

Celem projektu jest określenie molekularnych implikacji zaburzeń mikrobioty jelitowej w kontekście funkcjonowania układu odpornościowego u chorych na pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek (KZN).

Opis badań

W przedstawionym projekcie przeprowadzone zostaną badania mające na celu ustalenie zaangażowania receptorów Toll-podobnych (TLR), ulegających ekspresji zewnątrz- oraz wewnątrzkomórkowej, w rozwój i progresję pierwotnych KZN oraz potencjalne zastosowanie TLR jako biomarkerów. Ustalony zostanie skład mikrobioty jelitowej u chorych na pierwotne KZN w odniesieniu do osób zdrowych, związek pomiędzy zaburzeniami składu i różnorodności mikrobioty jelitowej a funkcjonowaniem układu odpornościowego i przebiegiem klinicznym pierwotnych KZN oraz odpowiedzią na standardowo stosowane leczenie. Ponadto przeanalizujemy czy zmiany ekspresji genów w profilach transkryptomicznych osób chorych na pierwotne KZN, wywołane przez dysbiozę mikrobioty jelitowej i nieprawidłową ekspresję receptorów TLR, mogą powodować osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego i progresję pierwotnych KZN do niewydolności nerek. Grupa badana będzie liczyła 120 wcześniej nieleczonych pacjentów z nowo rozpoznany pierwotnym KZN – po 30 pacjentów chorych na nefropatię błoniastą, submikroskopowe KZN, nefropatię IgA i błonistorozplamowe KZN. Grupa kontrolna będzie składać się z 30 zdrowych osób. Zaplanowane do realizacji zadania badawcze mają charakter innowacyjny ze względu na kompleksowe podejście do powyższego zagadnienia w warunkach *ex vivo* (analiza próbek pochodzących od pacjentów i osób zdrowych), *in vivo* (badania organizmu modelowego - danio pręgowanego) oraz *in silico* (badania zmian ekspresji genów komórek układu odpornościowego w profilach transkryptomicznych chorych na poszczególne typy pierwotnych KZN, z uwzględnieniem oceny porównawczej pomiędzy danymi uzyskanymi z analiz próbek pacjentów i danio pręgowanego po implantacji mikrobioty jelitowej do tego modelu od osób chorych na pierwotne KZN i od zdrowych dawców). Do przeprowadzenia powyższych badań wykorzystanych zostanie wiele metod, m.in.: cytometria przepływowa, testy immunoenzymatyczne, techniki molekularne oraz sekwencjonowanie pojedynczych komórek zarówno z materiału pochodzącego od człowieka, jak i z modelu danio pręgowanego.

Powody, dla których podjęta została tematyka badawcza

Wzajemne powiązania pomiędzy funkcjonowaniem układu odpornościowego, mikrobiotą, a rozwojem i przebiegiem chorób przypominają wielowątkową fabułę sztuki teatralnej, w której stopniowane jest napięcie, a zakończenie każdego aktu przeplata się z początkiem kolejnego. Coraz to nowsze techniki badawcze przyczyniają się do wprowadzenia na tę scenę następnych „aktorów”, czyli cząsteczek, w których naukowcy pokładają nadzieję na optymalizację procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Pierwotne kłębuszkowe KZN są częstą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i powodem podejmowania leczenia nerkozastępczego. Etiopatogeneza pierwotnych KZN i przyczyna ich heterogennego przebiegu jest przedmiotem intensywnych badań, lecz nadal pozostaje nieznaną. W świetle dostępnej wiedzy na temat udziału zaburzeń mikrobioty w rozwoju i progresji chorób, w tym alergicznych i autoimmunizacyjnych, niezwykle istotną wydaje się ocena roli, jaką ta „aktorka” odgrywa w immunopatogenezie pierwotnych KZN. Ze względu na duże zróżnicowanie pierwotnych KZN i skomplikowany proces diagnostyczno-terapeutyczny, bardzo ważne jest prowadzenie badań, dotyczących poznania przyczyn rozwoju tej grupy chorób oraz poszukiwania nowych biomarkerów, które pozwolą na łatwe ustalenie dokładnego rozpoznania i przewidzenie przebiegu pierwotnych KZN. Jak wskazują wyniki badań m.in. naszego zespołu, jedną z możliwych przyczyn rozwoju tej grupy chorób może być dysfunkcja TLR, stanowiących „pomost” pomiędzy odpowiedzią wrodzoną a nabytą. Aktywacja TLR uruchamia kaskadę reakcji, w przebiegu których wytwarzane są różnorodne mediatory, w tym stymulujące rozwój stanu zapalnego, co może doprowadzić do uszkodzenia kłębuszków nerkowych. Nieprawidłowa odpowiedź TLR może nastąpić w wyniku zaburzeń mikrobioty jelitowej.

Najważniejsze oczekiwane efekty

Problemy, które mają stać się przedmiotem badań, nie były dotychczas poruszane w tak interdyscyplinarnym kontekście, zatem nowatorskość projektu zaowocuje istotnym poszerzeniem obecnego stanu wiedzy, licznymi publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym oraz prezentacjami podczas konferencji naukowych. W świetle wyników uzyskanych w ramach naszych badań wstępnych, efekty realizacji projektu mogą być interesujące dla szerokiego grona naukowców zajmujących się zwierzęcymi modelami chorób człowieka, nefrologią, immunologią i mikrobiologią oraz stać się inspiracją do dalszych badań. Innowacyjna metodologia badań pozwoli ocenić czy mikrobiota jelitowa zaimplantowana od osób chorych na pierwotne KZN może doprowadzić do rozwoju niewydolności nerek w modelu danio pręgowanego. Odkrycie powiązania pomiędzy mikrobiotą 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, stanowiąc implikacje dla spersonalizowanych metod immunomodulacji, immunoterapii, a być może nawet do postępowania profilaktycznego u osób predysponowanych genetycznie do rozwoju pierwotnych KZN.