

CD147 jako nowy wielofunkcyjny modulator metabolizmu podocytów i biogenezy egzosomów: Identyfikacja nowych szlaków molekularnych i celów terapeutycznych w cukrzycowej chorobie nerek.

Podocyty odgrywają kluczową rolę w rozwoju proteinurii towarzyszącej nefropatii cukrzycowej. Komórki te odpowiadają za mechaniczne wzmocnienie bariery filtracyjnej kłębuszków, za syntezę i rozbudowę błony podstawnej oraz za syntezę błony szczelinowej i regulację filtracji kłębuszkowej. W cukrzycy wszystkie te procesy są zaburzone, a strukturalne uszkodzenia podocytów, błony podstawnej i błony szczelinowej są pierwszymi morfologicznymi wykładnikami rozwijającej się glomerulopatii. Do dzisiaj nie zostały poznane mechanizmy zaburzeń funkcji i metabolizmu komórek podocyta towarzyszące rozwijającej się albuminurii. Interesującym zagadnieniem jest określenie czy wyrostki stopowe podocyta są w stanie regulować prześwit szczeliny filtracyjnej, przepuszczalność błony szczelinowej i kłębuszkową ultrafiltrację. Obecnie wiadomo już, że błona szczelinowa nie jest statycznym molekularnym sitem. Stanowi ona wysoce dynamiczny kompleks białkowy. Do dzisiaj nie są znane mechanizmy oraz białka przenoszące sygnał z kompleksu białek szczelinowych, regulujące dynamikę zmian cytoszkieletu aktynowego.

CD147, jest transbłonową glikoproteiną, zaangażowaną w różne działania fizjologiczne i patologiczne poprzez oddziaływanie z wieloma innymi białkami, w tym transporterami monokarboksylowymi, kaweoliną-1 i integrzynami. Ta glikoproteina została najlepiej poznana jako silny aktywator metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i biogenezy egzosomów. Może również działać jako kluczowy mediator odpowiedzi zapalnych i immunologicznych. Wykazano, że zwiększona ekspresja CD147 jest zaangażowana w patogenezę wielu chorób, w tym cukrzycy. Mechanizm ten nie został do dzisiaj zbadany w komórkach podocytarnych. Dlatego też, głównym celem projektu jest określenie roli CD147 w rozwoju patologicznych zmian obserwowanych w cukrzycy, jakie zachodzą w strukturze kłębuszkowej bariery filtracyjnej, tworzonej przez podocyty, które ostatecznie prowadzą do nefropatii cukrzycowej i niewydolności nerek.

Eksperymenty obejmują badania: komórkowych i molekularnych mechanizmów wzajemnego oddziaływania białka CD147 z jego partnerami, wpływu na biogenezę i wydzielanie egzosomów, regulację syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej, procesy migracji, przepuszczalności albuminy przez monowarstwę podocytów, przepuszczalności kłębuszkowej bariery filtracyjnej dla albuminy. Ważną częścią tego projektu będzie również poszukiwanie nowych markerów wczesnej nefropatii cukrzycowej i uszkodzeń podocytów w próbkach moczu pobranych od otyłych cukrzycowych szczurów Zucker (*ZDF ang. Zucker Diabetic Fatty*), charakteryzujących się rozwijającą się cukrzycą typu 2. Kolejnym ważnym elementem tego projektu będzie zbadanie roli CD147 w biogenezie i wydzielaniu do moczu egzosomów, które mogą być również potencjalnym markerem uszkodzenia nerek. Realizacja tego projektu może pomóc w zrozumieniu zaburzeń molekularnych mechanizmów prowadzących do albuminurii i w konsekwencji poznania nowych markerów diagnostycznych do wykrywania wczesnej nefropatii cukrzycowej.