

Nefropatia cukrzycowa jest jednym z najpoważniejszych powikłań cukrzycy i staje się wiód c przyczyn przewlekłej niewydolności nerek związanej z leczeniem nerki zastępczym czy to dializoterapią czy też przeszczepem nerki. Podstawową jednostką morfologiczną i funkcjonalną nerek jest nefron. W jego strukturze wyróżnia się kłębuszek nerkowy oraz cewki bliźniacze. W kłębuszku pod wpływem ciśnienia hydrostatycznego zachodzi przesączanie osocza przez filtr kłębuszkowy. Proces ten zwany jest filtracją kłębuszkową. Bariery filtracyjną tworzą komórki rąbłonki naczyń włosowatych kłębuszka, błona podstawna (GBM) oraz warstwa komórek nabłonkowych – podocytów. Bariera filtracyjna funkcjonuje na zasadzie sita molekularnego, ograniczając przepływ makromolekuł z osocza do moczu w zależności od ich wielkości i ładunku.

Komórki podocytarne są wysoko wyspecjalizowanymi, najbardziej zróżnicowanymi komórkami kłębuszka nerkowego. Anatomicznie usytuowane podocytów, okalających kapilary kłębuszków nerkowych, sprawia, że one permanentnie ekspozowane na wysokie, pulsacyjne zmiany ciśnienia wewnątrzkapilarnego, będącego siłą napędową procesu filtracji kłębuszkowej. Dojrzałe podocyty nie mają zdolności proliferacyjnych, należą zatem do populacji komórek postmitotycznych, co oznacza, że ich liczebność lub utrata w stanach chorobowych może być dla nerki nieodwracalna w skutkach. Struktura podocytów charakteryzuje się bardzo dobrze rozbudowanym cytoszkieletem i wyróżnia się w ich obrębie trzy strukturalne i funkcjonalne segmenty: ciało komórki, wypustki główne i wypustki stopowate.

Wykazano, że głównym elementem cytoszkieletu podocytów są mikrofilamenty, w których skład wchodzi głównie F-aktyny i miozyny II oraz białka wiążące się z aktyną jak np. -aktynina-4, synaptopodyna i kapanina. Wypustki stopowate podocytów również posiadają dobrze rozwinięty aparat kurczliwy zbudowany m.in. z F-aktyny, miozyny i -aktyniny-4. Cytoszkielet odgrywa kluczową rolę nie tylko w utrzymaniu mechanicznej stabilności, ale również w przenoszeniu sygnału generowanego przez mechaniczne siły. Szkielet komórkowy zmienia się w szczególności pod wpływem działania naczynioaktywnych substancji, wpływając w ten sposób na przepuszczalność bariery filtracyjnej. Do dzisiaj nie są znane mechanizmy oraz białka przenoszące sygnał z kompleksu białek szczelinowych, regulujące dynamikę zmian cytoszkieletu aktynowego.

Białka z rodziny Rho działają jak molekularne przełączniki, a ich główną rolę jest dynamiczna regulacja cytoszkieletu aktynowego. Jak dotychczas najlepiej poznanymi białkami rodziny Rho są: RhoA, Rac1 oraz Cdc42. RhoA wpływa na formowanie włókien naprężeniowych oraz ognisk kontaktowych. Aktywacja Cdc42 stanowi sygnał do formowania filopodiów, Rac1 reguluje powstawanie lamellipodiów. Rho- zależne szlaki sygnałowe regulują morfologię komórki, polimeryzację aktyny, adhezję, migrację, proliferację, apoptozę. Rodzina białek Rho jest głównym regulatorem organizacji cytoszkieletu.

Białka z rodziny Rho są obecne w komórkach wchodzących w skład kłębuszkowej bariery filtracyjnej. Wiadomo, że zmiany w aktywności tych białek (RhoA, Rac1, Cdc42) mogą zaburzać przepuszczalność filtru kłębuszkowego dla albumin, prowadząc tym samym do albuminurii/proteinurii, co ma miejsce między innymi w cukrzycy. We wczesnych stadiach cukrzycy typu 2. dochodzi również do zwiększonej generacji reaktywnych form tlenu, oporności na insulinę i hiperglikemii. Ostatnio wykazaliśmy zależność pomiędzy ilością reaktywnych form tlenu, aktywności kinazy białkowej G typu I (PKGI), regulacji aparatu kurczliwego a zmianami w przepuszczalności bariery filtracyjnej dla albuminy. Ponadto PKGI wykazuje hamujący efekt na RhoA/ROCK. Kinaza ta hamuje RhoA poprzez fosforylację tego białka w pozycji Ser188. W innych badaniach wykazano, że zahamowanie białka RhoA przy pomocy inhibitora (Y-27632) prowadzi do zwiększenia przepuszczalności przez warstwę podocytów. Na podstawie powyższych informacji możemy wysunąć hipotezę, że kinaza PKGI, poprzez oddziaływanie na szkielet aktynowy podocytów, jest ważnym elementem regulującym przepuszczalność bariery filtracyjnej oraz, że mechanizm ten jest zaburzony w cukrzycy.

Celem projektu będzie, zatem, zbadanie roli białek z rodziny Rho w regulacji migracji i przepuszczalności bariery filtracyjnej oraz wzajemnych zależności pomiędzy tymi białkami a szlakiem sygnałowym zależnym od kinazy białkowej G typu I alfa w podocytach. Poznanie tych mechanizmów może w przyszłości pomóc w opracowaniu całkiem nowych markerów proteinurii i skuteczniejszych procedur leczniczych, zapobiegających uszkodzeniom kłębuszka nerkowego i rozwojowi proteinurii w cukrzycy.