

Streszczenie rozprawy doktorskiej

lek. Martyna Opara-Bajerowicz

**Wybrane markery włóknienia u pacjentów po przeszczepieniu nerki
– rola metaloproteinaz MMP-9 i MMP-2 oraz ich aktywatorów
i inhibitorów w długoterminowej funkcji nerki przeszczepionej**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina: nauki medyczne

Wprowadzenie: Zwłóknienie mięszu i zanik cewek to podstawowe przyczyny postępującej dysfunkcji nerek przeszczepionych. Jednym z głównych mechanizmów prowadzących do przewlekłego uszkodzenia nerki przeszczepionej jest nadmierna akumulacja macierzy pozakomórkowej. Zaburzenie to powstaje w wyniku zmniejszonej degradacji ECM przez enzymy zwane metaloproteinazami MMPs. Ich aktywność hamują specyficzne inhibitory tkankowe – TIMPs, a pobudza aktywator – transbłonowa glikoproteina EMMPRIN, aktualnie nazywana CD147. Właściwy stosunek MMP i TIMP jest konieczny do utrzymania równowagi pomiędzy syntezą i degradacją ECM. Nadmierna aktywność inhibitorów TIMPs lub zbyt mała synteza MMPs będzie zmniejszać degradację ECM i prowadzić do włóknienia nerki przeszczepionej. W niniejszej pracy oceniono stężenie w surowicy MMP-9, MMP-2 oraz TIMP-1 i EMMPRIN, jako czynników wpływających na przewlekłą funkcję nerki przeszczepionej.

Cel pracy: Celem pracy jest ocena wpływu metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9, ich inhibitora TIMP-1 i aktywatora EMMPRIN/CD147 na długoterminową funkcję nerki przeszczepionej oraz występowanie zmian przewlekłych (IF/TA) w biopsji.

Materiał i metody: Retrospektywnie zbadano 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Średni czas po tx wyniósł 70 miesięcy. Na ostatniej wizycie w Poradni Transplantacyjnej oceniono w surowicy stężenie MMP-9, -2 oraz TIMP-1 i EMMPRIN. Grupę podzielono na osoby, u których w biopsji nerki wykryto zmiany związane z włóknieniem mięszu nerki i zanikiem cewek, oraz bez zmian przewlekłych. Porównano w nich wczesną i późną funkcję nerki przeszczepionej oraz funkcję nerek na ostatniej wizycie na podstawie eGFR w pierwszym i kolejnych latach obserwacji oraz zmierzono poziom białka w moczu na ostatniej wizycie. Oceniono też retrospektywnie wystąpienie DGF.

Wyniki: Stężenie MMP-2 w surowicy korelowało pozytywnie z kreatyniną oznaczoną na ostatniej wizycie oraz pozytywnie z Δ kreatyniny po pierwszym roku po przeszczepieniu nerki, negatywnie z eGFR na ostatniej wizycie i negatywnie z Δ eGFR po pierwszym roku po transplantacji. Ponadto MMP-2 korelowało pozytywnie ze stężeniem białka w moczu na ostatniej wizycie. Stwierdzono ujemną korelację MMP-9 ze stężeniem kreatyniny, dodatnią korelację z eGFR oraz ujemną korelację ze stężeniem białka w moczu na ostatniej wizycie. Stwierdzono dodatnią korelację TIMP-1 ze stężeniem kreatyniny na ostatniej wizycie oraz ze stężeniem kreatyniny po 5 i po 10 latach od przeszczepienia nerki oraz ujemną korelację z eGFR na ostatniej wizycie po 5 i po 10 latach od przeszczepienia nerki. TIMP-1 korelowało ponadto dodatkowo z Δ kreatyniny po 5 latach oraz dodatkowo ze stężeniem białka w moczu. TIMP-1 korelowało dodatkowo z nasileniem zmian o charakterze włóknienia mięszu. MMP-9

korelowało ujemnie z MMP-2. MMP-2 korelowało dodatnio z TIMP-1. Przebyty DGF koreluje ze zmniejszonym stężeniem MMP-9 i zwiększonym MMP-2. Stężenie EMMPRIN w osoczu korelowało negatywnie z eGFR na ostatniej wizycie oraz z eGFR w pierwszym i drugim roku po transplantacji oraz odpowiednio pozytywnie ze stężeniem kreatyniny na ostatniej wizycie oraz w pierwszym i drugim roku po przeszczepieniu nerki. EMMPRIN korelowało pozytywnie ze stężeniem białka w moczu. Stwierdzono brak związku między MMP-2, MMP-9, EMMPRIN a zmianami przewlekłymi w biopsji nerki, jedynie TIMP-1 koreluje z CI. Stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami leczonymi PD vs HD w funkcji nerek wczesnej i późnej, ocenianej jako eGFR. Istotne różnice dotyczyły ZENITH eGFR, eGFR po 1., 2., 3., 4., 10. roku oraz stężeń w osoczu MMP-9, MMP-2 i EMMPRIN. W grupie leczonej przed przeszczepieniem nerki metodą dializy otrzewnowej funkcja nerki przeszczepionej przez cały okres obserwacji (za wyjątkiem 5. roku) była istotnie lepsza. W grupie tej stwierdzono wyższe stężenie MMP-9 i niższe stężenie MMP-2 w surowicy w porównaniu z pacjentami leczonymi metodą hemodializy przed przeszczepieniem.

Podsumowanie: Otrzymane wyniki sugerują, że metaloproteinazy 2 i 9 są istotne w długoterminowej funkcji nerki. Pierwsza z nich ma działanie niekorzystne i sprzyja gorszej funkcji nerki, wiąże się również z białkomoczem. MMP-9 działa protekcyjne i wiąże się z lepszą funkcją nerki przeszczepionej. Inhibitor metaloproteinaz TIMP-1 oraz glikoproteina EMMPRIN mają działanie niekorzystne, a ich wysokie stężenie jest związane z gorszą długoterminową funkcją nerki przeszczepionej oraz z białkomoczem. Rodzaj leczenia nerkozastępczego HD vs PD wpływa na wczesną i późną funkcję nerki przeszczepionej. Pacjenci leczeni HD częściej rozwijają DGF. Pacjenci z klinicznym obrazem DGF mają znacznie bardziej nasilone uszkodzenie nerek niż pacjenci bez DGF.

