

Egzosomy jako potencjalny biomarker dla monitorowania i prognozowania odrzucania nerki przeszczepionej

Przeszczep nerki jest skuteczną metodą leczenia zapewniającą najdłuższe przeżycie i znaczącą poprawę jakości życia u większości chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Jednak pomimo postępu jaki dokonał się w leczeniu immunosupresyjnym, odrzucanie nerki przeszczepionej pozostaje nadal istotnym problemem klinicznym i jednym z powodów niepowodzenia tego typu leczenia. Oprócz dysfunkcji nerek, zwykle objawiającej się podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy i/lub białkomoczem, a w przypadku odrzucania humoralnego także obecnością swoistych dla antygenów HLA dawcy przeciwciał, potwierdzenie odrzucania przeszczepu wymaga stwierdzenia zmian histopatologicznych w przeszczepionej nerce (stan zapalny oraz uszkodzenie mikrokrążenia). Ocena opisanych zmian histopatologicznych w tkance wymaga wykonania u pacjenta biopsji gruboigłowej i wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań, takich jak krwawienie czy uszkodzenie przylegających struktur. Uniknięcie tego inwazyjnego badania i możliwość monitorowania cech odrzucenia przeszczepionej nerki we krwi lub moczu pacjenta byłoby więc dla niego oczywistą korzyścią.

Egzosomy są nanopęcherzykami uwalnianymi do przestrzeni pozakomórkowej przez wszystkie rodzaje komórek i mającymi istotne znaczenie dla wielu aspektów komunikacji międzykomórkowej. W błonie egzosomów potwierdzono obecność wielu czynników swoistych dla komórek „rodzicielskich”, w tym receptorów kluczowych dla odpowiedzi immunologicznej. Co istotne, profil głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC – *ang. major histocompatibility complex*) obecnego w błonie egzosomów jest identyczny z profilem MHC komórki rodzicielskiej. W proponowanym projekcie zakładamy, że po przeszczepieniu nerki w krwioobieg biorcy obecne są zarówno egzosomy z profilem MHC biorcy jak i te uwalniane przez komórki przeszczepionego organu, czyli przez komórki posiadające profil MHC dawcy. Główną przyczyną odrzucenia przeszczepu jest odpowiedź alloimmunologiczna, która jest inicjowana we wtórnych narządach limfoidalnych biorcy przez limfocyty T rozpoznające antygeny MHC dawcy (*ang. allorecognition*). W proponowanym projekcie zakładamy, że przeszczepy allogeniczne uwalniają egzosomy, które migrują z przeszczepu i przenoszą cząsteczki MHC dawcy do narządów limfoidalnych biorcy przyczyniając się do wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej biorcy przeciwko przeszczepionemu narządowi, co w efekcie prowadzi do jego odrzucenia.

W proponowanym projekcie planujemy identyfikację i analizę składu i funkcji egzosomów uwalnianych przez komórki przeszczepionego narządu i obecnych w krwioobieg biorcy. Z wykorzystaniem metod chromatografii cieczowej sprzężonej z wysokorozdzielczą spektrometrią mas przeprowadzimy ilościową i jakościową analizę białkowych składników egzosomów uwalnianych przez przeszczepiony narząd i obecnych w krwioobieg biorcy. W trakcie realizacji projektu będziemy również monitorować parametry immunologiczne pacjenta, między innymi subpopulacje limfocytów T, profil interleukin oraz obecność przeciwciał anti-HLA.

Spodziewamy się, że realizacja proponowanego projektu przyczyni się do poznania immunomodulacyjnej roli wybranych białkowych składników egzosomów oraz poszerzy wiedzę na temat biologii tych struktur, ze szczególnym uwzględnieniem ich udziału w mechanizmach odrzucania przeszczepionej nerki. Możliwość oceny ilościowej poziomu składników swoistych dla egzosomów uwalnianych przez przeszczepiony narząd może w przyszłości posłużyć jako nieinwazyjna metoda monitorowania stanu narządu po przeszczepieniu i przewidywania ryzyka odrzucenia przeszczepu.