

*Aktuelne teme /
Current topics*

**KIM-1 –NOVI BIOMARKER BUBREŽNOG
OŠTEĆENJA**

**KIM-1 – A NEW BIOMARKER OF KIDNEY
INJURY**

Maja Samardžić Lukić¹, Milana Bosanac²,
Dejan Dobrijević³, Nataša Kovač¹, Dragomir Čuk⁴,
Borko Milanović^{2,5}, Bojana Andrejić Višnjić²

Correspondence to:

Bojana Andrejić Višnjić

Medicinski fakultet
Hajduk Veljkova 3,
21000 Novi Sad
email:

bojana.andrejić-visnjic@mf.uns.ac.rs

Tel: 063 1669300

¹ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Odeljenje za nefrologiju

² Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

³ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Odeljenje za laboratorijsku dijagnostiku

⁴ Klinički centar Vojvodine, Centar za histologiju i patologiju

⁵ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Odeljenje za imunologiju, alergologiju i reumatologiju

Ključne reči

KIM1, bubrežno oštećenje, glomerulska filtracija

Key words

KIM-1, kidney diseases, glomerular filtration

Sažetak

Broj osoba sa bubrežnim oštećenjem svakodnevno se povećava u svetu, i decenijama, u kliničkoj praksi, postoji potraga za idealnim markerom koji će rano detektovati bubrežno oštećenje. Jedan od markera u fazi istraživanja je i *kidney injury molecule-1* (KIM-1), kome se može odrediti koncentracija u serumu i urinu ili stepen tkivne ekspresije. Većina autora se slaže da kod zdravih osoba nema KIM-1 u urinu i serumu. Koncentracije KIM-1 rastu brzo po oštećenju proksimalnih tubula (nakon 5-6h) i koreliraju sa padom jačine glomerulske filtracije i stepenom bubrežnog oštećenja. Ipak, nije razjašnjen mehanizam delovanja i da li je u stvari marker reparacije ili progresije oštećenja putem indukovanja inflamacije i fibroze.

Kod pedijatrijske populacije, podaci su oskudni i nisu definisane referentne vrednosti, ali je ustanovljeno da su koncentracije KIM-1 niže kod dece određene etničke pripadnosti, sa pikom vrednosti u jutarnjim satima.

Tkivna ekspresija KIM-1 je prisutna u svim stanjima i oboljenjima gde postoji oštećenje proksimalnih tubula, nezavisno od etiologije. Postoji mali broj studija o postojanju tj izostanku tkivne ekspresije kod zdravih tkiva, i daju suprotstavljene podatke. Još su ređa istraživanja ekspresije u fetalnim tkivima, ali podaci za sada govore da KIM-1 može biti indikator postojanja intrauterinog i/ili antemortem oštećenja usled hipoksije. Dalja istraživanja na fetalnom materijalu i tkivima pedijatrijske populacije je od esencijalnog značaja.

UVOD

Broj osoba sa bubrežnim oštećenjem, bilo akutnim ili hroničnim, svakodnevno se povećava u celom svetu⁽¹⁾. Akutno bubrežno oštećenje (*acute kidney injury*, AKI) se dijagnostikuje kod oko 13.3 miliona ljudi godišnje, nakon čega može doći do potpunog oporavka bubrežne funkcije ili pak napredovati ka nekom od stepena hronične bubrežne bolesti (*chronic kidney disease*, CKD). Po najnovijim podacima, prevalenca bolesnika sa CKD je oko 10%⁽²⁾. Decenijama, u kliničkoj praksi, postoji želja za iznalaženjem idealnog markera koji će rano detektovati bubrežno oštećenje, a samim tim omogućiti blagovremeno započinjanje

adekvatne terapije i uticati na povoljniji ishod nastalog bubrežnog oštećenja. Idealan marker bi trebao da zadovolji sledeće kriterijume: da je neinvazivan, visoko senzitiv i specifičan, da je primenljiv na svu populaciju, da je brzo i lako merljiv u standardizovanim laboratorijama⁽¹⁾. Kao markeri bubrežne funkcije do skoro su se isključivo koristili nivo kreatinina u serumu, procena jačine glomerulske filtracije, te zapremina izlučene mokraće i albuminurija. Danas postoje jasni podaci koji govore u prilog tome da ovi biomarkeri nisu dovoljno specifični i senzitivni kada govorimo pre svega o AKI. Porast vrednosti kreatinina se detektuje tek nakon par dana, a zavisi takođe i od pola, starosti, mišićne mase i stepena hidriranosti pacijenta. Poslednjih

godina se sve više govori o novim biomarkerima bubrežne funkcije, koji bi ranije otkrili bubrežno oštećenje i koji bi mogli da zauzmu mesto sadašnjim. Jedan od njih je *kidney injury molecule-1* (KIM-1)⁽³⁾.

Struktura KIM-1

KIM-1 ili molekul bubrežnog oštećenja-1 je transmembranski glikoprotein koji se eksprimuje na površini tubulskih epitelnih ćelija proksimalnog tubula. Prvi put u istraživačkoj praksi KIM-1 je detektovan 1998. godine u urinu kod animalnog modela, a nakon AKI⁽⁴⁾.

KIM-1 protein (104 kDa) sastavljen je od manjeg fragmenta (14 kDa) vezanog za membranu i većeg (90 kDa) rastvorljivog dela. Izolovan je iz T-limfocita, pa je nazvan i T-ćelijski molekul sa imunoglobulinskim i mucinskim domenom-1 (TIM-1)⁽⁵⁾. Ekstracelularni (ektodomen) domen KIM-1 sadrži signalni peptid (Ig domen) i mucinski domen. Za sada je generalni stav da se kod zdrave populacije se ne detektuje u urinu, serumu ili tkivu, no postoje studije koje tvrde i drugačije⁽⁶⁾.

KIM-1 – mehanizam dejstva i detekcija u serumu i urinu

Ćelije proksimalnog tubula koje na svojoj površini eksprimuju KIM-1 pokazuju sposobnost fagocitoze apoptotičnih ćelija, doprinoseći na taj način uklanjanju detritusa iz tubula nastalog nakon povrede tubulocita. Ovo govori u prilog da bi ovaj molekul sem kao biomarker oštećenja tubulskih ćelija, mogao koristiti i kao biomarker regeneracije⁽⁷⁾.

Osim ove, najviše istražene i najpriznatije uloge KIM-1, spekuliše se i o drugima. Postoje hipoteze da je ekspresija KIM-1 na tubularnom epitelu inicijalni događaj koji vodi intersticijalnoj fibrozi ili može biti posledica oštećenja epitela usled tubulointersticijalnih lezija⁽⁸⁾.

Usled ishemično-hipoksičnih ili toksičnih oštećenja na vulnerabilni S3 segment proksimalnog tubula, pod dejstvom metaloproteinaza cepa se ekstracelularni domen KIM-1 i taj deo KIM-1 registruje se u urinu i serumu. Veruje se da preostali, kratki deo tako otopljenog ekstracelularnog domena produkuje različite proinflamatorne citokine koji dalje dovode do širenja inflamacije na tubulointersticijum. Aktivacijom i proliferacijom fibroblasta i miofibroblasta dolazi do ekscesivnog stvaranja ekstracelularnog matriksa i u konačnom ishodu -fibroze⁽⁹⁾.

KIM-1 je protein sa domenima za Ig i mucin a ima i sličnosti sa adhezionim molekulima, što može da znači da ima ulogu u interakciji i povezivanju ćelija međusobno i ćelija sa ekstracelularnim matriksom. Ekstracelularni domen KIM-1 možda deluje proinflamatorno u smislu privlačenja monocita i makrofaga, čime opet doprinosi fibrozi. Takođe postoje i pretpostavke da odvojeni ekstracelularni domeni KIM-1 dolaze u kontakt sa intersticijumom i stimulišu proliferativni i fibrozirajući odgovor⁽⁸⁾.

KIM-1 se može detektovati u bubrežnom tkivu, serumu i urinu. Za određivanje nivoa KIM-1 u serumu i urinu, uglavnom se koristi enzimski imunosorbent test (ELISA). Može se registrovati i izmeriti u jutarnjem u 24-oročavnom urinu. U skorije vreme razvijen je brzi test za detekciju KIM-1 u urinu pri čemu je potrebno samo 30 µL za detekciju ektodomena koji je stabilan na sobnoj temperaturi.

Rezultat se dobija za 15 minuta što značajno doprinosi njegovoj upotrebi u svakodnevnoj kliničkoj praksi⁽¹⁰⁾.

KIM-1 u akutnom bubrežnom oštećenju

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je koncentracija urinarnog i serumskog KIM-1 najviša kod AKI i ishemijske etiologije. Nakon oštećenja ćelija proksimalnog tubula, KIM-1 se može detektovati već nakon 5-6h, a značajne količine već nakon 12h. Dok traje oštećenje tubulocita, sve vreme je prisutna hiperekspresija KIM-1^(7, 11). Nivo KIM-1 je takođe je u korelaciji sa padom jačine glomerulske filtracije i stepenom bubrežnog oštećenja⁽¹²⁾. KIM-1 je našao primenu, bar u domenu istraživanja, i kod praćenja pacijenata podvrgnutih otvorenim operacijama srca, gde je takođe pokazao kao dobar rani prediktor akutnog oštećenja bubrega (AKI)⁽¹³⁾.

Zhang *et al* (Zhang 2008) su pokazali da je KIM-1 veoma senzitivni biomarker i kod ranog tubulskog oštećenja transplantiranog bubrega, akutnog i hroničnog odbacivanja grafta⁽¹⁴⁾.

KIM-1 u hroničnim bolestima bubrega

S obzirom da promene u tubulointersticijumu, u velikoj meri doprinose progresiji bubrežne bolesti i vode ka terminalnoj fazi, KIM-1 predstavlja dobar biomarker rane detekcije, ne samo kod AKI nego i kod CKD. Povećana koncentracija KIM-1 u urinu nađena je kod: fokalne segmentne glomeruloskleroze, IgA nefropatije, membranoznog i membranoproliferativnog glomerulonefritisa, sistemskog lupusa eritematozusa i dijabetične nefropatije^(10,12,15). U pojedinim istraživanjima došlo se do zaključka da kod nedijabetičnih pacijenata sa bubrežnim oboljenjem i signifikantnom proteinurijom, dolazi do značajnog smanjenja urinarne ekskrecije KIM-1 nakon uvođenja antiproteinurične renoprotektivne terapije. U tom slučaju KIM-1 bi u budućnosti mogao biti uključen u monitoring odgovora na terapiju⁽¹⁶⁾.

KIM-1 kod pedijatrijskih pacijenata

Većina sprovedenih istraživanja na humanom materijalu, bilo da je u pitanju tkivo, serum ili urin, odnosi se na odrasle osobe, dok su vrlo oskudni podaci o vrednostima KIM-1 kod dece ili ekspresije u tkivu bubrega dece.

McWilliam *et al.* su na uzorku od 291 zdravog deteta dali predlog referentnih vrednosti urinarne koncentracije za NGAL i KIM-1. Pored predloga referentnih vrednosti, ustanovili su da NGAL ima više vrednosti kod dece ženskog pola, dok su vrednosti KIM-1 niže kod dece određene etničke pripadnosti. Osim toga KIM-1 je pokazao varijacije u koncentraciji tokom dana, sa pikom vrednosti u jutarnjim satima⁽¹⁷⁾.

Jedno od istraživanja na pedijatrijskoj populaciji ustanovilo je da su vrednosti KIM-1 u urinu znatno više kod dece sa hiperurikemijom, i to da su među ovakvim pacijentima najugroženija gojazna, hipertenzivna deca muškog pola. Na žalost nema podataka o tkivnoj ekspresiji KIM-1 kod ovih pacijenata⁽¹⁸⁾.

Będzichowska *et al.* su ispitivali značaj i mogućnost primene ne standardnih proteinskih markera (uromodulin, KIM-1, FGF-23, NGAL i NAG) za monitoring bubrežne funkcije kod dece koja su u riziku za nastanak hronične

bubrežne bolesti. Nažalost studija nije potvrdila korist primene ijednog od istraživanih markera u prognozi i predikciji razvoja hroničnog oboljenja kod dece koja imaju patološki nalaz scintigrafskih metoda. Autori smatraju da bi razlog mogao biti činjenica da koncentracija ovih markera u urinu u većoj meri korelira sa funkcionalnim oštećenjem nefrona nego sa tkivnim oštećenjima bubrežnog parenhima.

Posmatrajući iz perspektive postojanja glomerularne hiperfiltracije, došlo se do drugačijeg zaključka. Deca sa i bez glomerularne hiperfiltracije se nisu razlikovala u pogledu pola i koncentracije "tradicionalnih" markera bubrežne funkcije (kreatinin i cistatin C, albuminurija). Ipak, deca sa hiperfiltracijom su bila značano starija, i koncentracija NGAL i FGF-23 u serumu bila je takođe statistički značajno viša u slučajevima glomerularne hiperfiltracije. Serumna koncentracija KIM-1 je bila viša, ali bez statističke značajnosti u odnosu na kontrolu⁽¹⁹⁾.

KIM-1 tkivna ekspresija

Kao i mnogi drugi tkivni proteini, može se lako detektovati primenom imunohistohemijske, ali i drugih metoda. Pošto je relativno nedavno uveden u klinička ispitivanja i još uvek nije obavezan, opšteprihvaćen klinički parametar, njegova ekspresija tkiva je ispitivana u manjem broju studija. Većina studija je sprovedena na životinjskim modelima određenih bubrežnih bolesti ili stanja⁽⁵⁾.

Iako u istraživanju tkivne ekspresije KIM-1 dominiraju studije na laboratorijskim životinjama, postoje zanimljive studije i na humanom materijalu. Prva studija koja je govorila o ekspresiji KIM-1 kod čoveka je objavljena 2002. godine, gde se jasno detektovao porast ekspresije KIM-1 molekula u bioptiranom tkivu bubrega osoba sa akutnom tubulskom nekrozom⁽²⁰⁾.

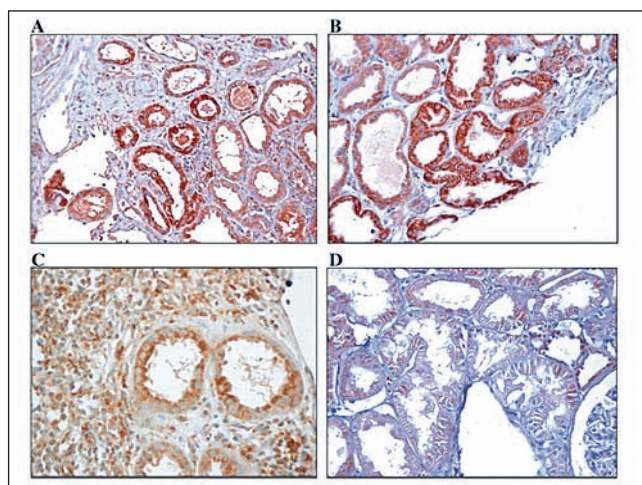
Podaci o ekspresiji KIM-1 u zdravim tkivima čoveka su retki i konfliktni. Istraživanja govore da normalno, zdravo bubrežno tkivo retko ili uopšte ne eksprimira KIM-1, ali ga ekspimiraju bubrezi akutno oštećeni ishemijom, hipoksijom, toksičnošću ili drugim patološkim procesima. Kada do ekspresije u tkivima dođe, KIM-1 se vizuelizuje u najvećoj meri na apikalnoj membrani epitelnih ćelija proksimalnih tubula nefrona⁽²¹⁾. Zhang *et al.* daju još neke retke podatke o ekspresiji KIM-1 u humanim tkivima. Ekspresija KIM-1 nije uočena u velikom broju tkiva, uključujući zdravo tkivo bubrega fetusa i odraslih i limfoidno tkivo uključujući timus, koštanu srž i tonzile. U istraživanju su za pozitivnu kontrolu koristili ekspresiju KIM-1 u graničnim područjima uz infarkt bubrega u proksimalnim tubulima. Distalni segmenti nefrona pozitivni na CK7 i specifični kaderin nisu bili KIM-1 pozitivni⁽¹⁴⁾.

Druge studije se ne slažu u potpunosti sa tvrdnjama da ekspresije KIM-1 nema u zdravim tkivima. Grupa autora tvrdi da je prisustvo i ekspresija KIM-1 u zdravim tkivima čoveka karakterisana izraženom organ-specifičnošću. U najvećoj meri se nalazi u tkivu bubrega, manje ali ipak značajno - u tkivu testisa. U drugim tkivima, specifični transkripti su identifikovani u tragovima. Aktuelni podaci dobijeni genskim sekvencioniranjem potvrđuju da je sadržaj KIM-1 transkripata u bubregu 10 puta veći nego u većini drugih organa i tkiva. Značajne količine mRNK KIM-1 detektuju se u tkivu žlezda debelog creva i rektuma, testisa,

a takođe i u leukocitima periferne krvi. Studije u kojima su korišćena poliklonska antitela na KIM-1 pokazuju slabo ili umereno citoplazmatsko bojenje u ćelijama bubrega (epitel tubula i urotel), u žlezdama tankog i debelog creva i epitelu žučnih kanala jetre i žučne kese, bronhijalnog epitela, endometrijuma itd. Pored toga, KIM-1 se eksprimira u oligodendrocitima ljudskog mozga i miocitima skeletnih mišića. Dakle, KIM-1 je izražen praktično u svim humanim organima i tkivima, ali je normalno nivo njegove ekspresije nizak⁽²²⁾.

Osim ovih istraživanja, podaci o ekspresiji KIM-1 u tkivu bubrega pacijenata bez dijagnoze bubrežnog oboljenja su veoma ograničeni. S druge strane, brojnije su studije ekspresije KIM-1 u tkivima, a prevashodno u tkivu bubrega, izloženim štetnim agensima ili patološkim procesima usled bolesti. Zajednička mana gorepomenutih studija je mali uzorak i nestandardizovana metodologija ocene ekspresije, koja otežava poređenje rezultata i donošenje uopštenih zaključaka.

Poslednjih decenija transplantacija bubrega je postala terapija izbora za mnoge pacijente sa završnim stadijumom bubrežne bolesti. U poređenju sa dijalizom, transplantacija bubrega nudi duži opstanak i bolji kvalitet života⁽²¹⁾. Međutim, razne povrede alografta značajno skraćuju preživljavanje transplantata i dovode do fibroze alografta⁽²³⁾. U ranim studijama van Timmerena *et al.*⁽²⁵⁾ otkriveno je da je KIM-1 u urinu nezavisan prediktor dugoročnog gubitka transplantata. Ovo su takođe istraživali i Jin *et al.*⁽²⁶⁾, ističući mogućnost predviđanja razvoja kasnijeg akutnog odbacivanja na osnovu vrednosti KIM-1 merenog u krvi prvog dana nakon transplantacije. Nogare *et al.* su ispitali nivoe proteina KIM-1 i mRNA u bubrežnom tkivu i ćelijama urinarnog sedimenta 69 primalaca transplantiranih bubrega. Biopsije su procenjene imunohistohemijom i lančanom reakcijom polimeraze (*polimerase chain reaction*, PCR). Ekspresija KIM-1 proteina je povećana u biopsijama sa intersticijskom fibrozom i tubularnom atrofijom (IF/TA) u poređenju sa biopsijama koje pokazuju akutnu nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina (Slika 1).⁽²¹⁾



Slika 1. Imunohistohemijska ekspresija KIM-1 u neatrofičnim proksimalnim tubulima bubrežnih transplantata. A - intersticijalna fibroza i tubularna atrofija, intenzitet bojenja 3+; B - akutna tubularna nekroza, intenzitet bojenja 2+; C - akutno odbacivanje, intenzitet bojenja 1+; D - medikamentozna nefrotoksičnost, veoma slab intenzitet (uvećanje 400x).

KIM-1 mRNA u tkivu bubrega je povećana u biopsijama sa IF/TA transplantiranih bubrega. U ćelijama urina mRNA KIM-1 je takođe povećana kod pacijenata sa IF/TA u poređenju sa drugim vidom promena. Pronađene su značajne korelacije između nivoa KIM-1 proteina i mRNK u tkivu, između ekspresija mRNK u tkivu i urinu i između ekspresije proteina u tkivu i ekspresije gena u urinu. Njihovo istraživanje dovodi do zaključka da je KIM-1 dobar marker fibroze grafta bubrega, a urinarna KIM-1 mRNA može postati koristan neinvazivan biomarker oštećenja koja mogu pokrenuti proces fibroze unutar grafta⁽²¹⁾.

Lim *et al.* pokazali su da je KIM-1 molekul značajno ekspresiran u apikalnim delovima epitela proširenih tubula fibrotičnih područja bubrega, u različitim bubrežnim poremećajima, i da je ekspresija KIM-1 povezana sa influksom glomerularnih makrofaga. Histološke metode dvostrukog imunološkog bojenja otkrile su da je KIM-1 prisutan u ovim makrofagima koji infiltriraju područja⁽¹⁵⁾. U nizu eksperimenata, Humphreis *et al.* je predložio novu ulogu hronične ekspresije KIM-1 u patogenezi renalne fibroze kroz aktivaciju urođenog imunog sistema i regrutovanje leukocita. Oni su sugerisali da dolazi do dugotrajne ekspresije KIM-1 usled hroničnog preuzimanja toksičnih komponenti iz tubularnog lumena. Na ovaj način se promovise hronična inflamacija i na kraju renalna fibroza, što KIM-1 čini potencijalnom novom terapijskom metom kod fibroznih bolesti bubrega⁽²⁷⁾.

I drugi autori su našli vezu inflamacije, leukocita i KIM-1. Lingadahalli je pokazao da se u animalnim modelima oštećenja bubrega u tkivu uočava infiltrat neutrofila. Ogledom na kulturi ćelija uspeli su da dokažu da aktivirani neutrofili povećavaju odvajanje ekstracelularnog domena KIM-1 putem MMP9. Uklanjanje apoptotskih ćelija i telašaca putem KIM-1 zavisnog mehanizma bilo je smanjeno nakon MMP9-uzrokovanog uklanjanja ekstracelularnog domena KIM-1, dok je tretman inhibitorima MMP9, zaštitio celovitost KIM-1 molekula i omogućio remodelovanje i regeneraciju oštećenih bubrežnih ćelija⁽²⁸⁾.

Xu *et al.* su ispitivali vrednost KIM-1 kao markera oštećenja bubrega u IgA nefropatiji. Ustanovili su da je u tkivima kontrole (bubrežni parenhim iz okoline tumora, ne zahvaćen samim tumorskim tkivom) KIM-1 ekspresija izuzetno retka, teško detektabilna, S druge strane, u uzorcima tkiva bubrega pacijenata sa dijagnostikovanom IgA nefropatijom, KIM-1 je pokazao jaku ekspresiju u fibroziranim područjima. Ekspresija KIM-1 je korelirala sa nivoom urinarnog KIM-1, što ga čini pouzdanim markerom oštećenja čak i u ovom oboljenju⁽⁸⁾.

U svetlu pandemije COVID-19, treba pomenuti istraživanje Vogel *et al.* koji su na uzorku od 80 COVID-19 obolelih i 26 zdravih osoba, dokazali da je KIM-1 značajno povišen kod COVID-19 obolelih, i to značajno više u poređenju sa drugim markerima poput NAG i kreatinina. Štaviše, KIM-1 je bio značajno viši kod COVID-19 pacijenata čije je stanje zahtevalo smeštaj u jedinicama intenzivne nege, naspram drugih COVID-19 pacijenata, što mu daje prediktivni značaj u oceni pacijenata pod rizikom za nastanak težih formi oboljenja⁽²⁹⁾.

Jedna od retkih studija koja se bavi ekspresijom KIM-1 u tkivima fetusa sprovedena je od strane Yin *et al.* Uzorak su činila tkiva fetusa i živorođene dece, terminske ili pre-

terminske. Proučavana su nasumično odabrana 52 slučaja autopsija bilo fetusa (≥ 20 nedelja gestacije, $n = 30$) ili živorođene ($n = 22$) novorođenčadi. Prisustvo aspiriranog sadržaja amnijske tečnosti (identifikacija epitelnih pločastih ćelija ili skvama u plućnim alveolama) uzeto je kao indeks hipoksije kod mrtvorođene i živorođene dece⁽²⁶⁾. Kod živorođene odojčadi potreba za intubacijom je uzeta kao dodatni pokazatelj antemortem hipoksije. Pored toga, konačna dijagnoza bubrega je identifikovana za svako novorođenče. Intenzitet bojenja za KIM-1 duž luminalne površine epitela neatrofičnih proksimalnih tubula je ocenjen od 0 do 3+^(10, 26).

U slučajevima fetusa i umrlih živorođenih neonatusa, starosna dob pri rođenju se kretala od 15 do 40 gestacijskih nedelja. KIM-1 je ekspresiran u 77% fetalnih/neonatalnih bubrega (1+ u 25 slučajeva, 2+ u 14 slučajeva i 3+ u 1 slučaju). Normalni fetalni bubrezi od 12-31 nedelje gestacije ne ekspresiraju KIM-1 koji se može detektovati. Nasuprot tome, KIM-1-pozitivno bojenje je bilo prisutno već od 16 nedelja gestacije u bubrežima spontano pobačenih fetusa. Klinički dokazi o sistemskoj hipoksiji bili su prisutni u 58% slučajeva. Među slučajevima u kojima su bili dostupni dokazi za hipoksiju, ekspresija KIM-1 je pronađena u 88%. Period preživljavanja novorođenčadi kretao se od 20 minuta do 35 dana.

Poznato je da je hipoksija-ishemija jedan od najčešćih uzroka akutne povrede bubrega u neonatalnom periodu, čineći 30-40% slučajeva u jednoj studiji⁽¹⁰⁾. Pored identifikacije skvamoznih ćelija u plućnim alveolama tokom obdukcije kao dokaza fetalne hipoksije⁽²⁶⁾, pozitivno bojenje KIM-1 u fetalnim i neonatalnim bubrežima može biti još jedan pouzdan indeks koji ukazuje na hipoksiju bubrega u slučajevima pedijatrijske autopsije.

Pojačana ekspresija KIM-1 u proksimalnim tubulima povezana je i sa aktivacijom oksidativnog stresa i STAT3 (1) i uporna ekspresija KIM-1 u bubrežnim tubulima može doprineti razvoju hronične bolesti bubrega^(15,31). Podaci ove studije, pre svega nameću osećaj važnosti i neophodnosti ispitivanja uloge KIM-1 u fetalnom dobu, uticaj faktora okoline ili maternalnih faktora na KIM-1 ekspresiju u fetalnim i neonatalnim tkivima, ali i da li postoji korelacija tkivne ekspresije i serumskog/urinarnog KIM-1 u neonatalnom dobu. Potpuno je neistraženo područje istraživanja genetski uslovljenih poremećaja i često dijagnostikovanih sindroma iveze sa KIM-1 ekspresijom, tj da li bi to mogao biti pokazatelj verovatnoće za raniji nastanak bubrežnih poremećaja u odnosu na zdravu populaciju⁽²⁶⁾.

ZAKLJUČAK

Prednosti KIM-1 kao biomarkera se ogledaju u brzini sintezi nakon povrede proksimalnog tubula, stalna ekspresija do rezolucije povrede, brz i ekstenzivan porast koncentracije solubilne forme u urinu i stabilnost na sobnoj temperaturi. Zbog svega navedenog KIM-1 bi svakako trebalo u skorije vreme trebalo uvrstiti u svakodnevnu kliničku upotrebu, kao visoko specifičan i senzitivni prediktor bubrežnog oštećenja i njegovog ishoda. S druge strane, jasno je da su neophodna istraživanja veze i uticaja KIM-1 u raznim stanjima i oštećenjima, kao i značaja u fetalnom i neonatalnom periodu i genetski uslovljenim bolestima.

Abstract

The number of people with kidney diseases increases worldwide, and for decades, in clinical practice, there has been a search for the ideal marker that will detect kidney damage early. One of the markers in the research phase is kidney injury molecule-1 (KIM-1), which can be determined as serum and/or urine concentrations or the degree of tissue expression. Most authors agree that in healthy individuals there is no KIM-1 in urine and serum. Concentrations of KIM-1 increase rapidly after proximal tubules damage (after 5-6 h) and correlate with a decrease in glomerular filtration rate and the degree of renal damage. However, the mechanism of action has not been clarified and whether it is in fact a marker of reparation or progression of damage by inducing inflammation and fibrosis. In the pediatric population, data are scarce, and no reference values have been defined, but KIM-1 concentrations have been found to be lower in children of a certain ethnicity, with peak values in the morning.

Tissue expression of KIM-1 is present in all conditions and diseases where there is damage to the proximal tubules, regardless of the etiology. There are a small number of studies on the existence or absence of tissue expression in healthy tissues, and they give conflicting data. Expression studies in fetal tissues are even rarer, but data for now suggest that KIM-1 may be an indicator of intrauterine and/or antemortem damage due to hypoxia. Further research on fetal material and tissues of the pediatric population is essential.

LITERATURA

1. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta*. 2015; Avg 350-7.
2. theisn.org [Internet]. Brussels: International Society of nephrology; c2021 [cited 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.theisn.org/>.
3. Remuzzi G. Kidney Injury Molecule 1: In Search of Biomarkers of Chronic Tubulointerstitial Damage and Disease Progression. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009; 53(1).
4. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a Putative Epithelial Cell Adhesion Molecule Containing a Novel Immunoglobulin Domain, Is Up-regulated in Renal Cells after Injury. *The Journal of biological chemistry*. 1998; 273(7).
5. Washino S, Hosohata K, Miyagawa T. Roles Played by Biomarkers of Kidney Injury in Patients with Upper Urinary Tract Obstruction. *T. Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21(15).
6. Waanders F, Van Timmeren MM, Stegeman CA, et al. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol* 2010; Jan 220: 7–16.
7. Stolić RV. Novi biohemijski marker oštećenja bubrega. U Stolić RV, urednik. *Propedeutika bubrežnih bolesti*. Beograd, Ton plus; 2014. p:129-47.
8. Xu PC, Yhang JJ, Chen M, et al. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10).
9. Ogrizović SS. Značaj određivanja Kim-1 u tkivu i urinu bolesnika sa različitim bolestima bubrega. *J Med Biochem*. 2010; 29 (4).
10. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Renal Failure*, 2016; 38(10).
11. Giacomani SL, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol*. 2015; 4(1).
12. Song J, Yu J, Prayogo, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res*. 2019;11(3).
13. Khreba NA, Abdelsalam M, Wahab AM, et al. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as an Early Predictor for Acute Kidney Injury in Post-Cardiopulmonary Bypass (CPB) in Open Heart Surgery Patients. *International Journal of Nephrology*. 2019; Mar: 1-6.
14. Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int*. 2008; 73(5).
15. Lim AI, Tang SCW, Lai KN et al. Kidney Injury Molecule-1: More Than Just an Injury Marker of Tubular Epithelial Cells? *J. Cell. Physiol*. 2013; Nov 917–24.
16. Waanders F, Vaidya VS, Van Goor H, et al. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition, Dietary Sodium Restriction, and/or Diuretics on Urinary Kidney Injury Molecule 1 Excretion in Nondiabetic Proteinuric Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009; 53(1).
17. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbisetti V, et al. Reference intervals for urinary renal injury biomarkers KIM-1 and NGAL in healthy children. *Biomark Med*. 2014; 8(10).
18. Tomczak J, Wasilewska A, Milewski R. Urine NGAL and KIM-1 in children and adolescents with hyperuricemia. *Pediatr Nephrol*. 2013; May 28:1863–9.
19. Będzichowska A, Jobs K, Kloc M. et al. The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children. *Biomarker Insights*, 2021; Apr 16: 1–9.
20. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International*. 2002; Mar 237–44.
21. Nogare AL, Veronese FV, Carpio VN, et al. Kidney injury molecule-1 expression in human kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy. *BMC Nephrology*. 2015; 16(19).
22. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, et al. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(3).
23. Schroppe B, Krüger B, Walsh L, Yeung M, Harris S, Garrison K, et al. Tubular Expression of KIM-1 Does not Predict Delayed Function After Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:536–42.
24. Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev*. 2010;24:143–6.
25. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*. 2007;212:209–17.
26. Yin W, Zhang PL, Mackins JK. Kidney injury molecule-1 identifies antemortem injury in postmortem adult and fetal kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018; 315(6).
27. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2013;123:4023–35.
28. Lingadahalli S. Activated neutrophils mediate kim-1 shedding and renal remodelling. Bachelor of Medicine: Bachelor of Surgery Rajiv Gandhi University of Health Sciences; 2009.
29. Vogel MJ, Mustroph J, Staudner ST, et al. Kidney injury molecule-1: potential biomarker of acute kidney injury and disease severity in patients with COVID-19. *Journal of Nephrology*. 2021; 34(4).

■ The paper was received / Rad primljen: 10.12.2021.
Accepted / Rad prihvaćen: 18.12.2021.