

## **Abstrakt**

Zlepšení krátkodobých výsledků transplantace nevedlo ke zlepšení dlouhodobé funkce a přežití štěpů ledvin. Klíčovým problémem zůstává nedostatek orgánů a rostoucí počet marginálních ledvin určených k transplantaci. Kvalita dárcovského orgánu je přitom rozhodující pro riziko opožděného funkce štěpu a omezeného přežití štěpů. Cílem je lépe porozumět ischemicko/reperfuznímu poškození a jeho následkům, předpovědět opožděný rozvoj funkce a rejekce, zlepšit alokaci orgánů k transplantaci a identifikovat pacienty vhodné k minimalizaci či úplnému vysazení imunosupresivní léčby. Analýzou biopsií dárců ledvin jsme zjistili, že nízká kvalita tubulárních buněk a nízká exprese genu pro Netrin-1, tzv. faktor přežití, má vztah k opožděnému rozvoji funkce štěpu. Potvrdili jsme, že reperfuzní fáze ischemicko/reperfuzního poškození vede k minimálním morfologickým, ale významným molekulárním abnormalitám. Tato disociace mezi histologií a molekulární patologií svědčí pro nutnost integrovaného přístupu při hodnocení kvality dárcovského orgánu a jeho správné alokaci k transplantaci. Identifikovali jsme nové kompozitní histologické skóre, tzv. CIV skóre, které spolu s klinickou charakteristikou dárce lépe predikuje riziko opožděného rozvoje funkce po transplantaci ledviny než konvenční metody. Poukázali jsme na významnou heterogenitu dárců s rozšířenými kritérii a identifikovali podskupinu v nízkém riziku opožděného rozvoje funkce. Doporučili jsme rutinně provádět dárcovské biopsie ve všech ledvinách bez ohledu na příslušnost k ECD klasifikaci. Při zkoumání intrarenálního transkriptomu pacientů léčených různou indukční terapií (Thymoglobulin vs. ATG-F) jsme potvrdili sníženou expresi signální dráhy pro NF- $\kappa$ B po indukci s Thymoglobulinem, která by mohla svědčit pro účinnější alloimunitní regulaci a vysvětlovat úspěch této biologické léčby v klinické praxi. V periferní krvi a renální tkáni pacientů bez rejekce jsme prokázali zvýšenou expresi genů asociovaných s funkcí B lymfocytů.

## **Klíčová slova**

ischemicko/reperfuzní poškození, kvalita orgánu, opožděný rozvoj funkce štěpu, transkriptom, transplantace ledviny, predikce