

# Veseelégtelenség új biomarkerei

Ajzner Éva

Jósa András Oktatókórház Nyíregyháza

# A vesefunkció biokémiai tesztjei

## I. Glomeruláris funkció tesztjei

### Glomeruláris filtráció tesztjei

- Clearance vizsgálatok
- Plazma kreatinin (kis tub. szekrecio)
- Plazma urea (kis passzív tub reabs)
- eGFR
- Alacsony mólsúlyú fehérjék ( $\beta$ 2-mikroglobulin, cisztatin C) plazma szintjének a meghatározása. (cisztatin vizeletben tubularis károsodás jele.

### Glomeruláris integritás tesztjei

- Proteinuria (tub reabs kar, postglom ok)
- red cell casts

## II. A tubuláris funkció tesztjei

- A vese koncentráció képességének tesztelése (vízmegvonás után a fajsúlyának és ozmolalitásának mérése.)
- A renalis tubularis acidosis tesztjei (frakcionált bikarbonát exkréció, ammonium klorid terheléses teszt)
- Aminoaciduria (aminosavak mérése a vizeletből HPLC-vel)
- Vizelet és plazma glükóz mérése (renalis glucosuria)

## III. Az endokrin funkció tesztjei

- Renin, erythropoetin, calcitriol

## Mi a baj a régi biomarkerekkel?

Akut veseromlás diagnosztizálására nem jók mert funkcionális változást jeleznek, nem struktúrális sérülés markerek, így lassúak

- kreatinin: akut vesekárosodásban a vesefunkció 50% elvesztéséig nem emelkedik (Mori and Nakao, 2007)
- nem jól képezi le a vesefunkció romlását amíg az zajlik, csak a steady state állapotban, ami néhány nap (Bellomo R et al 2004)

# Miért az akut veseelégtelenség?

- Hospitalizált betegek közt prevalenciája 5%
- 1970-2004 a betegség mortalitási rátája változatlan: 50%, a veseátültetés és dialízis lehetőségeinek tökéletesedése ellenére (Ympa et al 2005)
- Mely betegcsoportokban a leggyakoribb?
  - ICU betegek: 30-50% (sepsis, hypovolaemia)
  - 40% felnőtt szívsebészeti betegeknek (1-5% dialízis közöttük 80% mortalitás)
  - 10% gyermekszívsebészeti betegek
  - Veseátültetés
  - Toxikus hatások

# Mit várunk az újaktól?

- Akut vesekárosodást “real time” jelezzék
- Várható lefolyás, súlyosság, kimenetel vonatkozásában legyen prediktív
- A beavatkozások monitorozhatóságát
- Az etiológia azonosítását (pre, renal, post)
- Non-invazív, jó analitikai és diagnosztikai teljesítőképeséget

AMI UTAT NYITHAT ÚJ, A BETEGSÉG  
PROGRESSZIÓJÁT MEGÁLLÍTÓ TH-K ELŐTT  
(ígéretes állatkísérletek: Nguyen, Devarajan, 2008)

# Az akut veseelégtelenség lehetséges biomarkerei

Table 1. Characteristics of AKI biomarkers.

Emerging biomarker	Measured in	Time to elevation (h)	Method of detection	Tested in scenario of AKI	Adults/children
NGAL	Plasma/urine	2-6	ELISA	CS, CN, KT, SE	Both
KIM-1	Urine	6	ELISA	CS, CN, KT, SE	Both
IL-18	Urine	4-6	ELISA	ATN, CN, CRD, CS, PA, KT, UTI	Both
NAG	Urine	6	Colorimetric assay	CS, CRD, DI, KT	Both
Netrin-1	Urine	2	ELISA	CN, CS, DI, KT, IS, SE	Adults
MCP-1	Urine	4	ELISA	CRD, IS	Adults

Abbreviations: ATN, acute tubular necrosis; CN, contrast nephropathy; CRD, chronic renal disease; CS, cardiac surgery; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; KT, kidney transplantation; PA, prerenal azotemia; SE, sepsis; UTI, urinary tract infection; IS, ischemic AKI; DI, drug-induced AKI

# Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY  
© 1993 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

Vol. 268, No. 14, Issue of May 15, pp. 10425-10432, 1993  
Printed in U.S.A.

## Isolation and Primary Structure of NGAL, a Novel Protein Associated with Human Neutrophil Gelatinase\*

(Received for publication, December 1, 1992, and in revised form, January 11, 1993)

Lars Kjeldsen‡, Anders H. Johnsen§, Henrik Sengeløv, and Niels Borregaard¶

From the Granulocyte Research Laboratory, the Departments of Hematology §Clinical Biochemistry, University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen DK-2100, Denmark

25 kD fehérje izolálása  
elsődleges aminosav struktúrájának (178)  
meghatározása

Metalloproteinase családba tartozó enzim  
a IV-es típusú kollagenáz (gelatináz) redukáló és  
nem redukáló SDS-PAGE analízisekor

Lipocalin család új fehérjéje, funkciója ismeretlen  
-lehet gelatinase funkciómodulátor  
-mivel neutrofilekből exocytosissal ürül lehet más  
-kis lipofil anyagokat köthet

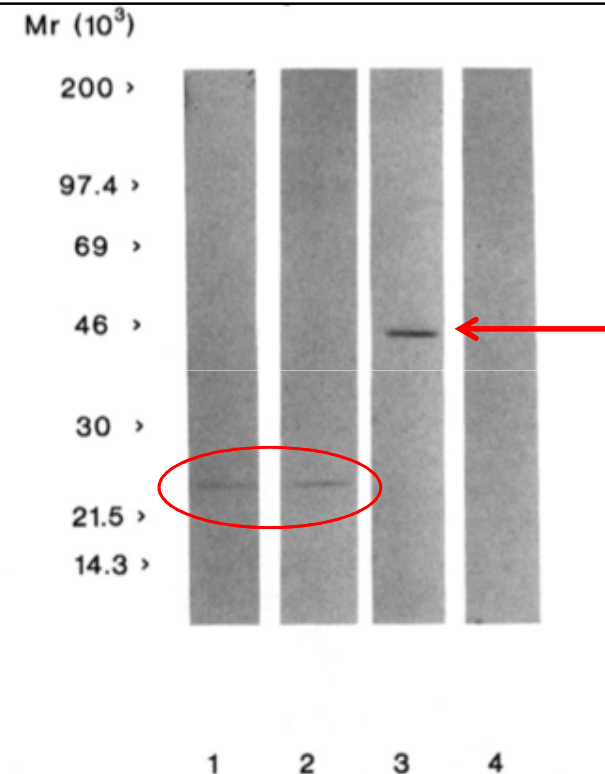


FIG. 6. Western blotting of purified p25 with anti-p25-antibodies. Blotting was performed as described under "Experimental Procedures." Primary antibodies were anti-p25 antibody diluted 2000-fold (lane 1-3) or preimmune rabbit IgG (diluted to equal amounts of IgG). Lane 1, purified monomeric p25 (0.5  $\mu$ g); lane 2, purified dimeric p25 (1  $\mu$ g, reducing conditions); lane 3, purified dimeric p25 (1  $\mu$ g, nonreducing conditions); lane 4, purified monomeric p25 (0.5  $\mu$ g) probed with preimmune IgG.

# Mi az NGAL lehetséges szerepe?

- NGAL kis cc-ben expresszálódik: vese, trachea, tüdő, gyomor, vastagbél
- Expresszióját indukálja: epithel sérülés
  - Se-Bakteriális infekció
  - Köpet: Asthma, chr obstruktív tüdőbetegség
  - Bronchus foly: emphysema
- NGAL a post-ischaemiás vesében → a sérült proximális tubulusok proliferáló epitheliális sejtjeiben expresszálódik (Mishra J 2003)
  - NGAL az epitheliális morphogenesis regulátora vese tubulus sejttenyészetben (Gwira JA 2005)
  - Vas-transzportáló fehérje nephrogenesisben (Yang J 2002)
  - Exogén NGAL egerek az ischaemiás vesekárosodásakor a tubulussejtek regenerálódása, túlélése irányába változtatott (Mishra J 2004)



# NGAL mint az akut veseelégtelenség markerének ötlete

- Állatmodellben vese ischamiát követően indukálódó gének genom szintű keresése
- Hipotézis: ezek fehérjeterméke lehet az akut veseelégtelenség új korai biomarkere
- NGAL a legfeltűnőbbben overexpresszálandó fehérjetermék volt az “up regulált” LCN2 gén terméke.
- NGAL az állatok (egér, patkány) vizeletében jól azonosítható volt

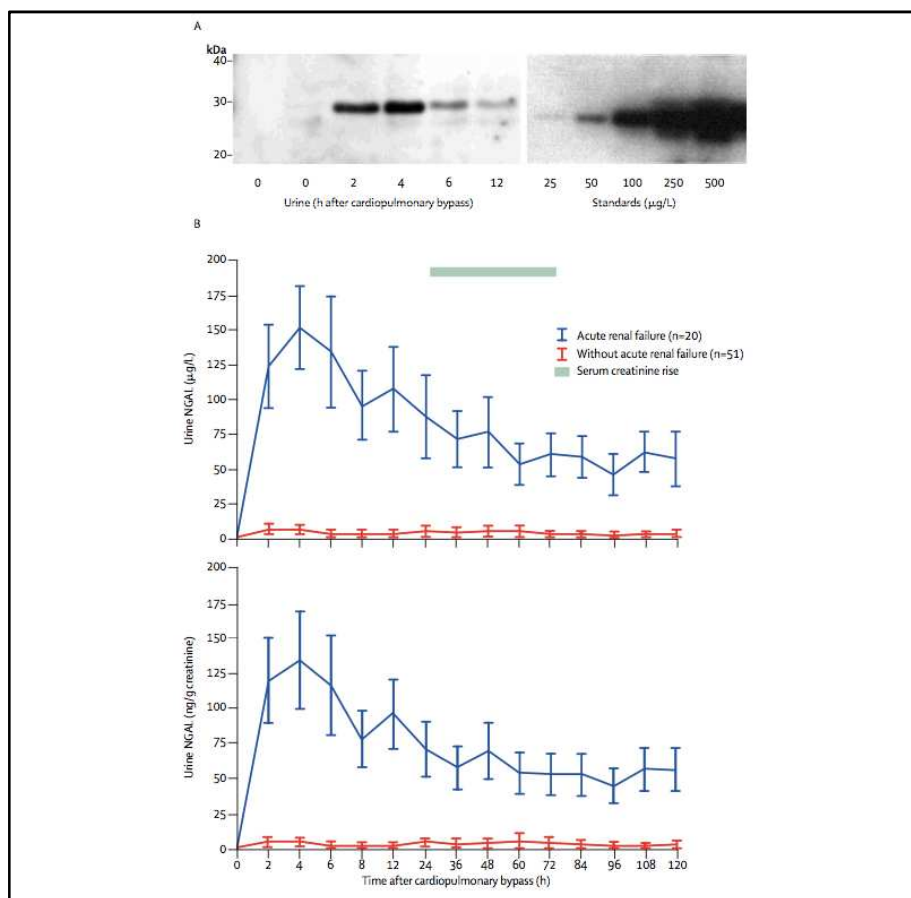
# Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery

Jaya Mishra\*, Catherine Dent\*, Ridwan Tarabishi\*, Mark M Mitsnefes, Qing Ma, Caitlin Kelly, Stacey M Ruff, Kamyar Zahedi, Mingyuan Shao, Judy Bean, Kiyoshi Mori, Jonathan Barasch, Prasad Devarajan

Lancet 2005; 365: 1231-38

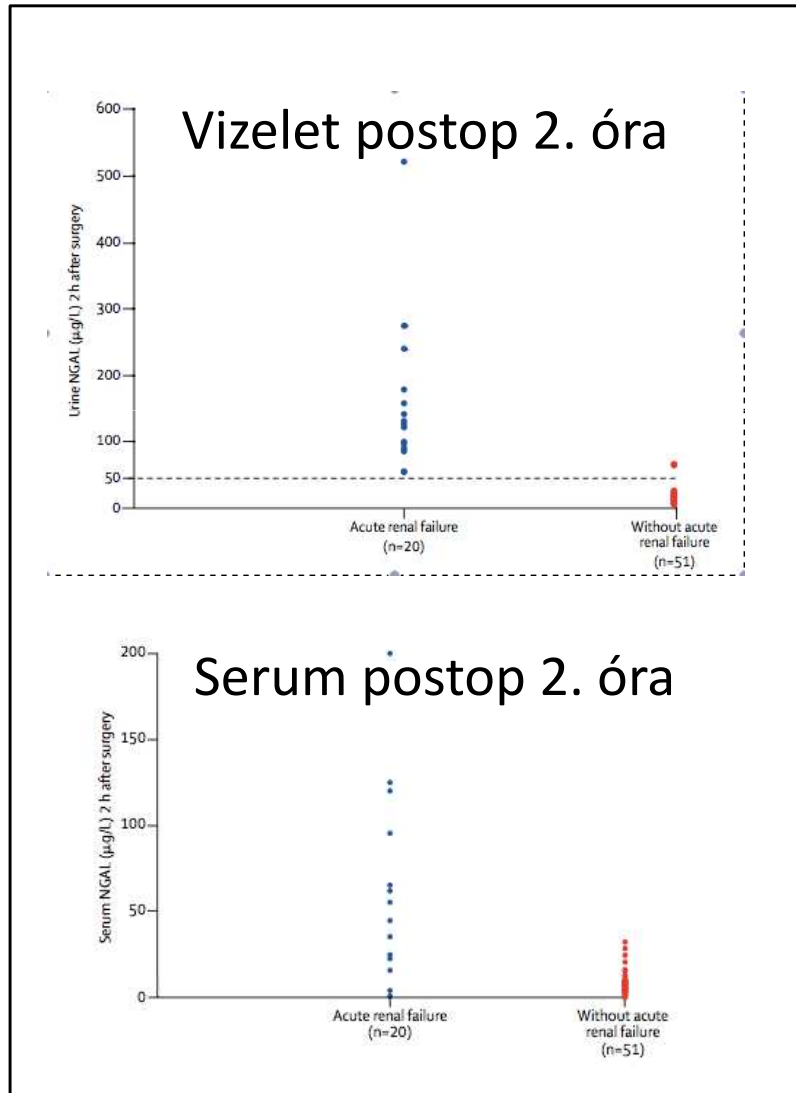
See Comment page 1205

## Cardiopulmonaris bypass-t követő vizelet NGAL változások és az AVE - Western blotting



- 71 gyermek cardiopulmonális bypass műtétet követő sorozatmintáinak NGAL vizsgálata
- Comorbid condíciók: DM , vesebet, perif érbet. Kizárva
- Nephrotoxint (ibuprofen, ACE inhibitorok, gentamycin, vankomicin) nem kaptak
- 20 gyermek akut veseelégtelenség 3 napon belül (baseline creat 50%↑)
- kreatinin
  - 8 gyermek 24-48 h
  - 12 gyermek 48-72 h
- Urin és serum NGAL
  - Postoperative 2.óra ↑
- Multivariate stat analysis: urineNGAL 2h legjelentősebb független AVE előrejelző

# NGAL teszt klinikailag használható első verziói – vizelet és serum sandwich Mc ELISA - és diagnosztikai hatékonyságuk



Házi ELISA teszt méréstartománya:  
(1-1000  $\mu\text{g/L}$ )

Intra- és interassay CV: <5%

	Sensitivity	Specificity
<b>Cutoffs for 2-h urine NGAL</b>		
25 $\mu\text{g/L}$	1.00	0.98
50 $\mu\text{g/L}$	1.00	0.98
80 $\mu\text{g/L}$	0.90	1.00
100 $\mu\text{g/L}$	0.70	1.00
<b>Cutoffs for 4-h urine NGAL</b>		
25 $\mu\text{g/L}$	1.00	0.96
50 $\mu\text{g/L}$	0.95	1.00
80 $\mu\text{g/L}$	0.70	1.00
100 $\mu\text{g/L}$	0.65	1.00
<b>Cutoffs for 2-h serum NGAL</b>		
25 $\mu\text{g/L}$	0.70	0.94
50 $\mu\text{g/L}$	0.50	1.00
80 $\mu\text{g/L}$	0.20	1.00

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Am J Kidney Diseases, 2009*

### Pathogenesis and Treatment of Kidney Disease

#### **Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis**

*Michael Haase, MD,<sup>1</sup> Rinaldo Bellomo, MD,<sup>2</sup> Prasad Devarajan, MD,<sup>3</sup> Peter Schlattmann, MD, MSc,<sup>4</sup> and Anja Haase-Fielitz, PharmD,<sup>1</sup> and the NGAL Meta-analysis Investigator Group*

- 19 tanulmány meta-analízise: 2538 beteg, melyből 487 (19.2%) AVE
- **NGAL Diagnosztikus és prognosztikus pontosságának megítélésére AVE-ben**
- Klinikai helyzetek
  1. szívsebészet, perkutan koronarografia (kontrasztanyag)
  2. ICU, ED
- Gyermekek és felnőtt populációk
- AVE: kreatinin kritériumokon alapulóan
- AVE kialakulás, RRT, kórházi mortalitás



## NGAL az AVE diagnosztikájának hasznos korai markere

- Vizeletben, szérumban mérve azonos a diagnosztikus pontosság
- AVE cut-off: 150 ng/mL
- Prediktivitása gyermekeknél jobb mint felnőtteknél

**Table 3. Paired Sensitivity and Specificity of Individual Studies for NGAL to Predict AKI**

Reference	No. of Patients				NGAL Cutoff (ng/mL)	Sensitivity (%; 95% confidence interval)	Specificity (%; 95% confidence interval)
	TP	FP	FN	TN			
Mishra et al, 2005 (p) <sup>13</sup>	14	3	6	48	>25	70.0 (45.7-87.2)	94.1 (82.8-98.5)
Mishra et al, 2005 (u) <sup>13</sup>	20	1	0	50	>50	100.0 (80.0-100.0)	98.0 (88.2-99.9)
Wagener et al, 2006 <sup>15</sup>	11	23	5	42	>400	68.8 (41.5-87.9)	64.6 (51.7-75.8)
Dent et al, 2007 <sup>25</sup>	38	5	7	73	>150	84.4 (69.9-93.0)	93.6 (85.0-97.6)
Zappitelli et al, 2007 <sup>18</sup>	12	7	4	16	>10	75.0 (47.4-91.7)	69.6 (47.0-85.9)
Hirsch et al, 2007 (p) <sup>23</sup>	8	1	3	79	>100	72.7 (39.3-92.7)	98.8 (92.3-99.9)
Hirsch et al, 2007 (u) <sup>23</sup>	8	0	3	80	>100	72.7 (39.3-92.7)	100.0 (94.3-100.0)
Wagener et al, 2008 <sup>26</sup>	44	172	24	186	>450	64.7 (52.1-75.6)	52.0 (46.7-57.2)
Bennett et al, 2008 <sup>16</sup>	78	8	21	89	>150	78.8 (69.2-86.1)	91.8 (83.9-96.1)
Ling et al, 2008 <sup>20</sup>	10	8	3	19	—	76.9 (46.0-93.8)	70.4 (49.7-85.5)
Koyner et al, 2008 (p) <sup>22</sup>	8	13	10	41	>280	44.4 (22.4-68.7)	75.9 (62.1-86.1)
Koyner et al, 2008 (u) <sup>22</sup>	12	19	6	35	>550	66.7 (41.2-85.6)	64.8 (50.6-77.0)
Nickolas et al, 2008 <sup>14</sup>	20	16	3	502	>80	87.0 (65.3-96.6)	96.9 (94.9-98.2)
Lima et al, 2008 <sup>27</sup>	5	12	1	34	—	83.3 (36.5-99.1)	73.9 (58.6-85.3)
Wheeler et al, 2008 <sup>19</sup>	19	74	3	47	>140	86.4 (64.0-96.4)	38.8 (30.3-48.2)
Xin et al, 2008 <sup>28</sup>	2	8	1	22	>250	66.7 (12.5-98.2)	73.3 (53.8-87.0)
Cruz et al, 2009 <sup>29</sup>	47	46	17	191	>150	73.4 (60.7-83.3)	80.6 (74.9-85.3)
Makris et al, 2009 (CIN) <sup>30</sup>	9	6	1	44	>60	90.0 (54.1-99.5)	88.0 (75.0-95.0)
Makris et al, 2009 (ICU) <sup>31</sup>	6	7	1	17	>190	85.7 (42.0-99.3)	70.8 (48.8-86.6)
Constantin et al, 2009 <sup>32</sup>	43	1	9	35	>155	82.7 (69.2-91.3)	97.2 (83.8-99.9)
Tuladhar et al, 2009 (p) <sup>24</sup>	7	13	2	28	>420	77.8 (40.2-96.1)	68.3 (51.8-81.4)
Tuladhar et al, 2009 (u) <sup>24</sup>	8	9	1	32	>390	88.9 (50.7-99.4)	78.1 (62.0-88.9)
Haase-Fielitz et al, 2009 <sup>17</sup>	18	17	5	60	>150	78.3 (55.8-91.7)	77.9 (66.8-86.3)

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CIN, contrast-induced nephropathy; FN, false negative; FP, false positive; ICU, intensive care unit; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; p, plasma; TP, true positive; TN, true negative; u, urine.

# NGAL prognosztikus: dialízis kezdet és mortalitás

## RRT

incidence: 4.3%, AUC-ROC RRT indításhoz 0.782, cut-off: 278 ng/mL (141-381)

## Kórházi mortalitás

5.4%, AUC-ROC mortalitás 0.706, cut-off: 212 ng/mL(121-506)

**Table 4. Paired Sensitivity and Specificity of Individual Studies for NGAL to Predict RRT Initiation or In-Hospital Mortality**

	No. of Patients				NGAL Cutoff (ng/mL)	Sensitivity (%; 95% confidence interval)	Specificity (%; 95% confidence interval)
	TP	FP	FN	TN			
<b>NGAL to predict RRT</b>							
Wagener et al, 2006 <sup>15</sup>	4	45	1	31	>470	80.0 (29.9-99.0)	40.8 (29.8-52.7)
Wagener et al, 2008 <sup>26</sup>	5	150	3	268	>680	62.5 (25.9-89.8)	64.1 (59.3-68.7)
Bennett et al, 2008 <sup>16</sup>	3	15	1	177	>150	75.0 (21.9-98.7)	92.2 (87.2-95.4)
Koyner et al, 2008 (p) <sup>22</sup>	5	28	2	37	>480	71.4 (30.3-94.9)	56.9 (44.1-68.9)
Koyner et al, 2008 (u) <sup>22</sup>	4	9	3	56	>570	57.1 (20.3-88.2)	86.2 (74.8-93.1)
Nickolas et al, 2008 <sup>14</sup>	8	16	4	513	>80	66.7 (35.4-88.7)	97.0 (95.0-98.2)
Wheeler et al, 2008 <sup>19</sup>	19	74	3	47	>140	86.4 (64.0-96.4)	38.8 (30.2-48.2)
Cruz et al, 2009 <sup>29</sup>	13	99	2	187	>150	86.7 (58.4-97.7)	65.4 (59.5-70.8)
Constantin et al, 2009 <sup>32</sup>	6	23	1	58	>300	85.7 (42.0-99.3)	71.6 (60.3-80.8)
Haase-Fielitz et al, 2009 <sup>17</sup>	3	0	1	96	>340	75.0 (21.9-98.7)	100.0 (95.2-100.0)
<b>NGAL to predict mortality</b>							
Wagener et al, 2006 <sup>15</sup>	5	46	1	29	>470	83.3 (36.5-99.1)	38.7 (27.9-50.6)
Wagener et al, 2008 <sup>26</sup>	13	234	3	176	>190	81.3 (53.7-95.0)	42.9 (38.1-47.9)
Bennett et al, 2008 <sup>16</sup>	3	12	0	181	>150	100.0 (30.9-100.0)	93.8 (89.1-96.6)
Koyner et al, 2008 (p) <sup>22</sup>	3	34	1	34	>480	75.0 (21.9-98.7)	50.0 (37.7-62.3)
Koyner et al, 2008 (u) <sup>22</sup>	3	0	1	68	>570	75.0 (21.9-98.7)	100.0 (93.3-100.0)
Nickolas et al, 2008 <sup>14</sup>	3	16	4	518	>80	42.9 (11.8-79.8)	97.0 (95.1-98.2)
Cruz et al, 2009 <sup>29</sup>	31	81	21	168	>150	59.6 (45.1-72.7)	67.5 (61.2-73.2)

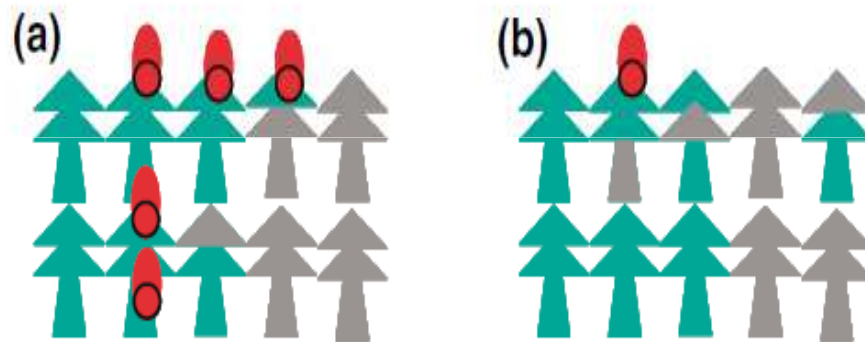
Abbreviations: FN, false negative; FP, false positive; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; p, plasma; TP, true positive; TN, true negative; RRT, renal replacement therapy; u, urine.

# Amiről nem esett szó

- Baseline NGAL értékek
- NGAL biológiai variabilitása
  - Delanaye et al. 2011 Reggeli első vizelet 20 személy 10 nap: NGAL 84%, NGAL/kreat 81%
  - Grenier et al. 2010 13 személy 2-3/nap 3-5 nap
  - Between samples CV nem a between days or between individuals, CV anal <0.5% (CMIA)
- Más pathológiás vagy komorbid kondíciók
  - Neoplasia
  - Anaemia
  - Cardiovascularis betegség
  - **Chr vesebetegség**

# NGAL krónikus vesebetegségekben

- Krónikusan sérült tubulussejt nagy mennyiségű NGAL-t termel. Ez a sérült tubulussejtek aktív krónikus stressz által indukált protein termelése, nem a reabsorpció zavara.
- “Forest fire” elmélet



- Krónikus vesebetegségben
  - Kreatinin és GFR a funkcionális és elpusztult nephronok arányát jelzi
  - NGAL real-time indikátora a betegség aktivitásának



# The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury

A Multicenter Pooled Analysis of Prospective Studies

Haase et al.  
(J Am Coll Cardiol  
2011;57:1752–61)

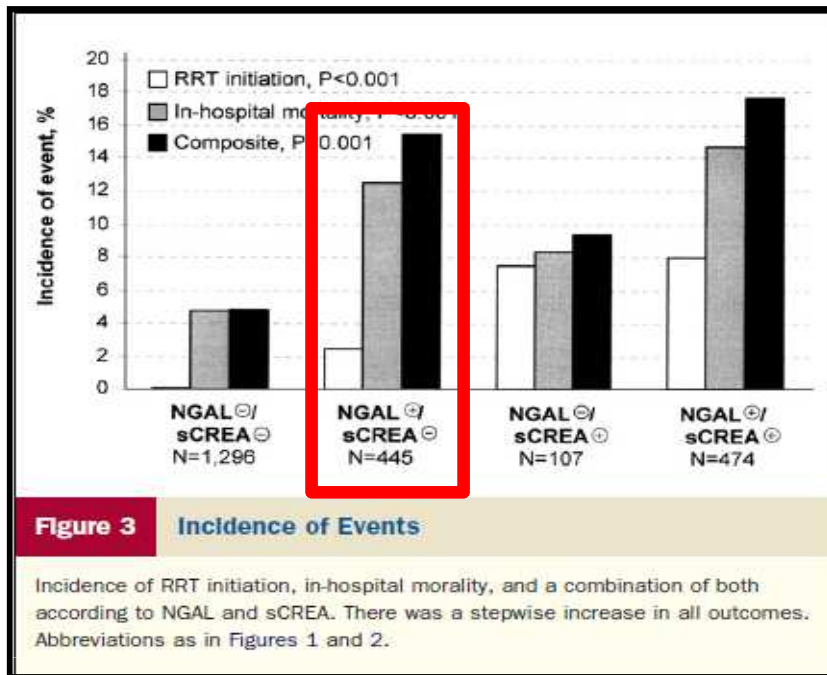
Vajon azok a betegek akiknél a se kreatininben nincs diagnosztikus változás de az NGAL emelkedett =subklinikai AVE = rosszabb prognózis?

- 2,322 kritikusan beteg elsődlegesen cardiorenalis szindróma 10 prospektív study
- NGAL(-) /NGAL(+) study specifikus NGAL AVE előrejelző cutoff szerint
- sCREA(-)/sCREA(+)

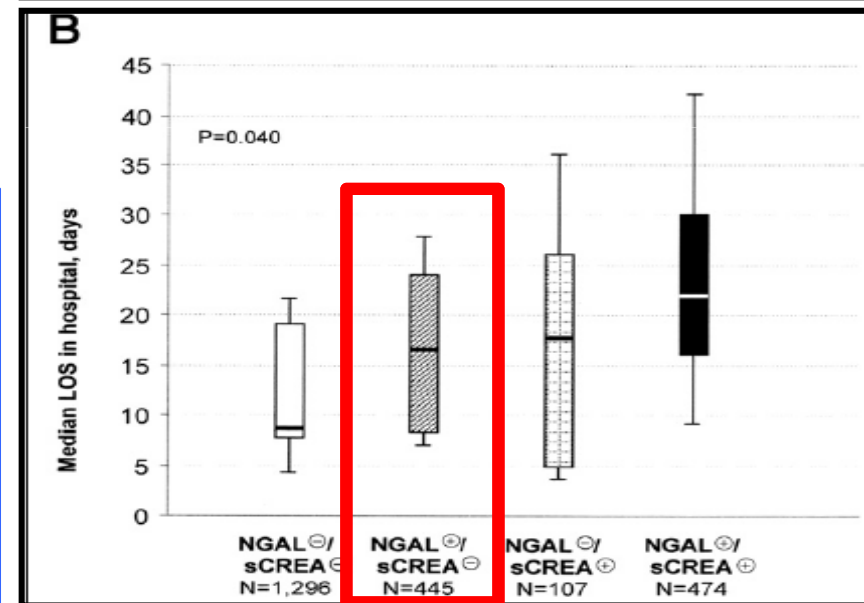
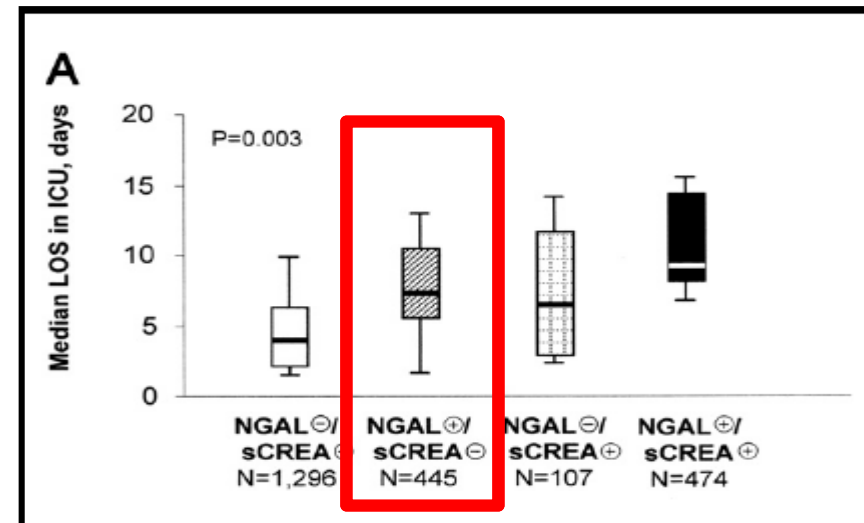
**Table 2** Baseline Characteristics of Patients

	NGAL(-)/sCREA(-)	NGAL(+)/sCREA(-)	NGAL(-)/sCREA(+)	NGAL(+)/sCREA(+)	p Value
n	1,296 (55.8%)	445 (19.2%)	107 (4.6%)	474 (20.4%)	—
Age, yrs	47.2 (4.5–61.6)	53.5 (3.6–60.7)	59.0 (4.4–67.3)	50.4 (3.6–66.8)	0.89
Female	475 (36.7%)	181 (40.7%)	42 (39.3%)	210 (44.3%)	0.028
Chronic kidney disease*	143 (11.0%)	47 (10.6%)	16 (15.0%)	81 (17.1%)	0.030
Diabetes mellitus	113 (8.7%)	78 (17.5%)	28 (26.2%)	29 (6.1%)	<0.001
Congestive heart failure	67 (5.2%)	51 (11.5%)	10 (9.4%)	14 (3.0%)	<0.001
Peak NGAL, ng/ml	59 (20–97)	213 (117–1,124)	69 (21–118)	354 (208–1,888)	<0.001

n = 2,322. Values given as n (%) or median (25th to 75th percentiles). \*As defined by estimated glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> with the modification of diet in renal disease study formula (24,25).



- Serum kreatinin diagnosztikus változásainak hiányában az emelkedett NGAL érték olyan betegeket jelez, akik dg-a “subklinikai” AVE
- Ezek a betegek nagyobb rizikóval bírnak a szövődményes kimenetelre.



**Figure 4 Median LOS In ICU**

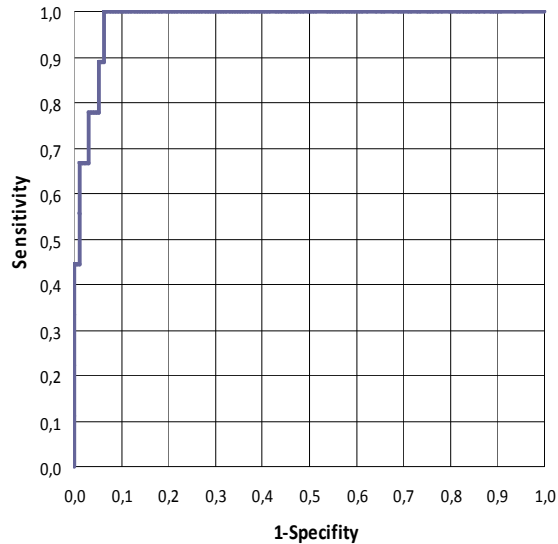
Length of stay (LOS) stratified by NGAL and sCREA in the intensive care unit (ICU) (A) and in-hospital (B). There was a stepwise increase in median LOS in ICU and in-hospital. Abbreviations as in Figures 1 and 2.

# NGAL és BPAR (biopsy-proven acute rejection)

Urine NGAL veseátültetést követően:

30 ng/mL cutoff: AVE

100 ng/mL cutoff: akut kilökődés vs más okból való vesefunkció romlás

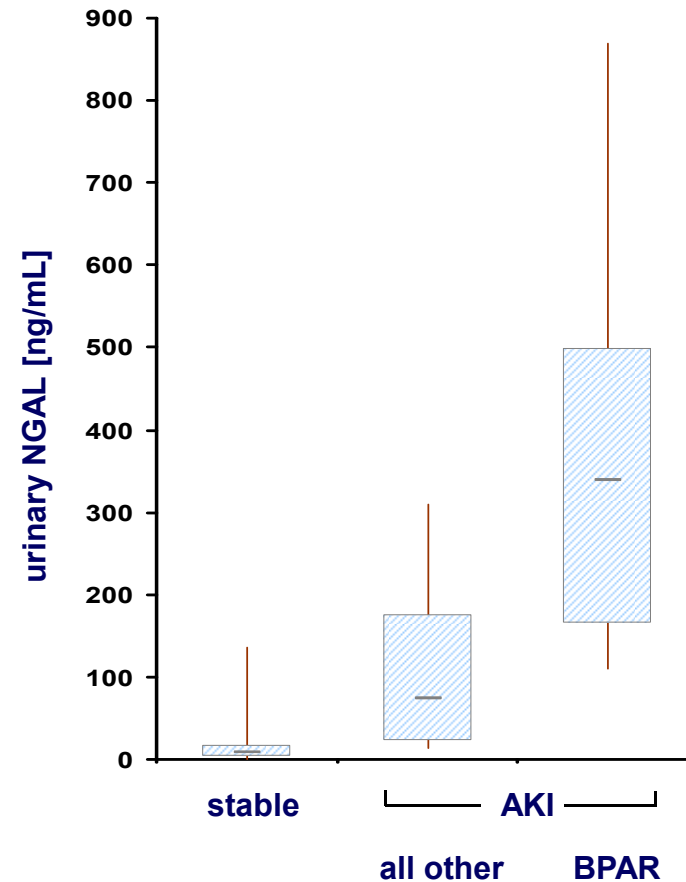


Cutoff: 100 ng/mL

Szenzitivitás: 1.00

Specifitás: 0.93

Heyne N, Transplantation. 2012 Apr 17.



# NGAL meghatározás lehetőségei

## Vannak kereskedelmi forgalomban tesztek

- POCT kit plasma NGAL (Triage NGAL device, Biosite, USA)
- Chemiluminescent immunoparticle assay for urine NGAL (Architect, Abbott, USA)
- Particle-enhanced turbidimetric immunoassay for urine and plasma (BioPorto, Denmark)
- Ngal Elisa (Hölzel Diagnostika, Germany)

## Standardizáció még nincs

- Preanal,  $CV_{\text{biol}}$ , különböző molekulaformák jelentősége,

# Az akut veseelégtelenség lehetséges biomarkerei

Table 1. Characteristics of AKI biomarkers.

Emerging biomarker	Measured in	Time to elevation (h)	Method of detection	Tested in scenario of AKI	Adults/children
NGAL	Plasma/urine	2-6	ELISA	CS, CN, KT, SE	Both
KIM-1	Urine	6	ELISA	CS, CN, KT, SE	Both
IL-18	Urine	4-6	ELISA	ATN, CN, CRD, CS, PA, KT, UTI	Both
NAG	Urine	6	Colorimetric assay	CS, CRD, DI, KT	Both
Netrin-1	Urine	2	ELISA	CN, CS, DI, KT, IS, SE	Adults
MCP-1	Urine	4	ELISA	CRD, IS	Adults

Abbreviations: ATN, acute tubular necrosis; CN, contrast nephropathy; CRD, chronic renal disease; CS, cardiac surgery; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; KT, kidney transplantation; PA, prerenal azotemia; SE, sepsis; UTI, urinary tract infection; IS, ischemic AKI; DI, drug-induced AKI

# Human Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

- Type1 transzmembrán glikoprotein
- Normál vesében, vizeletben nem detektálható
- Proximális tubulus epiteliális sejtek nagyban termelik és apikálisan lokalizálják. Sejtgyógyulásig ott marad.
  - Ischemiás és toxikus vesekárosodásban
  - 24-48h
- KIM-1 vizeletben: akut tubuláris necrosis
- KIM-1 szint összefüggést mutatott a mortalitás, dialízis igény
- Ex vivo hőstabil

# Interleukin 18

- Proinflammatorikus cytokin
- Folyamatosan expresszált a distális kanyarulat csatorna, gyűjtőcsatorna interkalaris sejtjeiben. Itt vannak az exocitózisához es aktiválódáshoz szükséges komponensek is.
- AVE és acut tubuláris necrosisban vizeletben megemelkedik, .
- Bár AVE biomarker jelölt, proinflammatorikus szerepe, gyulladásos kórképekben való emelkedése limitálja szenzitivitását, specificitását

# N-acetil- $\beta$ -glukozaminidaz (NAG)

- Lizoszomális enzim, proximális tubulusokban
- Vizelet NAG emelkedés tubuláris károsodást jelez
  - Toxikus
  - Szívműtét
  - Vesetranszplantáció
- DE, emelkedik vizelettel való kiválasztása,
  - Fokozott lizoszomális aktivitásban sejsérülés nélkül
  - Glomeruláris megbetegedés, diabeteses nephropathia



# Legújabb biomarker jelöltek

## Netrin-1

- Tubuláris epiteliális sejtek nem vagy igen kissé termelik
- Állatkísérletekben cardiopulm bypass után 2 órával vizeletben, peak 6h, 48h magas
- **AVE súlyosságával és időtartamával korrelál**
- ELISA: humán AVE sok formájában kiváló biomarker
  - Ischaemic
  - Radiokontraszt indukált
  - Sepsis
  - Gyógyszer indukált

## Monocyta kemotaktikus peptid-1 (MCP-1)

- Vesesejtek termelte potens chemokine
- acut ischaemiás, toxikus AVE ↑
- MCP-1 mRNS vs NGAL
  - Intrarenális sérülésekben MCP jobban emelkedik
  - Pre és postrenális sérülésekben azonosan
  - Chr veselaesio nem aktiválja

# Konklúzió

## A klinikum igénye:

- szenzitív korai AVE biomerek implementálása
- új terápiás lehetőségek az AVE korai szakban való visszafordítására

Az új biomerek a **klinikai alkalmazhatósághoz** még jól tervezett és alkalmazhatóságot alátámasztó klinikai vizsgálatokat igényelnek.

## NGAL

- **Standardizáció még nincs (Preanal, CV<sub>biol</sub>, különböző molekulaformák jelentősége)**
- **NGAL viselkedése nem AVE esetén (fiz és pathol helyzetek) vizsgálandók**
  - Krónikus vesebetegségben:
  - Kreatinin és GFR a funkcionális és elpusztult nephronok arányát jelzi/ NGAL real-time indikátora a betegség aktivitásának
- **NGAL az AVE diagnosztikájának hasznos korai markere**
- **NGAL prognosztikus: dialízis kezdet és mortalitás**
- Serum kreatinin diagnosztikus változásainak hiányában az emelkedett NGAL érték =“subklinikai” AVE = nagyobb rizikó a szövődményes kimenetelre.
- Vesetranszplantáltak: NGAL prognosztikus akut kilökődés vs más okból való vesefunkció romlás