

## **Abstrakt POP-NAUK**

Infekcje bakteryjne, zarówno te jedno-, jak i wielogatunkowe mogą być przyczyną trwałego naruszenia homeostazy układu immunologicznego manifestującego się chronicznym stanem zapalnym lub przełamaniem tolerancji immunologicznej, prowadzącej do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Coraz liczniejsze dane epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy występowaniem infekcji bakteryjnych, a rozwojem chronicznych chorób nerek (ang. *chronic kidney disease* - CKD). Zależność ta wydaje się być dwukierunkowa, co poparte jest wynikami obserwacji prowadzonymi u pacjentów poddanych dializie, które wskazują z kolei na udział CKD w zmianie podatności takich tkanek, jak skóra, czy płuca na infekcje bakteryjne.

Celem projektu jest więc analiza wzajemnego wpływu obydwu rodzajów schorzeń. Przedmiotem pierwszej części badań będzie ocena systemowych konsekwencji rozwoju CKD. Postulowane jest, że generowane w tym procesie toksyny uremiczne, wydzielane do surowicy krwi i dystrybuowane systemowo modulują mechanizmy obronne odległych tkanek. Idea ta znalazła wielu zwolenników, jednakże badania koncentrowane były dotychczas na systemie odporności nabytej. Ponieważ nadal obraz molekularnych mechanizmów prowadzących do zwiększenia podatności pacjentów z dysfunkcjami nerek na infekcje jest niepełny, stąd nasze badania pragniemy skierować na dotychczas niezbadane w tym temacie elementy wrodzonego mechanizmu odporności. Nasza hipoteza zakłada, że uremia indukuje rodzaj tolerancji immunologicznej powodując zwiększenie podatności odległych tkanek na kolonizację przez patogeny. Ponieważ w procesie immunosupresji rola negatywnych regulatorów szlaku przekazu sygnału inicjowanego rozpoznaniem patogenów przez receptory nieswoistej odpowiedzi immunologicznej jest bezsprzeczna, stąd staną się one dominującym przedmiotem naszych badań. Ponadto, w projekcie planujemy ocenę wpływu CKD na microRNA o właściwościach immunomodulacyjnych. Owocem tej części prac, będzie identyfikacja molekularnych szlaków modulujących odpowiedź układu immunologicznego u pacjentów z chronicznymi chorobami nerek.

Druga część zaplanowanych badań zostanie poświęcona z kolei wpływowi lokalnych infekcji na progresję toczących się, chronicznych chorób nerek. O ile wpływ systemowych infekcji na dysfunkcję tych organów jest oczywistym, o tyle ograniczone zmiany zapalne, zlokalizowane w odległych tkankach, posiadające etiologię bakteryjną, i ich wpływ na toczący się proces chorobowy nerek nie był dotychczas przedmiotem badań. Postulujemy, że rozwój tych infekcji u pacjentów z chorobami nerek, będzie prowadzić do zmian obrazu klinicznego typowego dla pacjentów nie zainfekowanych. Wyniki tych obserwacji mogą okazać się kluczowe dla udoskonalenia postępowania klinicznego, w tym monitoringu i leczenia infekcji u pacjentów cierpiących na chroniczne choroby nerek.