

Ogniskowe segmentalne szkliwienie kłębuszków (ang. focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) oraz nefropatia IgA (syn. choroba Bergera, ang. IgA nephropathy, IgAN) to najczęściej diagnozowane postaci pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek (pl. pierwotnych glomerulopatii, ang. primary glomerulopathies) i jednocześnie dominująca przyczyna przewlekłej niewydolności nerek (ang. chronic renal failure, CDR) na świecie wśród dorosłych. Precyzyjne rozpoznanie tych jednostek chorobowych wymaga hospitalizacji i zastosowania inwazyjnej procedury - biopsji nerki, która obarczona jest aż 3% ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań, tj. masywne krwawienie czy utrata nerki. Poważnym problemem współczesnej diagnostyki jest deficyt nieinwazyjnych strategii diagnostycznych opartych na markerach molekularnych, które mogłyby stanowić alternatywę dla tradycyjnej biopsji (tzw. „płynna biopsja”). Jednym z głównych priorytetów współczesnych badań naukowych powinno być konsekwentne poszukiwanie nieinwazyjnych biomarkerów (tj. białka, mRNA) o potencjale do jednoznacznej identyfikacji wariantów dominujących pierwotnych glomerulopatii – FSGS i IgAN oraz oceny ich stopnia nasilenia (białkomocz sub-nerczycowy vs białkomocz nerczycowy). Egzosomy (ang. exosomes, exosome vesicles, EVs) wydzielane konstytutywnie do moczu przez komórki układu moczowego (tj. podocyty, komórki nabłonka ściennego) stanowią jedno z głównych, potencjalnych źródeł biomarkerów chorób nerek. Profil białkowy oraz mRNA wspomnianych nanostruktur pęcherzykowych (~ 20-180 nm) stanowi wierne odzwierciedlenie procesów fizjologicznych oraz potencjalnie patofizjologicznych zachodzących w komórkach wyjściowych.

Głównym celem proponowanego projektu jest scharakteryzowanie i zestawienie profili transkryptomicznych (mRNA) i proteomicznych egzosomów pozyskanych z moczu pacjentów chorych na pierwotną postać FSGS i nefropatii IgA oraz przedstawicieli heterogennej grupy kontrolnej (zdrowi-chorzy dawcy). Oczekujemy, że dzięki analizie porównawczej zidentyfikowanych profili molekularnych uda nam się wyłonić sygnatury mRNA i sygnatury białkowe specyficzne dla wariantu pierwotnej glomerulopatii i jej stopnia nasilenia oraz dodatkowo uzyskać wgląd w molekularny patomechanizm FSGS i IgAN.

Proponowany przez nas projekt ma charakter nowatorski ponieważ dzięki jego realizacji po raz pierwszy zostanie scharakteryzowany globalnie, ilościowo oraz jakościowo profil transkryptomiczny (mRNA) oraz proteomiczny (mRNA, białka) egzosomów moczu pacjentów z diagnozą pierwotnego FSGS i IgAN. Na potrzeby scharakteryzowania transkryptomu egzosomów wykorzystany zostanie wysokowydajny protokół sekwencjonowania mRNA-seq, natomiast wysokoprzepustowa analiza proteomiczna zostanie zrealizowana w oparciu o strategię iTRAQ LC-MS/MS.