

KATARZYNA KILIŚ-PSTRUSIŃSKA, DANUTA ZWOLIŃSKA, ANNA MEDYŃSKA

Stężenie MCP-1 i RANTES w surowicy i w moczu dzieci chorych na przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek

MCP-1 and RANTES in Serum and Urine of Children with Chronic Glomerulonephritis

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Chemokiny mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie przewlekłych kłębuszkowych zapaleń nerek (k.z.n.).

Cel pracy. Ocena stężenia MCP-1 i RANTES w surowicy i w moczu dzieci z przewlekłymi k.z.n. w odniesieniu do klinicznego przebiegu choroby i rozpoznania histopatologicznego oraz próba oceny przydatności badanych wskaźników w prognozowaniu progresji k.z.n.

Materiał i metody. Badaniami objęto 72 dzieci chorych na przewlekłe k.z.n. w wieku 2–18 oraz 20 dzieci zdrowych odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku, stanowiących grupę kontrolną. U 44 pacjentów wykonano biopsję nerki. Stężenia badanych chemokin w surowicy krwi i moczu oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ELISA).

Wyniki. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia MCP-1 i RANTES w moczu oraz wyższe stężenie RANTES w surowicy u dzieci chorych w porównaniu ze zdrowymi. Największe stężenie RANTES w moczu występowało u chorych z ogniskowym szklawiczącym k.z.n. Wykazano dodatnią korelację między RANTES i MCP-1 w moczu a białkomoczem.

Wnioski. Zwiększone wydalenie z moczem chemokin MCP-1 i RANTES u chorych na przewlekłe k.z.n. wskazuje na ich udział w patomechanizmie choroby. Może to mieć związek ze zwiększoną rekrutacją i aktywacją leukocytów w procesie zapalnym w tkance cewkowo-śródmiąższowej. Stężenia MCP-1 i RANTES w moczu mogą być przydatne do oceny progresji choroby (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 1, 75–80).

Słowa kluczowe: chemokiny, MCP-1, RANTES, dzieci, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek.

Abstract

Background. Chemokines may play a major role in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis (CHGN).

Objectives. The aim of the study was the evaluation of serum and urine MCP-1 and RANTES concentrations in children with CHGN in the aspect of clinical course of disease and histopathological diagnosis; the evaluation of usefulness of the examined parameters in prognosis of the CHGN progression.

Material and Methods. Into the study we included 72 children with CHGN aged 2 to 18 and 20 healthy age- and sex-matched controls. Renal biopsy had been performed in 44 cases. The concentration of the chemokines was evaluated in serum and urine with immunoenzymatic method (ELISA).

Results. A significantly higher urine MCP-1 and RANTES and higher serum RANTES in children with CHGN comparing with the controls were noted. The highest urine RANTES concentrations were present in patients with focal segmental CHGN. There was a positive correlation between urine RANTES, urine MCP-1 and proteinuria.

Conclusion. Increased urine MCP-1 and RANTES concentrations in patients with CHGN indicate their role in the pathomechanism of the disease. This may suggest increased recruitment and activation of leucocytes in the inflammatory process in tubulointerstitial tissue. Urinary RANTES and MCP-1 may be useful in the evaluation of the disease progression (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 1, 75–80).

Key words: chemokines, MCP-1, RANTES, children, chronic glomerulonephritis.

W patogenezie przewlekłych kłębuszkowych zapaleń nerek (k.z.n.) istotną rolę odgrywają chemokiny – nadrodzina białek o małej masie cząsteczkowej (8–10 kD), o właściwościach chemotaktycznych, decydujących o rekrutacji i aktywacji leukocytów [1–3]. Do grupy chemokin C-C należy MCP-1 (*monocyte chemotactic protein 1*), oddziałujący głównie na jednojądrzaste fagocyty oraz RANTES (*regulated upon activation in normal T cells expressed and secreted*), wpływający na limfocyty T [4, 5]. W nerkach są one wytwarzane przez wiele komórek, głównie nabłonka cewek nerkowych oraz przez napływające monocyty i makrofagi [6, 7]. MCP-1 indukuje aktywację i migrację monocytów/makrofagów, granulocytów zasadochłonnych, limfocytów CD4 i komórek NK. W następstwie ich aktywacji dochodzi do wytwarzania cytokin, czynników wzrostu, proteaz i eikozanoidów [2, 4, 8, 9]. W komórkach nabłonka cewek nerkowych MCP-1 pobudza ponadto transkrypcję czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) oraz aktywującą proteinę 1 (AP-1 – *activating protein-1*), tj. czynniki transkrypcyjne, prowadzące m.in. do zwiększenia wydzielania IL-6 i molekuly adhezyjnej ICAM-1 [3, 10]. MCP-1 przez zewnątrzkomórkową kinazę (*extracellular signal-regulated kinase*) indukuje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, przyczyniających się do progresji uszkodzenia nerek [7, 11]. RANTES silnie pobudza eozynofile i bazofile do uwalniania mediatorów zapalenia, wpływa na limfocyty T, zwiększając ekspresję receptorów dla IL-2 oraz stymulując je do syntezy cytokin [2, 4, 12].

Uwalniane cytokiny i czynniki wzrostu nasilają proliferację komórek kłębuszka oraz wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej z jednoczesnym upośledzeniem jej degradacji. Wskutek ich działania dochodzi do zmian zapalnych cewkowo-śródmiaższowych i wzrostu syntezy kolagenu, co prowadzi do postępującego włóknienia nerek [13–16].

W badaniach klinicznych dorosłych pacjentów z przewlekłymi k.z.n., podobnie jak na eksperymentalnych modelach zwierzęcych, wykazano istotny wzrost stężenia w moczu MCP-1 i RANTES, korelujący z uszkodzeniem nerek [17, 18]. Nie ma doniesień analizujących udział omawianych chemokin w przewlekłych k.z.n. u dzieci.

Celem pracy była ocena stężenia MCP-1 i RANTES w surowicy i moczu dzieci z przewlekłymi k.z.n. w odniesieniu do klinicznego przebiegu choroby i rozpoznania histopatologicznego oraz próba oceny przydatności badanych wskaźników w prognozowaniu progresji k.z.n.

Material i metody

Badaniami objęto 72 dzieci chorych na przewlekłe k.z.n. (grupa I), w tym 34 dziewczynki i 38 chłopców w wieku 2–18 lat (średnia 12 ± 4 lata) oraz 20 dzieci zdrowych (grupa II) odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku, stanowiących grupę kontrolną. Czas trwania choroby wynosił od 6 miesięcy do 15 lat, średnio $4 \pm 3,8$ lat. U 44 dzieci wykonano biopsję nerki, stwierdzając w badaniu histopatologicznym zmiany typowe dla: submikroskopowego k.z.n. (16 osób), ogniskowego szkliwiejącego (7 osób), rozplemowego mezangialnego (11 osób), mezangio-kapilarnego (7 chorych), u 3 pacjentów natomiast rozpoznano nefropatię IgA. U pozostałych 28 dzieci na podstawie klinicznego przebiegu choroby rozpoznano idiopatyczne kłębuszkowe zapalenie nerek, opierając się na obowiązujących kryteriach. U wszystkich badanych oznaczono stężenie MCP-1 i RANTES w surowicy i w moczu. U dzieci chorych na k.z.n. badano ponadto: stężenie kreatyniny, białka całkowitego, albumin, cholestereolu w surowicy, klirens kreatyniny endogennej, odczyn Biernackiego, miano dopełniacza, stężenie białka w porcji moczu po nocy w przeliczeniu na kreatyninę w moczu, erytrocyturię, a w zbiorce dobowej moczu oznaczono białkomocz. Uwzględniono występowanie nadciśnienia tętniczego, stosowane dotychczas leczenie (sterydy, inne leki immunosupresyjne: chlorambucyl, cyklofosfamid, cyklosporynę A). U chorych na k.z.n. badania zostały wykonane na początku hospitalizacji z powodu zaostrenia procesu chorobowego.

Krew do oznaczeń pobierano rano przez nakłucie żyły łokciowej podczas standardowo wykonywanych badań diagnostycznych. Stężenie MCP-1 i RANTES w moczu oceniano w próbkach pobranych po nocy. Oznaczenia wykonano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) używając standardowych zestawów firmy R&D Systems (USA). Wartości wyrażono: w surowicy MCP-1 w pg/ml, RANTES w ng/ml, natomiast w moczu w przeliczeniu na kreatyninę, odpowiednio w pg/mg kreatyniny i w ng/mg kreatyniny. Pozostałe oznaczenia w surowicy krwi i w moczu wykonano standardowymi metodami laboratoryjnymi. Klirens kreatyniny endogennej wyliczono na podstawie oznaczeń stężeń kreatyniny w surowicy i zbiorce dobowej moczu.

Wyniki podano w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD). W analizie statystycznej wykorzystano test *t*-Studenta, analizę wariancji, test porównań wielokrotnych Tukeya. Przeprowadzono również analizę korelacji testem Pearsona. Za wartość istotną statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych na przewlekłe k.z.n. przedstawiono w tabeli 1. Stężenie kreatyniny w surowicy było prawidłowe. U 37 osób (51%) stwierdzono erytrocyturię, przy czym mierną (do 15 erytrocytów w polu widzenia) u 25, masywną (erytrocyty zalegające pole widzenia) u 12 chorych. U 19 dzieci (26%) stwierdzono nadciśnienie tętnicze. Miano

Tabela 1. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych dzieci chorych na przewlekłe k.z.n.

Table 1. Results of selected laboratory tests in children with chronic glomerulonephritis

Analizowany parametr (Analysed parameter)	Wartość średnia ± SD, zakres (Mean ± SD, range)
Klirens kreatyniny endogennej (Endogenous creatinine clearance) ml/min/1,73 m ²	103,4 ± 28,33 47–188
Białko całkowite w surowicy (Serum total protein) g/l	61,8 ± 10,7 37,0–80,0
Albuminy w surowicy (Serum albumine) g/dl	34,5 ± 9,5 16,2–52,0
Cholesterol w surowicy (Serum cholesterol) mmol/l	6,53 ± 3,0 3,2–23,5
Białko w moczu dobowym (24-hour urinary protein) g/l	2,49 ± 4,02 0–31,5
Białko w moczu/kreatynina w moczu (Urinary protein/urinary creatinine) g/g	12,76 ± 19,79 0–87,1

dopełniacza oznaczono u 43 chorych: średnie stężenie wynosiło 58,23 ± 12,1 IU/ml (zakres: 15–80 IU/ml). Obniżone stężenie dopełniacza < 60 IU/ml obserwowano u 22 dzieci. Odczyn Biernackiego podwyższony od 20/godzinę do 50/godzinę odnotowano u 29 pacjentów, > 50/godzinę u 22. Leczenie immunosupresyjne zastosowano u 55 chorych, przy czym u 30 jedynie steroidami, u 25 steroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi (chlorambucyl, cyklofosfamid, cyklosporyna A). Stężenia badanych chemokin w surowicy i moczu przedstawiono w tabeli 2.

Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia MCP-1 i RANTES w moczu dzieci chorych w porównaniu ze zdrowymi. Również stężenie RANTES w surowicy było istotnie wyższe w grupie dzieci chorych na przewlekłe k.z.n., natomiast stężenie MCP-1 w surowicy nie różniło się w badanych grupach. Nie wykazano korelacji stężenia badanych chemokin w surowicy ze stężeniami w moczu. Wykazano natomiast związek stężenia MCP-1 w moczu z białkomoczem zarówno dobowym ($r = 0,58$, $p < 0,05$), jak i białkomoczem w porcji moczu ($r = 0,62$, $p < 0,05$). Podobnie stężenie RANTES w moczu dodatnio korelowało z białkomoczem dobowym ($r = 0,68$, $p < 0,05$), a także z białkomoczem w przeliczeniu na kreatyninę ($r = 0,52$, $p < 0,05$). Wykazano ponadto ujemną zależność RANTES w moczu z mianem dopełniacza ($t = -3,26$, $p < 0,03$). Analizując związek stężenia w moczu badanych chemokin z rodzajem zmian histopatologicznych w biopsatach nerek, wykazano istotnie wyższe stężenie RANTES w moczu dzieci z ogniskowym szkliwiejącym k.z.n. w porównaniu z pozostałymi typami ($F = 3,8$, $p < 0,03$). Wartości stężeń RANTES w moczu zależnie od typu k.z.n. przedstawiono

Tabela 2. Stężenia MCP-1 i RANTES w surowicy i moczu (średnia ± SD, zakres)

Table 2. MCP-1 and RANTES concentrations in serum and urine (mean ± SD, range)

	Grupa I (Group I) n = 72	Grupa II (Group II) n = 20	Istotność różnic (Significance of difference)
MCP-1 w surowicy (Serum MCP-1) pg/ml	216,60 ± 49,53 112,00–392,00	219,90 ± 62 115,00–400,00	ns.
MCP-1 w moczu – pg/mg kreatyniny (Urinary MCP-1 – pg/mg creatinine)	798,25 ± 263,45 386,80–1825,00	142,84 ± 29,68 95,69–216,13	$p < 0,0001$
RANTES w surowicy (Serum RANTES) ng/ml	38,36 ± 6,73 21,80–58,20	33,72 ± 2,96 27,10–38,50	$p < 0,001$
RANTES w moczu – ng/mg kreatyniny (Urinary RANTES – ng/mg creatinine)	16,39 ± 6,27 6,60–38,00	9,89 ± 0,62 8,79–11,15	$p < 0,0001$

Grupa I – chorzy na przewlekłe k.z.n., grupa II – kontrolna, ns. – różnice nieistotne statystycznie.

Group I – patients with chronic glomerulonephritis, group II – control group, ns. – no significant.

Tabela 3. Stężenia RANTES w moczu zależnie od typu k.z.n.**Table 3.** Urinary RANTES concentrations according to type of glomerulonephritis

Typ k.z.n. (Type of GN)	RANTES w moczu – ng/mg kreatyniny średnia \pm SD (Urinary RANTES – ng/mg creatinine) mean \pm SD
Submikroskopowe k.z.n. (Minimal change disease)	16,19 \pm 5,4
Ogniskowe segmentalne szkliwiejące k.z.n. (Focal segmental glomerulosclerosis)	25,04 \pm 5,04*
Rozplemowe mezangialne k.z.n. (Mesangioproliferative GN)	14,59 \pm 4,62
Mezangio-kapilarne k.z.n. (Mesangiocapillary GN)	15,95 \pm 3,28
Nefropatia IgA (IgA nephropathy)	12,72 \pm 3,5

* p < 0,03.

w tabeli 3. Nie odnotowano istotnych zależności stężenia badanych chemokin w płynach ustrojowych z następującymi wskaźnikami: kreatyniną, cholesterolem, stężeniem białka całkowitego i albumin w surowicy, klirensiem kreatyniny endogennej, erytrocyturią, wysokością OB, wartościami ciśnienia tętniczego krwi, a także czasem trwania choroby i rodzajem stosowanego leczenia.

Omówienie

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na istotnie zwiększone wydalenie MCP-1 i RANTES z moczem dzieci chorych na przewlekłe k.z.n. w porównaniu ze zdrowymi, co przemawia za udziałem tych chemokin w patomechanizmie choroby. Obserwacje te potwierdzają badania innych autorów, w których dodatkowo wykazano zwiększoną ekspresję tkankową mRNA dla MCP-1 i RANTES [17, 19, 20]. W eksperymentalnym modelu kłębuszkowego zapalenia nerek z półksiężycami Lloyd et al. [19] stwierdzili wzrost limfocytów T i makrofagów wewnątrz kłębuszków oraz w tkance śródmiąższowej w krótkim okresie po indukcji k.z.n., któremu towarzyszyło wzmożenie ekspresji mRNA dla MCP-1 i RANTES. Zablokowanie działania powyższych chemokin doprowadziło do istotnego zmniejszenia liczby naciekających limfocytów i obniżenia białkomoczu. Wykazano ponadto,

że neutralizacja MCP-1 hamuje tworzenie półksiężyców i złogów kolagenu typu 1 w kłębuszkach, co jest kolejnym dowodem na udział tych chemokin w rozwoju przewlekłego k.z.n.

Badania własne wykazały brak korelacji między stężeniami MCP-1 i RANTES w moczu a ich stężeniami w surowicy, co jest zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów i sugeruje nerkowe pochodzenie tych chemokin [8, 20, 21]. Uzyskane dane wskazują, że zwiększone wydalenie chemokin z moczem może być następstwem wzrostu miejscowego wytwarzania w nerkach. Komórki nabłonka cewek nerkowych są uważane za główne źródło MCP-1 i RANTES, co dodatkowo podkreśla udział tych chemokin w progresji uszkodzenia nerek [2, 10, 22]. Istnieje bowiem ścisła korelacja między zmianami cewkowo-śródmiąższowymi a postępem niewydolności nerek [5, 16]. Bohle et al. wykazali, że wielkość nacieków śródmiąższowych, stopień atrofii cewek i włóknienia śródmiąższowego są istotnie związane z zaburzeniem funkcji nerek [14]. Za udziałem MCP-1 w procesach włóknienia śródmiąższowego przemawia także obserwacja Wolfa et al. [23], wskazująca na istnienie powiązań między ekspresją nerkową MCP-1 a TGF- β , cytokiny uważanej za głównego regulatora syntezy kolagenu.

Z danych literaturowych wynika, że stężenie w moczu MCP-1 i RANTES może zależeć od typu histopatologicznego k.z.n. Rovin et al. [20] stwierdzili, że pacjenci z zaawansowanymi zmianami w kłębuszkach (szkliwienie, martwica, wewnątrzwołniczkowa proliferacja) mieli znacząco wyższe stężenia MCP-1 w moczu w porównaniu z chorymi, u których zmiany wykazywały mniejszy stopień nasilenia. Yokoyama et al. [17] wykazali, że podwyższone stężenie MCP-1 w moczu u pacjentów z nefropatią IgA korelowało dodatnio z nerkowymi czynnikami progresji uszkodzenia, takimi jak: mezangialna proliferacja, nacieki śródmiąższowo-komórkowe z CD68+ makrofagów. Badania histochemiczne wykazały natomiast nasiloną ekspresję MCP-1 w komórkach nabłonka cewek nerkowych i komórkach naciekających tkankę śródmiąższową. Podobnych zależności nie obserwowali inni autorzy [18, 24]. W badaniach własnych odnotowano jedynie istotnie statystycznie wyższe stężenie RANTES w moczu chorych z ogniskowym szkliwiejącym k.z.n. w porównaniu z innymi typami histopatologicznymi k.z.n. Być może RANTES jest chemokiną bardziej związaną ze zmianami degeneracyjnymi aniżeli MCP-1, którego wzrost obserwuje się głównie w przewlekłym rozplemowym k.z.n. [18]. Na stężenie chemokin w płynach ustrojowych mogą mieć wpływ dodatkowe, niebadane przez autorów pracy czynniki. Jednym z nich jest polimorfizm G/A w 5.

bocznym regionie genu MCP, modulujący ekspresję MCP-1 [25]. W badaniach nad toczniem układowym wykazano większe wydalanie z moczem tej chemokiny u pacjentów homozygotycznych AA w porównaniu z innymi genotypami [25]. Z pracy Krügera et al. [26] wynika, że genotyp MCP-1-2518 (G/G) charakteryzuje się zwiększonym wydzielaniem MCP-1 przez komórki jednojądrzaste, co może powodować skrócenie czasu przeżycia przeszczepu nerki w porównaniu z heterozygotami (A/G) lub homozygotami (A/A).

W badaniach własnych wykazano dodatnią korelację stężenia MCP-1 i RANTES w moczu z wielkością białkomoczu. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy [15]. Ekspozycja cewek nerkowych na białka, przedostające się w przebiegu przewlekłych k.z.n. w zwiększonej ilości do światła cewek, powoduje m.in. zmianę ich fenotypu oraz zwiększoną ekspresję chemokin, zależną od aktywacji NF- κ B, na podstawnej części błony komórkowej [15, 27]. Białkomocz odzwierciedla aktywność procesu chorobowego i jest wskaźnikiem jego ciężkości [16]. Wykazana korelacja su-

geruje, że stężenia MCP-1 i RANTES w moczu mogą być przydatne do oceny zaawansowania procesu chorobowego i prognozowania jego dalszego przebiegu.

W niniejszej pracy nie wykazano zależności stężenia MCP-1 i RANTES w moczu z innymi klinicznymi czynnikami ryzyka progresji uszkodzenia nerek. Nadciśnienie tętnicze odnotowano jedynie u 26% chorych. Rola hipercholesterolemii pozostaje dyskusyjna. Ujemna korelacja między mianem dopełniacza w surowicy a RANTES w moczu wskazuje na zaangażowanie układu dopełniacza w analizowanych procesach zapalnych [4, 15, 28].

Podsumowując, zwiększone wydalanie z moczem chemokin MCP-1 i RANTES u chorych na przewlekłe k.z.n. wskazuje na ich udział w patomechanizmie choroby. Może to mieć związek ze zwiększoną rekrutacją i aktywacją leukocytów w procesie zapalnym w tkance cewkowo-śródmiąższowej. Stężenia MCP-1 i RANTES w moczu mogą być przydatne do oceny progresji choroby.

Piśmiennictwo

- [1] **Adams DH, Lloyd AR:** Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997, 349, 490–495.
- [2] **Schlöndorff D, Nelson PJ, Luckow B, Banas B:** Chemokines and renal disease. *Kidney Int* 1997, 51, 610–622.
- [3] **Viedt Ch, Orth SR:** Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17, 2043–2047.
- [4] **Kuna P:** Chemokiny i neuropeptydy. W: *Zapalenie. Patofizjologia i klinika*. Red. Tchórzewski H, Medpress, Warszawa 1998, 107–125.
- [5] **Eddy AA:** Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19, 277–281.
- [6] **Burton CJ, Combe C, Walls J, Harris KP:** Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 2628–2633.
- [7] **Wang SN, LaPage J, Hirschberg R:** Role of glomerular ultrafiltration of growth factors in progressive interstitial fibrosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000, 57, 1002–1014.
- [8] **Boratynska M:** Rola chemotaktycznego peptydu dla monocytów (MCP-1) w przewlekłym odrzucaniu przeszczepionej nerki. *Pol Arch Med Wewn* 1998, 99, 272–280.
- [9] **Prodjosudjadi W, Daha MR, Gerritsma JS, Florijn W, Barendregt JN, Bruijn JA, van der Woude FJ, van Es LA:** Increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 during acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11, 1096–1103.
- [10] **Viedt Ch, Dechend R, Fei J:** MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor κ B and activating protein-1. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13, 1534–1547.
- [11] **Viedt Ch, Vogel J, Athanasiou T:** Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor κ B and activating protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22, 914–920.
- [12] **Kashiwagi M, Masutani K, Shinozaki M, Hirakata H:** MCP-1 and RANTES are expressed in renal cortex of rats chronically treated with nitric oxide synthase inhibitor. *Nephron* 2002, 92, 165–173.
- [13] **Benigni A, Remuzzi G:** How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 2001, 37, Suppl. 2, S21–S24.
- [14] **Bohle A, Müller GA, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Xiao JC:** Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 1996, 54, Suppl., S2–S9.
- [15] **Burton CJ, Walls J:** Proximal tubular cell, proteinuria and tubulointerstitial scarring. *Nephron* 1994, 68, 287–293.
- [16] **Remuzzi G, Bertani T:** Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998, 339, 1448–1456.
- [17] **Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, Segawa C, Shimizu M, Kobayashi K, Su SB, Mukaida N, Matsushima K:** Urinary levels of chemokines (MCAF, MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy. *J Leukoc Biol* 1998, 63, 493–499.

- [18] **Wada T, Yokoyama H, Su SB:** Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int* 1996, 49, 761–767.
- [19] **Lloyd CM, Minto AW, Dorf ME, Proudfoot A, Wells T, Salant DJ, Gutierrez-Ramos JC:** RANTES and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) play an important role in the inflammatory phase of crescentic nephritis, but only MCP-1 is involved in crescent formation and interstitial fibrosis. *J Exp Med* 1997, 185, 1371–1380.
- [20] **Rovin BH, Doe N, Tan LC:** Monocyte chemoattractant protein levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1996, 27, 640–646.
- [21] **Van Setten PA, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, Preyers F, Dijkman HB, Assmann KJ, van der Velde TJ, Monnens LA:** Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin 8 levels in urine and serum of patients with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 1998, 43, 759–767.
- [22] **Kuroiwa T, Schlimgen R, Illei GG, McInnes IB, Boumpas DT:** Distinct T cell/renal tubular epithelial cell interactions define differential chemokine production: implications for tubulointerstitial injury in chronic glomerulonephritides. *J Immunol* 2000, 154, 3223–3329.
- [23] **Wolf G, Jocks T, Zahner G, Panzner U, Stahl RA:** Existence of a regulatory loop between MCP-1 and TGF- β 1 in glomerular immune injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002, 283, 1075–1084.
- [24] **Honkanen E, Teppo A-M, Törnroth T, Groop P-H, Grönhagen-Riska C:** Urinary transforming growth factor- β 1 in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12, 2562–2568.
- [25] **Kim HL, Lee DS, Yang SH, Chung JH, Kim S, Lee JS, Kim YS:** The polymorphism of monocyte chemoattractant protein 1 is associated with renal disease of SLE. *Am J Kidney Dis* 2002, 40, 1146–1152.
- [26] **Krüger B, Schröppel B, Ashkan R:** A monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphism and outcome after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13, 2585–2598.
- [27] **Zoja C, Donadelli R, Blantz RC:** Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF- κ B activation. *Kidney Int* 1998, 92, 686–694.
- [28] **Jakóbiński M:** Układ dopełniacza. W: *Immunologia*. Red. Jakóbiński M, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1993, 148–161.

Adres do korespondencji:

Katarzyna Kiliś-Pstrusińska
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52
50-369 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.04.2004 r.

Po recenzji: 19.05.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 24.06.2004 r.

Received: 15.04.2004

Revised: 19.05.2004

Accepted: 24.06.2004