

## **Cel projektu**

Pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek (KZN) są częstą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i drugim, po nefropatii cukrzycowej, powodem podejmowania leczenia nerkozastępczego w Polsce. Etiopatogeneza glomerulopatii pierwotnych i przyczyna ich heterogennego przebiegu jest przedmiotem intensywnych badań, lecz pozostaje nieznana. W ostatnich latach dzięki osiągnięciom biologii molekularnej i genetyki poszerzyły się możliwości badań nad nowymi cząstkami, które mogłyby wejść do panelu wskaźników typu i aktywności KZN. Celem projektu jest ocena wybranych molekuł kostymulujących i immunomodulujących oraz receptorów Toll-podobnych (TLR) w odpowiedzi przeciwko wirusowi Epsteina-Barr (EBV) u chorych na pierwotne KZN. Odkrycie powiązania pomiędzy infekcją jednym z najbardziej rozpowszechnionych wirusów, jakim jest wirus EBV a zaburzeniami immunologicznymi, występującymi w pierwotnych KZN może całkowicie zmienić pogląd na etiopatogenezę, przyczyny heterogenności przebiegu, a w dalszej kolejności również podejście terapeutyczne do pierwotnych KZN.

## **Badania realizowane w projekcie**

W niniejszym projekcie po raz pierwszy ocenie poddany zostanie wpływ stymulacji komórek dendrytycznych (DC), wygenerowanych z monocytów krwi obwodowej u 180 nieleczonych chorych ze świeżo rozpoznany pierwotnym KZN (submikroskopowe KZN, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych, błoniaste KZN, nefropatia IgA, błonistorozplamowe KZN i gwałtownie postępujące KZN), antygenami EBV na ekspresję molekuł kostymulujących, TLR i cząsteczek PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, CD200 oraz CD200R w porównaniu do grupy kontrolnej, liczącej 60 zdrowych osób. Dodatkowo ocenimy ekspresję powyższych cząsteczek na limfocytach T i B u osób chorych na pierwotne KZN i zdrowych dawców, w zależności od wykrytego materiału genetycznego EBV we krwi obu badanych grup i profilu latencji wirusa. Ocenie poddamy również ekspresję antygenów CD80, CD86, B7-H1, B7-H3, B7-H4, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, CD200 i CD200R oraz TLR na limfocytach naciekających kłębuszki nerkowe. Ocena zdolności do indukcji proliferacji limfocytów T oraz B po stymulacji DC i antygenami EBV pozwoli na stwierdzenie, czy wirus może pośrednio wpływać na rozplem komórek w obrębie kłębuszków nerkowych. Zbadamy też efektywność reakcji cytotoksycznych limfocytów wobec komórek B w obecności lub bez antygenów EBV, dzięki czemu uzyskamy odpowiedź na pytanie o mechanizm osłabienia odporności komórkowej w przebiegu pierwotnych KZN. Istnieje ogromne zapotrzebowanie na przeprowadzenie tego typu badania, ponieważ literatura światowa prezentuje niewiele pozycji o zbliżonej tematyce. Uważamy, że nowatorskość projektu zaowocuje licznymi publikacjami w czasopismach o znaczącym wpływie (IF). Wyniki będą prezentowane podczas krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych z dziedziny immunologii klinicznej, nefrologii i wirusologii.

## **Powody podjęcia danej tematyki badawczej**

Dotychczas w piśmiennictwie światowym niewiele uwagi poświęcono badaniom immunologicznego podłoża rozwoju pierwotnych KZN. Oczywistym wydaje się być fakt, że nie bez przyczyny niemal każdego roku pojawiają się w literaturze medycznej opisy przypadków pacjentów, którzy po zakażeniu wirusem EBV lub jego reaktywacji rozwijają zapalenie nerek, a w biopsji obecny jest genom tego patogenu. Choć kazuistyczne obserwacje potwierdzono w modelach zwierzęcych, temat wydaje się pozostawać zawieszony. Wykładniki zakażenia wirusem EBV nie są rutynowo oceniane u chorych na pierwotne KZN w większości ośrodków diagnostyczno-liczniczych. Z praktyki klinicznej wiadomo natomiast, że pacjenci z pierwotnymi KZN cierpią na nawracające zakażenia o niejasnej etiologii, zatem ich układ odpornościowy nie funkcjonuje prawidłowo, co nie jest wyłącznie spowodowane niedoborami immunoglobulin, które rozwijają się z powodu białkomoczu. W toku współpracy z immunologią kliniczną ujawniliśmy istnienie zaburzeń komponenty komórkowej układu odpornościowego u chorych na KZN, których częstość znacznie przewyższa liczbę stwierdzonych niedoborów swoistej odporności humoralnej u tych osób. Czy układ odpornościowy jeszcze przed rozwojem pierwotnych KZN nie był odpowiednio „sprawny” u pacjentów i dlatego „dopuscił” do choroby? Dodatkowo, mimo coraz nowszych schematów leczenia, nadal duża grupa chorych nie jest w stanie osiągnąć remisji w trakcie terapii pierwotnych KZN lub bardzo szybko po uzyskaniu poprawy następuje pogorszenie parametrów nerkowych. U części pacjentów ponadto rozwijają się ciężkie zakażenia, nierzadko prowadzące do śmierci. Przyczyna heterogennego przebiegu pierwotnych KZN pozostaje nieznana. Wykonane przez nasz zespół badania pilotażowe wskazują na istotną rolę cząsteczek odpowiedzialnych za „anergię” limfocytów i komórek dendrytycznych w niekorzystnym przebiegu pierwotnych KZN. U 1/3 badanych stwierdziliśmy obecność wykładników reaktywacji zakażenia wirusem EBV. Być może niewłaściwe rozpoznanie antygenów wirusowych prowadzi do „ataku” składowych układu odpornościowego na komórki budujące kłębuszki nerkowe i objawów klinicznych. Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że realizacja tak szerokiego projektu rzuci nowe światło na etiopatogenezę grupy chorób, znanych obecnie jako pierwotne KZN.