

**Lek. Magdalena Nalewajska**

**„Wpływ wybranych chemokin i markerów włóknienia na funkcję nerki przeszczepionej”**

STRESZCZENIE

**1.1. Wstęp**

Przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease, CKD) jest bardzo częstą jednostką chorobową, a liczba osób nią dotkniętych stale rośnie. Schyłkowe stadium CKD (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymaga zwykle leczenia nerkozastępczego (ang. renal replacement therapy, RRT). Wśród dostępnych metod takiego leczenia w chwili obecnej za najskuteczniejszą uznaje się przeszczepienie nerki (ang. kidney transplantation, KTx). Dzięki nowoczesnym schematom leczenia immunosupresyjnego oraz poprawie technik chirurgicznych, rokowanie pacjentów w krótkim okresie po KTx znacząco poprawiło się w ostatnich latach. Wyzwaniem dla współczesnej transplantologii w dalszym ciągu pozostaje jednak przewlekłe uszkodzenie graftu – jego diagnostyka oraz wczesne i skuteczne leczenie. Włóknienie miąższu i zanik cewek nerkowych (ang. interstitial fibrosis and tubular atrophy, IF/TA) odpowiada za około 30% przypadków przewlekłego uszkodzenia graftu. Rozwój włóknienia w nerce przeszczepionej wynika w większości z nadmiernej aktywacji i akumulacji fibroblastów oraz produkcji macierzy pozakomórkowej (ang. extracellular matrix, ECM), jednak proces ten jest bardzo złożony i może być nasilany przez wiele różnych czynników, m.in. czynniki immunologiczne i nieimmunologiczne zależne od dawcy i biorcy nerki, a także stres oksydacyjny i stan zapalny wynikający z zaburzeń niedokrwiennie-reperfuzyjnych (ang. ischemia-reperfusion injury, IRI) związanych z samym zabiegiem operacyjnym. Identyfikacja pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia IF/TA, wczesne jego wykrycie i skuteczne leczenie mogłoby spowolnić, a nawet zapobiec rozwojowi przewlekłej niewydolności graftu. W chwili obecnej zmiany przewlekłe IF/TA w nerce przeszczepionej rozpoznaje się na podstawie oceny biopatów pobranych w trakcie wykonywania biopsji nerki, a funkcja nerki monitorowana jest poprzez oznaczenie znanych markerów, takich jak: eGFR (estimated glomerular filtration rate)

czy proteinuria. Sama biopsja nerki jest jednak procedurą inwazyjną, a ocena patomorfologiczna bioptatów czasochłonna. Natomiast odchylenia w parametrach laboratoryjnych występują dopiero wtedy, gdy włóknienie w nerce jest już zaawansowane. Bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego wydaje się zatem znalezienie markerów wczesnego identyfikowania włóknienia w przeszczepionym narządzie, dzięki czemu można by zapobiec wystąpieniu zmian nieodwracalnych. Celem dysertacji była ocena wpływu dwóch osoczowych biomarkerów: EMMPRIN/CD147 (extracellular matrix metalloproteinase inducer) oraz CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2) na długoterminową funkcję nerki przeszczepionej i występowanie zmian o charakterze IF/TA w bioptatach nerek przeszczepionych.

## **1.2. Materiał i metodyka**

Retrospektywnej analizie poddano 49 pacjentów po KTx pozostających pod opieką Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Do badania włączono pacjentów, u których czas od KTx wynosił przynajmniej 12 miesięcy i którzy mieli wykonaną biopsję nerki w ostatnich 12-18 miesiącach. Podczas ostatniej wizyty w Poradni Transplantacyjnej oznaczono osoczowe stężenia CCL2, EMMPRIN/CD147 i kreatyniny, eGFR oraz białkomocz. Retrospektywnie oceniono funkcję nerki we wczesnym i późnym okresie od KTx oraz występowanie opóźnionej funkcji greftu (ang. delayed graft function, DGF). Zmiany w bioptatach nerki przeszczepionej oceniono na podstawie klasyfikacji Banff z 2018 r. Analizie poddano także czynniki zależne od biorcy i dawcy nerki. Stężenia CCL2 i EMMPRIN/CD147 w osoczu pacjentów określono przy użyciu zestawów do testów immunologicznych Luminex (R&D Systems) zgodnie z instrukcją producenta. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej. Pacjenci biorący udział w tym badaniu byli traktowani w sposób zgodny z Deklaracją Helsińską i Deklaracją Stambulską, a lokalna Komisja Etyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie zatwierdziła protokół badania.

## **1.3. Wyniki**

Wykazano negatywną korelację pomiędzy stężeniem EMMPRIN/CD147 a funkcją nerki przeszczepionej ocenioną jako eGFR zarówno we wczesnym okresie po KTx, jak i w obserwacji długoterminowej. Pacjenci z wywiadem w kierunku

wystąpienia DGF wykazywali istotnie statystycznie wyższe stężenia EMMPRIN/CD147. Ponadto stężenie EMMPRIN/CD147 korelowało pozytywnie ze stopniem proteinurii i zaawansowaniem zmian o charakterze IF/TA w biopsji nerki.

Wykazano negatywną korelację pomiędzy stężeniem CCL2 a eGFR w 5 roku po KTx i pozytywną korelację pomiędzy stężeniem CCL2 a stopniem zmian o charakterze TA w biopsji nerki. Mężczyźni wykazywali dużo wyższe stężenia CCL2 i gorszą funkcję nerki przeszczepionej w obserwacji długoterminowej oraz wyższy odsetek występowania DGF; ponadto u mężczyzn stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości BMI (body mass index) niż u kobiet, zarówno w momencie KTx jak i podczas ostatniej wizyty.

#### **1.4. Wnioski**

Zarówno EMMPRIN/CD147 jak i CCL2 mogą posłużyć jako markery we wczesnej diagnostyce procesów o charakterze IF/TA w nerce przeszczepionej i prognozowaniu przebiegu okresu potransplantacyjnego w odniesieniu do funkcji graftu.

#### **1.5. Słowa kluczowe**

chemokiny, przeszczepienie nerki, funkcja nerki, CCL2, EMMPRIN/CD147, włóknienie, dymorfizm płciowy, nadmierna masa ciała