

## STRESZCZENIE

### *Ocena wpływu funkcjonalnej aktywności układu dopełniacza u dawców zmarłych i u biorców na funkcję przeszczepionej nerki.*

**Wstęp:** Układ dopełniacza stanowi istotny element systemu immunologicznego, którego główną funkcją jest rozpoznawanie i eliminacja patogenów oraz uszkodzonych i apoptotycznych komórek organizmu. Układ dopełniacza aktywowany jest kaskadowo trzema szlakami: klasycznym, lektynowym i alternatywnym. Aktywacja każdego szlaku prowadzi do powstania w końcowym etapie kompleksu atakującego błonę (MAC – membrane attack complex), prowadzącego do lizy komórki docelowej. Spośród wielu mechanizmów bezpośrednio wpływających na funkcję przeszczepionego narządu, należy podkreślić szczególną rolę układu dopełniacza. Aktywacja układu dopełniacza następująca wskutek: śmierci mózgu dawcy, uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego oraz reakcji odrzuceniowej jest istotnym czynnikiem indukującym uszkodzenia przeszczepianego narządu.

**Cel:** Celem pracy była ocena funkcjonalnej aktywności szlaku klasycznego, lektynowego i alternatywnego układu dopełniacza u dawców zmarłych i u biorców przeszczepu nerki w okresie okołoprzeszczepowym oraz analiza wpływu aktywacji kaskady dopełniacza na funkcję przeszczepionego narządu.

**Material i Metody:** Badania przeprowadzono z udziałem dwóch grup pacjentów:

- 1) 64 zmarłych dawców, u których funkcjonalna aktywność szlaku klasycznego, lektynowego i alternatywnego oceniana była w surowicy krwi, uzyskanej bezpośrednio przed pobraniem narządów.
- 2) 42 biorców przeszczepu nerki, którzy poddani zostali operacji przeszczepienia w Klinice Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, a następnie znajdowali się pod opieką Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Krew od biorców, celem oceny funkcjonalnej aktywności układu dopełniacza, pobierana była przed zabiegiem przeszczepienia, 1h po reperfuzji, 1, 3 i 7 dni po transplantacji.

Do badania włączono także zdrowych ochotników, stanowiących grupę kontrolną.

Funkcjonalna aktywność drogi klasycznej, lektynowej i alternatywnej układu dopełniacza oceniana była za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA (Wieslab, COMP 300), pozwalającego na równoległą ocenę wszystkich trzech szlaków układu dopełniacza.

**Wyniki:** Funkcjonalna aktywność szlaku klasycznego (CP), lektynowego (LP) i alternatywnego (AP) u zmarłych dawców wynosiła odpowiednio: CP 118% (89%-150%), LP 80% (20%-127%), AP 74% (50%-89%) i nie różniła się od wartości uzyskanych w grupie zdrowych ochotników (CP 110% (102%-115%), LP 81% (26%-106%), AP 76% (61%-88%). Częstotliwość aktywacji poszczególnych szlaków w grupie kontrolnej przedstawiała się następująco: CP 0%, LP 11% i AP 0%. Zmarli dawcy nie różnili się pod względem aktywacji CP (11%) i LP (13%), ale prezentowali wyższy wskaźnik aktywacji AP (19%,  $p=0,027$ ). Nie stwierdzono istotnego wpływu funkcjonalnej aktywności układu dopełniacza ocenianej u dawców na wynik przeszczepienia.

Analiza aktywacji układu dopełniacza wykazała istotnie wyższą funkcjonalną aktywność szlaku AP u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oczekujących na przeszczep w porównaniu do grupy kontrolnej (101% (78%-117%) vs 73% (62%-88%),  $p=0,001$ ). Rodzaj dializoterapii istotnie wpływał na poziom aktywacji AP. W grupie biorców leczonych dializą otrzewnową odnotowano istotnie wyższy poziom funkcjonalnej aktywności AP przed przeszczepieniem w porównaniu do grupy biorców hemodializowanych (135% (129%-143%) vs 93% (75%-107%),  $p<0,001$ ). Zabieg przeszczepienia powodował zmniejszenie funkcjonalnej aktywności AP, co odzwierciedlają wyniki porównujące stan aktywacji przed transplantacją i godzinę po reperfuzji (101% (78%-117%) vs 99% (71%-107%),  $p=0,044$ ). Ocena wpływu czynników klinicznych, wykazała korzystny efekt eliminacji drugiego ciepłego niedokrwienia na zmniejszenie aktywacji szlaku AP. W grupie biorców, u których nerka podjęła funkcję z opóźnieniem (DGF), poziom funkcjonalnej aktywności szlaku AP mierzony po 3 dniach od przeszczepienia był istotnie niższy niż u pacjentów, u których nerka podjęła funkcję bez opóźnienia, co odzwierciedla wzmożoną aktywację szlaku AP (71% (59%-95%) vs 96% (84%-117%),  $p=0,047$ ). Zaobserwowano także związek między szacowaną filtracją kłębuszkową (eGFR), a funkcjonalną aktywnością szlaku AP ocenianą w trzeciej dobie po przeszczepieniu (eGFR po 3 dniach:  $r=0.36$ ,  $p=0.019$ ; eGFR po 7 dniach  $r=0.39$ ,  $p=0.010$ ; eGFR po 3 miesiącach  $r=0.40$ ,  $p=0.042$ ). Nie wykazano wpływu funkcjonalnej aktywności szlaku CP i LP na funkcję przeszczepionego narządu.

## **Wnioski:**

1. Śmierć mózgu dawcy wywołuje wzmożoną aktywację drogi alternatywnej układu dopełniacza.
2. Funkcjonalna aktywność układu dopełniacza u dawców zmarłych nie wykazuje potencjału predykcyjnego w związku z późniejszą funkcją aloprzeszczepu nerki.
3. Funkcjonalna aktywność szlaku alternatywnego układu dopełniacza koreluje z poziomem CRP u dawców z orzeczoną śmiercią mózgu.
4. Zmiany funkcjonalnej aktywności układu dopełniacza u biorców nerki wskazują na zaangażowanie szlaku alternatywnego układu dopełniacza w okresie okołoprzeszczepowym.
5. U grupie biorców, u których nerka podjęła funkcję z opóźnieniem, obserwowano zmniejszoną funkcjonalną aktywność szlaku alternatywnego, funkcjonalna aktywność drogi alternatywnej oceniana po 3 dni od transplantacji koreluje z funkcją przeszczepionej nerki.
6. U pacjentów dializowanych, oczekujących na przeszczep, funkcjonalna aktywność szlaku alternatywnego jest istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej, dodatkowo poziom funkcjonalnej aktywności szlaku alternatywnego jest zależny od rodzaju dializoterapii. U chorych dializowanych otrzewnowo obserwuje się wyższą funkcjonalną aktywność szlaku alternatywnego niż u pacjentów hemodializowanych.
7. Eliminacja drugiego ciepłego niedokrwienia wpływa na obniżenie aktywacji szlaku alternatywnego układu dopełniacza.

