

Akutní rejekce a chronická transplantační nefropatie představují hlavní komplikace po transplantaci ledviny. V jejich etiologii se uplatňují prozánětlivé cytokiny, chemokiny i růstové faktory. Cílem tohoto projektu bylo zjistit, jaká je role intrarenálně exprimovaných prozánětlivých genů a jejich genových polymorfizmů na krátkodobý i dlouhodobý osud transplantované ledviny.

Analýzy genových expresí TGF- β 1, TNF- α , IL-6, IL-10, MCP-1 a RANTES byly provedeny pomocí real-time RT-PCR s použitím specifických TaqMan sond. Byly analyzovány vzorky získané z biopsií ledvinných štěpů prováděných buď podle protokolu

12 měsíců po transplantaci ledviny, nebo v případě dysfunkce štěpu k diagnostickým účelům. Vzorky s normálním morfologickým nálezem získané především z protokolárních biopsií byly použity jako kontrolní, ostatní vzorky byly zařazeny do skupin podle histologické diagnózy. Intrarenální exprese genů byla porovnána mezi jednotlivými diagnostickými skupinami, korelována s klinickými hodnotami a byl sledován vliv výše exprese genů na osud transplantované ledviny. U příjemců ledviny byla dále provedena alelická asociační analýza polymorfizmů TNF- α -308G/A, MCP-1-2518A/G, RANTES-403G/A, -109T/C, -28C/G, CCR2+190G/A, IFN- γ +874A/T, TGF- β 1-869T/C, +915G/C a CCR5 Δ 32 s výskytem akutních rejekcí, subklinických rejekcí, CTN a s přežitím transplantovaného štěpu.

Při akutní rejekci transplantované ledviny jsme pozorovali zvýšenou intrarenální expresi cytokinů TNF- α , IL-10, TGF- β 1 a chemokinů RANTES. Exprese TGF- β 1, IL-10

a RANTES byla zvýšená také při ATN. Intrarenální exprese TGF- β 1 korelovala negativně s glomerulární filtrací v době biopsie, avšak měla vliv také na renální funkci měřenou o 18 měsíců později.

Výše intrarenální exprese chemokinů MCP-1 a cytokinů TNF- α , IL-6, a IL-10 při CTN korelovala s proteinurií. Při chronické transplantační nefropatii byla intrarenální exprese TGF- β 1, MCP-1 a RANTES vyšší u štěpů s mírnou tubulitidou (t1). Tento fakt

svědčí o různé imunologické aktivitě štěpů s diagnózou CTN. Ledvinné štěpy s vysokou intrarenální expresí TGF- β 1 a MCP-1 měly signifikantně vyšší riziko selhání

v dlouhodobém sledování a také signifikantně kratší dobu přežití štěpu. Sledování intrarenální exprese cytokinů a chemokinů nám tak umožňuje nejen podrobněji popsat imunologické jevy odehrávající se ve tkáni, ale také vyjádřit se k prognóze onemocnění.

Neprokázali jsme, že by některý ze sledovaných polymorfismů zvyšoval výskyt akutní, chronické, ani subklinické rejekce ve sledovaném souboru pacientů. Zůstává však

pravděpodobné, že genetická predispozice k rejekci transplantovaného štěpu je určena mnoha genovými polymorfismy. Jednotlivé individuální alely přispívají k výslednému fenotypu pouze nevýrazně, což nebylo alelickou asociační studií zachyceno.

Identifikace

vlivu polymorfismů na osud transplantované ledviny tedy do budoucna vyžaduje provedení takových studií, které budou striktně splňovat v současnosti uznané standardy,

zejména ve smyslu designu studie a velikosti sledovaného a kontrolního souboru.