejekční léčby cílené na T lymfocyty místo léčby cílené na snížení a zabránění tvorby protilátek. Správné určení fenotypu AVR je při volbě terapeutického přístupu zásadní. Molekulární metody představují nástroj ke zlepšení diagnostiky patologických procesů v transplantované ledvině.

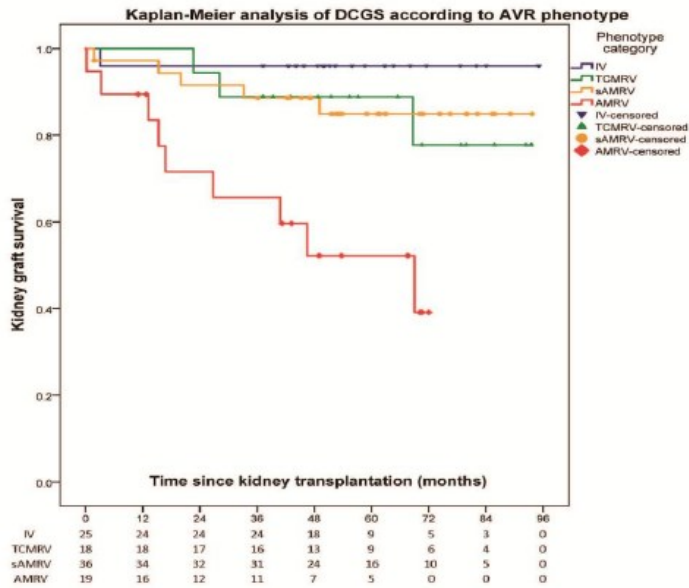
Retrospektivní studie ukázala, že AVR je poměrně častým nálezem v 1. roce po transplantaci ledviny (1). Humorální fenotyp AVR měl ve srovnání s celulárním fenotypem závažný negativní dopad na osud transplantované ledviny. Naopak, klinický průběh izolované v-léze (IV), tj. celulární AVR s minimálním nebo žádným tubulointersticiálním zánětem byl velmi příznivý (obr. 1). Více než 1/3 IV probíhala subklinicky a byla diagnostikována v protokolární biopsii 3 měsíce po transplantaci. IV odpovídala na léčbu steroidy funkčním i morfoloogickým zlepšením, tj. zlepšením renální funkce a vymizením rejekčního nálezu v surveillance biopsii a nevedla k selhání funkce štěpu.

Druhá práce zkoumala čistě celulární fenotyp AVR (2), v rámci kterého lze rozlišit klasickou vaskulární rejekci s bohatým tubulointersticiálním zánětem (TCMRV) a izolovanou v-lézí (IV) s minimálním nebo žádným tubulointersticiálním zánětem. I když současná histologická klasifikace uznává IV za minimálně středně těžkou T buňkami zprostředkovanou rejekci, existují důkazy, že IV nemá rejekční původ. Microarray analýza naznačila, že TCMRV je spojena s podstatně významnější up-regulací imunitní odpovědi než IV, která se spíše podobá normálnímu histologickému nálezu (Obr. 2). Výsledky naší práce pomáhají lépe porozumět podstatě časně IV v nepřítomnosti dárcovsky specifických protilátek a jiných morfoloogických znaků typických pro poškození zprostředkované protilátkami. Absence

tubulointersticiálního zánětu v časných bioptických nálezech IV vypovídá o velmi malé pravděpodobnosti T buněčné rejekce. Nález IV je v tomto případě spíše odrazem peritransplantačního, ischemicko/reperfuzního poškození než aloimunitního procesu (rejekce) (3). Výsledky naší studie podporují začlenění metod molekulární analýzy do diagnostiky AVR spolu s vyšetřením dárcovsky specifických protilátek a konvenčním histologickým vyšetřením. Takto kombinovaný přístup by mohl pomoci při přesném určení etiologie vaskulární rejekce a volbě správného terapeutického přístupu.

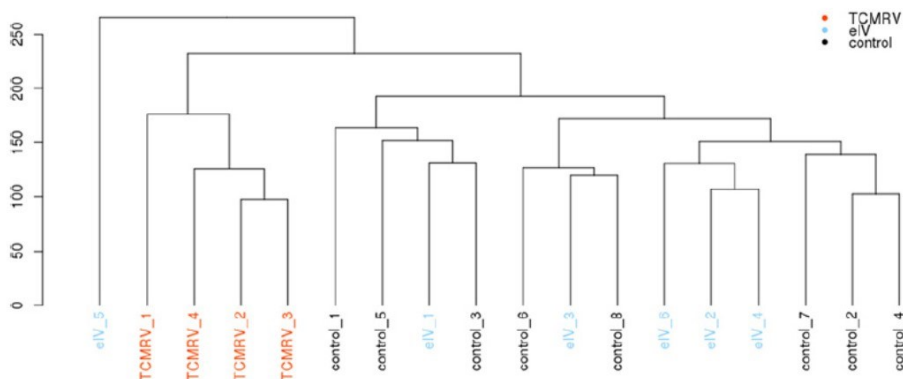
Literatura:

1. Novotny M, Hrubá P, Vichová P, Malusková J, Honsová E, Viklický O, Wohlfahrtová M. Isolated v-lesion resents a benign phenotype of vascular rejection of the kidney allograft - a retrospective study. *Transpl Int.* 2018;31(10):1153-63.
2. Wohlfahrtová M, Hrubá P, Klema J, Novotny M, Krejčík Z, Stranecký V, Honsová E, Vichová P, Viklický O. Early isolated V-lesion may not truly represent rejection of the kidney allograft. *Clin Sci*, 2018;132(20):2269-84.
3. Wohlfahrtová M, Brabcová I, Zelezny F, Balaz P, Janousek L, Honsová E, Lodererová A, Wohlfahrt P, Viklický O. Tubular Atrophy and Low Netrin-1 Gene Expression Are Associated With Delayed Kidney Allograft Function. *Transplantation*, 2014, 27;97(2):176-83.



Obr. 1. Kaplan-Meierova analýza přežití štěpů u jednotlivých fenotypů AVR cenzorována na úmrtí pacienta (log rank 0,0004).

Zkratky: AMRV, akutní protilátkami zprostředkovaná vaskulární rejekce; IV, izolovaná v-léze; sAMRV, suspektní akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce; TCMRV, akutní T buňkami zprostředkovaná vaskulární rejekce.



Obr. 2. Nekontrovaná hierarchická shluková analýza aplikovaná na celý intrarenální transkriptom akutní T buňkami zprostředkované vaskulární rejekce (TCMRV), časné izolované v-léze (eIV) a normálních nálezů (control).