

Wraz ze wzrostem średniej długości życia i powszechnym występowaniem chorób naczyniowych w świecie zachodnim, przewlekłe choroby nerek stały się ogólnoswiatowym problemem zdrowia publicznego, cechując się znaczą zachorowalnością i śmiertelnością. Przeszczep nerki (KTx) jest najlepszą opcją leczenia dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Liczba pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej, które znacznie obniżają jakość życia pacjenta i są zwykle uważane za pomost do przeszczepu, jest jednak znacznie wyższa niż liczba dostępnych nerek do przeszczepów i istnieje coraz większa rozbieżność między podażą narządów a popytem. W celu przezwyciężenia niedoboru dawców i zwiększenia liczby KTx, ogólnie akceptowanym i coraz bardziej powszechnym stało się pobieranie narządów nie tylko od tak zwanych dawców o standardowych kryteriach (SCD), którzy są uważani za zdrowe osoby w młodszym wieku, ale także od tak zwanych dawców o rozszerzonych kryteriach (ECD), którzy mają ponad 60 lat lub są w wieku powyżej 50 lat z dwoma z poniższych: historia nadciśnienia tętniczego, kreatynina w krwi większa lub równa 1,5 mg/d wykazująca na upośledzenie czynności nerek lub śmierć z powodu udaru mózgu. Przeszczepienie nerki od ECD wiąże się jednak z wyższym ryzykiem pierwotnego braku funkcji (PNF), opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF), wczesnej utraty przeszczepu i powikłań ze strony układu moczowego.

Obecnie nie ma zatwierdzonego klinicznie narzędzia diagnostycznego do oceny jakości nerki przed KTx, potrzebnego klinicyście do podjęcia decyzji o przyjęciu lub odrzuceniu narządu. Również w przypadku takich dawców jak ECD ocena, czy przeszczep zapewni wystarczającą czynność nerki i jej długoterminową wydajność, jest znacznie trudniejsze. Większość ośrodków wykonuje tzw. biopsję "0" przed przeszczepem, ale wyniki są dostępne dopiero kilka dni po przeszczepie, a wyniki odzwierciedlają stan tylko bardzo małej części nerki (miejsce biopsji) i są mało miarodajne. Zmusiło to społeczność transplantologów do poszukiwania nowych metod przechowywania narządów mających na celu zmniejszenie uszkodzenia nerki przed i podczas przeszczepu (uszkodzenie tkanki jest spowodowane powrotem dopływu krwi do tkanki po okresie niedokrwienia lub braku tlenu, zwanym uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym) oraz do opracowania narzędzi do oceny jakości nerki przed przeszczepem. Co więcej, w ciągu ostatnich kilku lat klasyczne techniki statycznego przechowywania nerek od zmarłych dawców w niskiej temperaturze zostały rozszerzone o różne nowe techniki utrzymania narządów, takie jak hipotermiczna perfuzja maszynowa z lub bez tlenu lub perfuzja w temperaturach subnormotermicznych lub zbliżonych do normotermicznych, z dyskusyjnymi wynikami.

Wprowadzenie różnych płynów perfuzyjnych do praktyki klinicznej transplantologii utworzyło cenne źródło nowych parametrów odzwierciedlających aktualny stan nerki przed przeszczepem, takich jak markery stresu, markery funkcjonalne czy biomarkery uszkodzeń. Stawiamy hipotezę, że jednym z kluczowych markerów, które mogą odzwierciedlać fizjologiczne lub patologiczne zmiany w przeszczepianej nerce, są tak zwane pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (z ang. „extracellular vesicles”, EVs). EVs to małe pęcherzyki błonowe, które są wydzielane przez wszystkie typy komórek i odgrywają ważną rolę w komunikacji wewnątrzkomórkowej, modulacji immunologicznej, regeneracji komórek i aktywacji szlaków sygnałowych w komórkach docelowych. Spodziewamy się, że komórki nerek będą wydelać znaczne ilości EV do płynu perfuzyjnego w czasie perfuzji, jak już to opisano w literaturze. Ponieważ bogaty ładunek molekularny uwalnianych EVs, takich jak białka, lipidy i kwasy nukleinowe, odzwierciedla stan fizjologiczny komórek macierzystych, spodziewamy się, że skład białkowy EVs pochodzących z nerki będzie odzwierciedlał jej stan fizjologiczny bezpośrednio przed przeszczepem, a także będzie służył jako czynnik prognostyczny krótko- i długookresowej funkcji nerki po przeszczepie czy ryzyka odrzucenia przeszczepu. Przeprowadzimy kompleksową analizę profilu białkowego EVs za pomocą nowoczesnych, niecelowanych i porównawczych technik analizy proteomicznej dwóch kohort dawców: zmarłych dawców SCD i ECD. Ponieważ próbki EVs będą analizowane w 3 punktach czasowych podczas perfuzji, projekt dostarczy informacji na temat dynamicznych zmian w fizjologii nerki podczas perfuzji, a także wiedzy potrzebnej do modyfikacji obecnych technik przechowywania narządów i składu płynów perfuzyjnych w celu zapewnienia optymalnej jakości narządu do udanego przeszczepu.