

Przeszczepianie narządów jest wysoce skuteczną terapią w leczeniu różnych form schyłkowej niewydolności narządów. Mimo dynamicznego rozwoju tego obszaru medycyny, wielu ludzi nie doczeka swojej szansy na przeszczep, bądź odrzuca go ze względu na niewystarczająco dobrą jakość organu. W ciągu ostatnich dziesięcioleci, z powodu poprawy technik chirurgicznych, strategii immunosupresyjnych i zarządzania pacjentami liczba kandydatów do przeszczepu dramatycznie wzrosła, podczas gdy liczba dawców pozostała niezmienną. Współczesna transplantologia musi zmierzyć się z ogromnymi problemami, którymi są poważny niedobór narządów przeznaczanych do transplantacji oraz brak wiarygodnych metod oceny jakości narządów przed przeszczepem. W wielu centrach na całym świecie szuka się obecnie sposobów rozwiązania tych problemów, poprzez prowadzenie badań nad nowymi metodami prezerwacji organów, co pomogłoby na dłużej zachować fizjologiczne funkcje narządów oraz umożliwiłoby wykorzystanie tzw. narządów marginalnych (suboptymalnych), które wyjściowo nie spełniają kryteriów dopuszczających do przeszczepienia. Innym kierunkiem jest próba znalezienia parametrów lub związków, które pozwoliłyby na skuteczniejszą ocenę jakości narządów, gdyż obecnie podstawowym kryterium jest jego inspekcja wizualna.

Proponowany projekt badawczy ma na celu zastosowanie nowatorskich podejść analitycznych do oceny funkcji i stanu przeszczepu wątroby podczas normotermicznej perfuzji wątroby *ex situ* (NEsLP) i porównanie wyników z hipotermiczną perfuzją wątroby *ex situ* (hipotermiczna perfuzja maszynowa, HMP). Przeprowadzona zostanie seria niecelowanych analiz tkanek narządu, perfuzatu, surowicy i żółci (ostatnia tylko w przypadku NEsLP) przy użyciu mikroekstrakcji do fazy stałej w celu uzyskania pełnego profilu metabolicznego i lipidomicznego czyli związków o małej masie cząsteczkowej np. aminokwasów, nukleotydów, cukrów itd.) przeszczepów wątroby poddanych perfuzji hipo- i normotermicznej. Ze względu na nieinwazyjny sposób pobierania próbek do badań, metody te pozwolą na ocenę czynności wątroby bezpośrednio po jej pobraniu, jak również w trakcie prezerwacji i tuż przed przeszczepem. Udowodnione zostało, że wytwarzanie żółci przez wątrobę podczas NEsLP jest ważnym wskaźnikiem żywotności tego narządu. Uważa się jednak, że oprócz wydzielania żółci istotny może być również skład płynów ustrojowych i perfuzatu, a ich analiza umożliwi zrozumienie procesów metabolicznych zachodzących podczas prezerwacji organu, co pozwoli na pełne wykorzystanie narządów suboptymalnych. Profilowanie zmian występujących we wszystkich związkach małowcząsteczkowych, może przyczynić się do znalezienia potencjalnych markerów biologicznych jakości narządów oraz wskaźników możliwego rozwinięcia się wczesnej dysfunkcji wątroby. Ponadto zakłada się, że zmiany stężenia kwasów żółciowych, które są głównym organicznym składnikiem żółci, mogą korelować ze zmianami zachodzącymi w przeszczepionym narządzie.

Projekt będzie się składał z części biologicznej i analitycznej. W pierwszej z nich podjęta będzie próba identyfikacji szlaków biochemicznych zmienionych przez HMP i NEsLP oraz do rozróżnienia przeszczepów wątroby pochodzących od dawców optymalnych od dawców o rozszerzonych kryteriach. W dalszej kolejności planowane jest zaproponowanie panelu wyselekcjonowanych potencjalnych biomarkerów jakości organów, które będą uzupełnieniem badań rutynowo stosowanych w okresie okołoprzeszczepowym. W części analitycznej zaproponowana zostanie metoda szybkiego, bezpośredniego oznaczania potencjalnych biomarkerów jakości narządu w płynach ustrojowych i tkankach. Metod ta posłuży również do monitorowania potransplantacyjnego funkcji graftów na podstawie analizy krwi biorcy.

Zakłada się, że zaproponowane rozwiązanie analityczne oraz jego walidacja na opisanych modelach znacząco przyczyni się do polepszenia wyników transplantacji w przyszłości poprzez zaoferowanie klinicystom miarodajnego narzędzia oceny organu oraz wczesnej identyfikacji komplikacji po przeszczepieniu.