Podocytarne białka pęcherzyków zewnątrzkomórkowych wydalane z moczem jako potencjalne markery czynności przeszczepu po transplantacji nerki

Przewlekła choroba nerek będąca wynikiem wielu chorób ogólnoustrojowych takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca oraz chorób nerek, np. kłębuszkowe zapalenie nerek, w późnym okresie swego rozwoju, może prowadzić do niewydolności nerek wymagającej zastosowania leczenia nerkozastępczego - dializoterapii lub przeszczepu nerki, który uwzględniając jakość życia i śmiertelność pacjentów jest obecnie optymalną metodą terapii. Niemniej jednak, stałym problemem pozostaje przeżywalność przeszczepionej nerki – wczesna (występujące do roku po przeszczepie) i odległa. W przeciągu ostatnich trzech dekad przeżycie wczesne znacznie się poprawiło. Jednakże odległe przeżycie przeszczepu pozostaje wciąż niezadowalające i szacuje się, że około 3% biorców przeszczepu nerki wymaga powrotu do dializoterapii i ponownej transplantacji. U podłoża odległej utraty funkcji przeszczepionej nerki leży wiele mechanizmów, pośród których znajduje się nieimmunologiczne uszkodzenie funkcji kłębuszka nerkowego wynikające z obniżenia liczby podocytów do 30-40% wartości prawidłowych, i co jest niezmiernie istotne, proces utraty podocytów może zostać zapoczątkowany we wczesnym okresie po przeszczepie.

Współczesnym wyzwaniem dla transplantologii jest wydłużenie przeżycia pacjentów i przeszczepów oraz poprawa czynności nerki przeszczepionej, jak również poszukiwanie markerów wyprzedzających wystąpienie zaburzeń funkcji przeszczepu. Obecnie oceny funkcji przeszczepionej nerki dokonuje się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, wartości oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz białkomoczu. Poszukiwanie nowych czynników pozwalających na wczesną diagnostykę funkcji nerki przeszczepionej połączoną z oceną ryzyka utraty przeszczepu wydają się być zatem zasadne. Duże zainteresowanie budzą nieinwazyjne markery, które mogłyby pomóc w monitorowaniu czynności i ustaleniu przyczyny utraty przeszczepu. Poszukiwania te mogłyby zostać oparte na doniesieniach wskazujących, iż utrata podocytów – komórek kłębuszka nerkowego - z moczem jest bardziej specyficznym markerem uszkodzenia kłębuszków nerkowych niż białkomocz. Co więcej, fragmenty błony komórkowej podocytów znajdujących się w kłębuszkach nerkowych mogą być zamknięte w pęcherzykach błonowych i zostać wydzielone do moczu w postaci zewnątrzkomórkowych pęcherzyków. Wstępne badania naszego zespołu wykazały, że standaryzowana do kreatyniny ilość pęcherzyków zewnątrzkomórkowych wydalanych z moczem jest 1,5-razy wyższa u chorych we wczesnym okresie po transplantacji niż u zdrowych ochotników. Dane doświadczalne wskazują również, że pęcherzyki te różnią się także pod względem składu białkowego – podocyny i nefryny. Tak więc sądzimy, że ilościowa jak i jakościowa charakterystyka pęcherzyków zewnątrzkomórkowych pochodzenia podocytarnego z moczu we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki pozwoli na określenie stopnia utraty podocytów z moczem, a to na przewidywanie odległej funkcji przeszczepionej nerki.

W ramach projektu zostaną przeprowadzone doświadczenia, które pozwolą wyjaśnić czy podocytarne białka pęcherzyków zewnątrzkomórkowych z moczu mogą być wykorzystywane jako potencjalne wczesne markery czynności przeszczepionej nerki. W tym celu z moczu pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki (1, 2, 4 i 12 tygodni) oraz zdrowych ochotników zostaną wyizolowane pęcherzyki zewnątrzkomórkowe. Ich obecność zostanie potwierdzona poprzez sprawdzenie obecności białek specyficznych dla zewnątrzkomórkowych pęcherzyków oraz białek wskazujących na pochodzenie podocytarne. Dynamika ich zmian zostanie porównana ze wskaźnikami funkcji przeszczepu we wczesnym okresie po przeszczepieniu (po roku). Nadto zostanie określone wydalanie białka całkowitego, kreatyniny, albuminy, rozpuszczonej nefryny oraz podocyny z moczem.

Wyniki uzyskane z przedstawionych doświadczeń umożliwią bardziej precyzyjną ocenę funkcji przeszczepu nerki, co może pozwolić na wprowadzenie nowych procedur diagnostycznych, które mogą przyczynić się do wydłużenia czasu przeżycia przeszczepionej nerki.