

Ema Rijavec¹, Željka Večerić-Haler², Nika Kojc³, Neva Bezeljak⁴

Polioma BK virusna nefropatija

Polioma BK Virus Associated Nephropathy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: poliomavirus BK, poliomavirus, BK virusna nefropatija, imunosupresivna zdravila

Poliomavirus BK je v populaciji široko razširjen, dvoverižni DNA virus brez ovojnice, ki vzpostavi doživljenjsko latentno okužbo v epiteljskih celicah ledvic in sečnega mehurja. Pri imunsko oslabljenih prejemnikih presajenih ledvic intenzivna imunosupresija in ostali dejavniki pogosto sprožijo reaktivacijo virusa, ki se izrazi kot virurija, viremija in pri 1–10% bolnikov kot BK virusna nefropatija z okvaro ali izgubo presadka. Vstop poliomavirusa BK v celico se začne z vezavo na sialične kisline v glikosfingolipidih celične membrane. Sledi s kaveolinom posredovana endocitoza in prenos virusa skozi endosomsko–lizosomski sistem do endoplazmatskega retikuluma. Šaperoni endoplazmatskega retikuluma destabilizirajo kapsido, kar omogoči njeno delno razgradnjo ter jedrsko translokacijo in podvojevanje virusa. Virus ohranja latenco s številnimi mehanizmi in se reaktivira v primeru motenj v imunskem sistemu. Trenutno zdravljenje temelji na zmanjšanju imunosupresivne terapije in aplikaciji nevtralizacijskih protiteles, potekajo pa številne raziskave, ki preverjajo učinkovitost novejših in učinkovitejših načinov zdravljenja, od neposrednih protivirusnih zdravil in njihovih kombinacij do celičnih terapij in cepiv na osnovi virusu podobnih delcev. Celovito poznavanje molekularnega življenjskega cikla in mehanizmov latence poliomavirusa BK je ključno za razvoj ciljnih, varnih in učinkovitih terapij, ki bodo ohranile funkcijo presadka in izboljšale izide zdravljenja.

ABSTRACT

KEYWORDS: BK polyomavirus, polyomavirus, BK virus-associated nephropathy, immunosuppressive drugs

BK polyomavirus is a ubiquitous, non-enveloped, double-stranded DNA virus that establishes lifelong latency in renal and urothelial epithelial cells. In immunocompromised kidney transplant recipients, intense immunosuppression and other factors frequently trigger viral reactivation, leading to viruria, viremia, and, in 1–10% of patients, BK virus-associated nephropathy with graft dysfunction or loss. BK virus entry begins with binding to sialic acid-containing glycosphingolipids on the cell surface, followed by caveolin-mediated endocytosis and microtubule-dependent trafficking through the endosome–lysosome

¹ Ema Rijavec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Nika Kojc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁴ Neva Bezeljak, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; neva.bezeljak@kclj.si

system to the endoplasmic reticulum. There, endoplasmic reticulum chaperones induce capsid destabilization, enabling partial disassembly and nuclear translocation, where viral replication occurs. Latency is maintained by multiple viral strategies. Current management relies on reducing immunosuppression and the application of neutralizing antibodies, but novel approaches – including direct-acting antivirals (leflunomide, cidofovir) or their combinations, adoptive T-cell therapies, and virus-like particle vaccines – are under active investigation. A comprehensive understanding of BK polyomavirus's molecular life cycle and latency mechanisms is essential for developing targeted, safer, and more effective therapies to preserve allograft function and improve patient outcomes.

UVOD

Poliomavirus BK (BKV) spada v družino virusov *Polyomaviridae*, ki nimajo ovojnice in imajo krožno dvovertično DNA. Primarna okužba se običajno zgodi v otroštvu in poteka asimptomatsko. Pri zdravih posameznikih virus ostaja v latentni obliki, predvsem v epitelijskih celicah ledvičnih tubulov in sečnega mehurja. Poleg BKV v družino *Polyomaviridae* spada tudi poliomavirus JC, ki ima podobne značilnosti, vendar se v latentni obliki običajno nahaja v možganih in le redko v sečilih. Pri imunsko oslabljenih osebah lahko reaktivacija latentne okužbe povzroči klinično pomembne zaplete, kot so BK virusna nefropatija (angl. *BK virus-associated nephropathy*, BKVAN), hemoragični cistitis, stenoza sečnice in urotelijski karcinom. Tveganje za te zaplete je še posebej izrazito pri prejemnikih presajenih ledvic. Zaenkrat je najučinkovitejše zdravljenje BKVAN in ostalih zapletov zmanjšanje imunosupresije, kar pa poveča tveganje za zavrnitev presadka. Zato je razumevanje molekularnih mehanizmov okužbe in latence ključno za razvoj novih terapij (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Okužba z BKV je zelo pogosta, glede na preučevano populacijo in stopnjo izločanja virusa je okuženih do 90 % prebivalstva (3). Virus se najverjetneje prenaša preko telesnih tekočin, ob stiku s sluznicami in tudi s presajenimi organi. Primarno asimptomatsko okužbo večina populacije preboli

v otroštvu. Virus se nato naseli v ledvične tubulne in urotelijske celice, kjer ostane v latentni obliki. Večino zdravih posameznikov ne razvije klinično izražene bolezni. Težave se pojavijo predvsem pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom, kot so bolniki s presajenimi organi in bolniki, okuženi z virusom HIV. Pri prejemnikih ledvic je zaradi močne imunosupresije in vpliva na celično imunost tveganje za reaktivacijo virusa in okužbo še posebej visoko v prvem letu po presaditvi. Klinično pomembna okužba se lahko pojavi bodisi kot posledica reaktivacije latentne okužbe ali zaradi prenosa nove okužbe z darovalčevo ledvico (4).

Okužba se razvija v naslednjih časovnih fazah (4):

- Virurija: prisotnost virusa v urinu, ki jo zaznamo pri približno 30 % prejemnikov.
- Viremija: prisotnost virusa v krvi, ki se pojavi pri približno 12 % bolnikov.
- BKVAN presajene ledvice: skoraj 50 % prejemnikov, ki razvijejo BK viremijo v obdobju 2–6 tednov napreduje v BKVAN.

Na podlagi najnovejših podatkov se BKVAN razvije pri do 10 % prejemnikov presajenih ledvic (4).

ZGRADBA POLIOMAVIRUSA BK IN PATOGENEZA

Poliomavirusi so virusi brez ovojnice, s krožno, dvovijačno zaprto molekulo DNA. Virusna kapsida je majhna, neovita, zgraje-

na iz treh tipov strukturnih virusnih beljakovin. To so velike kapsidne virusne beljakovine (angl. *viral protein*, VP) 1 in male kapsidne beljakovine VP2 in VP3 (slika 1). VP1 je edina virusna beljakovina, ki je izpostavljena na zunanji površini. Odgovorna je za vezavo na celične receptorje gostitelja in s tem vstop virusa v celico. Kapsidne beljakovine obdajajo virusno DNA in se z njo tudi povezujejo preko VP2 in VP3 (slika 1) (5, 6).

Genom BKV je sestavljen iz genetsko ohranjenega kodirajočega območja in genetsko variabilnega nekodirajočega območja (slika 2). Genetsko ohranjeno kodirajoče območje delimo na zgodnje in pozno področje (2, 5):

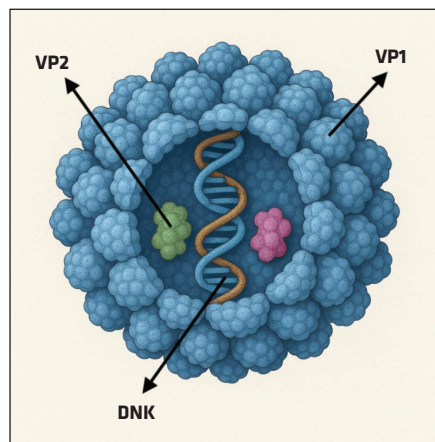
Zgodnja virusna genetska regija (angl. *early genetic viral region*, EGVR): kodira zgodnje T-beljakovine: mali t-antigen (t-Ag) in veliki T-antigen (T-Ag), ki sta osnovna regulatorja v pomnoževalnem krogu poliomavirusa.

Pozna virusna genska regija (angl. *late viral genomic region*, LVGR): kodira virusne kapsidne angitene (VP1, VP2, VP3) in agno-proteine. Vsebuje zapis za prekurzor ene mikro RNA (miRNA), ki je komplementarna 3'-koncu T-Ag mRNA in deluje zaviralno na podvajanje virusa.

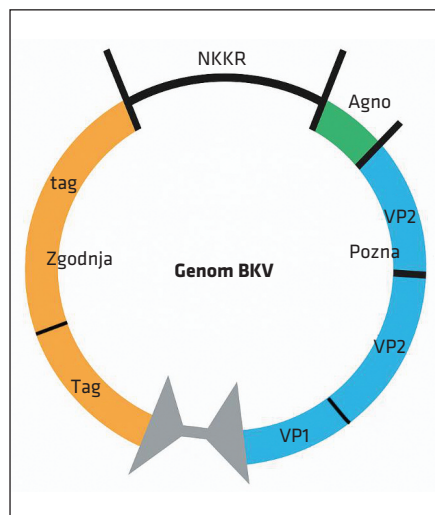
Nekodirajoča kontrolna regija (angl. *non-coding control region*, NCCR): vsebuje pomembne regulacijske elemente, ki nadzorujejo izražanje virusnih genov in podvajanje.

Vstop virusa v celico in prenos do jedra

Za vstop virusa v gostiteljevo celico je ključna povezava kapsidne beljakovine VP1 s specifičnimi celičnimi površinskimi receptorji, predvsem gangliozidi, ki so glikosfingolipidi z vgrajenimi sialičnimi kislinami. Poleg gangliozidov se virus lahko veže tudi na druge celične molekule, kot so glikoproteini in glikozaminoglikani (9–11). Po vezavi virus v celico vstopa predvsem preko s kaveolinom posredovane endocitoze



Slika 1. Struktura poliomavirusa BK, določena s krioelektronsko mikroskopijo. Slika prikazuje zunanji pogled in notranjost virusa (7). VP – virusna beljakovina (angl. *viral protein*), VP1 – velika kapsidna beljakovina VP1, VP2 – mala kapsidna beljakovina VP2.



Slika 2. Shematski prikaz genoma BK poliomavirusa (8). Agno – agnoprotein, BKPyV Genome – Genom BK poliomavirusa, Zgodnja – zgodnja virusna genska regija, Pozna – pozna virusna genska regija, NKKR – nekodirajoča kontrolna regija, tag – mali T-antigen, Tag – veliki T-antigen, VP – virusna beljakovina (angl. *viral protein*), VP1 – velika kapsidna beljakovina VP1, VP2 – mala kapsidna beljakovina VP2.

(9–12). Ta proces vključuje ugrezanje celične membrane, ki jo stabilizira kaveolin-1, in zahteva aktivacijo znotrajceličnih holesterolov, tirozin-kinaznih receptorjev, GTPaz in fosfataz. Raziskava Mayberry in sodelavcev iz leta 2020 kaže, da lahko virus za vstop v gostiteljevo celico poleg zunajceličnih receptorjev izkorišča tudi zunajcelične vezikle, kar mu omogoča izogibanje imunskemu nadzoru in širjenje v različnih tkivih (9, 10). Po vstopu v celico virus v endosomih potuje do endoplazmatskega retikuluma (ER). Ta proces je odvisen od mikrotubulov in beljakovin, kot sta dinein in kinezin, ki omogočajo prenos veziklov. V ER virus doživi konformacijske spremembe. Delovanje ER redoks beljakovin in celičnih šaperonov (npr. BAP31, BiP, EMC1, Hsc70) destabilizira virusno kapsido, kar omogoči prehod virusa v citosol. Ker pa so virusni delci preveliki za pasivno difuzijo, se za vstop v jedro virus zanaša na prenosne molekule, imenovane importine (9, 10). Te prepoznajo virionske beljakovine, kot so VP1, VP2 in VP3, in poskrbijo, da virus prečka jedrno ovojnico (10).

Vpliv poliomavirusa BK na zaviranje imunskega odziva gostitelja in vzpostavljanje latence

V jedru gostiteljeve celice BKV aktivira veliko različnih signalnih poti, virusnih beljakovin in miRNA, s katerimi zmanjšuje učinkovitost prirojene in pridobljene imunosti, kar omogoči preživetje in vzpostavitev latentne okužbe. Na ta način virus zmanjša aktivnost naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer cells*, NK), zavira apoptozo okuženih celic, moti delovanje signalnih poti, ključnih za delovanje prirojene imunosti, ter spreminja izražanje citokinov in ostalih imunskih regulatorjev. Zaradi zmanjšane izražanja človeškega levkocitnega antigena (angl. *Human Leukocyte Antigen*, HLA) molekul na površini z BKV okuženih celic je omejena tudi predstavi-

tev virusnih antigenov T-celicam. Virusna miRNA sočasno zmanjšuje podvajanje virusne DNA in znižuje izražanje UL16-vezoče beljakovine 3 (angl. *UL16-binding protein 3*, ULBP3), ki bi sicer signalizirala prisotnost okužbe imunskemu sistemu. T-Ag, t-Ag in agnoprotein preko nadzora izražanja virusnih genov prav tako zmanjšujejo aktivno podvajanje virusa in pripomorejo k njegovi nezaznavi s strani imunskega sistema (6, 7, 9, 13).

Reaktivacija poliomavirusa BK

Za podvajanje virusa in razvoj klinično pomembne okužbe je ključna motnja v imunskem sistemu. Oboleli so predvsem prejemniki presajenih organov in krvotvornih matičnih celic, BKVAN pa je bila opisana tudi pri bolnikih s HIV. Najpogostejše BKVAN vidimo pri bolnikih s presajeno ledvico. Zaradi močne imunosupresije so najbolj ogroženi bolniki v prvem letu in po zdravljenju zavrtnitve, ko je pomembno zavrnita celična imunost. Jakost in vrsta imunosupresije sta torej glavna dejavnika tveganja za reaktivacijo virusa. BKVAN je pogostejša pri bolnikih, ki prejemajo trojitno imunosupresijo s takrolimusom, mikofenolatom in glukokortikoidom. Prav tako so z BKVAN povezane višje ravni takrolimusa, visoki odmerki glukokortikoidov in zdravljenje z antilimfocitnimi timoglobulini. Bolj so ogroženi bolniki po kombiniranih presaditvah organov, npr. prejemniki trebušne slinavke in ledvice ter tisti z višjo stopnjo HLA neskladja med prejemnikom in darovalcem (14, 15). Med pomembnejše dejavnike tveganja za nastanek BKVAN prištevajo tudi višjo starost prejemnika in darovalca, moški spol, zakasnjeno delovanje presadka po presaditvi, serološki status prejemnika in darovalca, ponovno presaditev, uporabo uretralnega stenta in ishemično-reperfuzijsko okvaro presadka (16, 17, 18). Ob oslABLjenem imunskem sistemu gostitelja pride do preureditve virusnega NCCR (8).

Nadzor podvojevanja BKV poteka prek vezave različnih transkripcijskih dejavnikov na specifične odzivne elemente NCCR (6):

- Jedrni dejavnik I (angl. *nuclear factor 1*, NF-1), Sp1, NFAT, AP-1, Smad3 in drugi dejavniki, vključeni v pro- ali protivnetne poti.
- Estrogen-odzivni element (angl. *estrogen response element*, ERE), glukokortikoid-odzivni element (angl. *glucocorticoid response element*, GRE) in progesteron-odzivni element (angl. *progesterone response element*, PRE), na katere se vežejo ustrezni hormonski receptorji.
- p53, NF- κ B in C/EBP, ki sodelujejo pri celičnih odzivih na stres in vnetje.

Reaktivacija regije NCCR okrepi prepis zgodnjih genov, poveča nastajanje T-antigena in zato vodi v povečano virusno podvojevanje. Z zaviranjem negativne regulacije virusne miRNA, miR-B1, se še dodatno spodbuja virusno pomnoževanje in sočasno zmanjšuje učinkovitost celic NK za prepoznavanje okuženih celic. Zavrtja je tudi aktivacija transkripcijskih dejavnikov, potrebnih za normalno zaznavo in delovanje imunskega sistema. Preko aktivacije MAPK/ERK kaskadne poti pride do spremembe v izražanju celičnih genov, ki vplivajo na imunsko zaznavo, onemogočena je apoptoza okuženih celic. Na ta način virus podaljša življenjsko dobo okuženih gostiteljevih celic in omogoča virusno pomnoževanje (6, 7).

DIAGNOSTIKA BK VIRUSNE NEFROPATIJE

Na BKVAN posumimo pri vsakem bolniku s presajeno ledvico, ki mu porašča kreatinin. Porast kreatinina je lahko nenaden, akuten ali pa postopen. V sedimentu urina so najdbe ponavadi nespecifične. Pri citološkem pregledu urina lahko vidimo t. i. *decoy* celice, ki so urotelijske celice z znotraj jedrnimi virusnimi vključki. Test je sicer nespecifičen in še ne pomeni nujno, da gre za BKVAN. Virusno breme BKV določamo

s kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (angl. *quantitative Polymerase Chain Reaction*, qPCR). Kot presejalno metodo uporabljamo testiranje na BKV DNA v urinu, v primeru pozitivnega presejalnega testiranja pa je nujna še določitev BKV DNA v plazmi. Pogostost testiranja je odvisna od časovnega obdobja, ki je minilo od presaditve, vsekakor pa je prisotnost BKV treba določiti ob poslabšanju ledvičnega delovanja. Zlati standard za postavitev diagnoze BKVAN je ledvična biopsija s histopatološkim pregledom ledvičnega tkiva. V klinični praksi z zdravljenjem (zmanjševanjem imunosupresije) pričnemo že ob pomembni prisotnosti virusnega bremena v plazmi, za invazivno diagnostiko pa se večinoma odločimo v primeru neustreznega upada virusnega bremena in slabšanja delovanja presadka. Redno spremljanje virusnega bremena v plazmi je del obravnave bolnikov s presajeno ledvico, tako z namenom preprečevanja BKVAN kot tudi za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja in prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja (15, 16).

HISTOLOŠKA SLIKA BK VIRUSNE NEFROPATIJE

S histopatološko analizo ledvičnega tkiva ugotovimo (slika 3) (16):

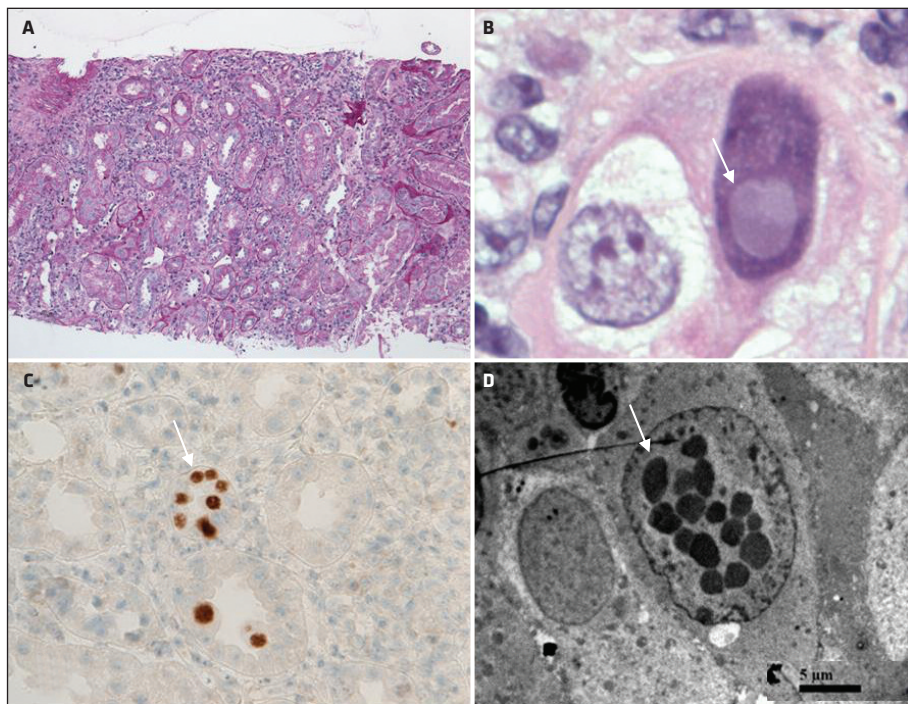
- Citopatske spremembe v epiteliju tubulov in redko v kapsulnih epitelinih celicah: povečana jedra z virusnimi vključki, ki jih lahko prikažemo tudi elektronsko-mikroskopsko.
- Mešani intersticijski vnetni infiltrat (limfociti, makrofagi, plazmatke, občasno nevtrofilci) s tubulitisom (vnetnice v tubulnem epiteliju).
- Tubulno atrofijo in intersticijsko fibrozo.

Aktivacijo BKV v ledvičnem tkivu poleg prisotnosti jedrnih inkluzij potrdimo z imunohistokemičnim barvanjem na SV40 (Simian virus 40) (slika 3). Imunohistokemično barvanje na SV40 prikaže tudi aktivno okužbo

s poliomavirusom JC. To je pomembno v redkih primerih, ko gre za reaktivacijo okužbe poliomavirusa JC, ki ga rutinski testi z določanjem BKV DNA v plazmi ne zaznajo (16).

Intersticijski vnetni infiltrat in tubulitis sta značilno prisotna tudi pri akutni T-celični zavrnitvi presadka, kar lahko oteži histopatološko razlikovanje. Še posebej težko je pri bolnikih, ko sumimo na BKVAN in sovpadajočo T-celično zavrnitveno reakcijo. Če je prisotna prizadetost žil (endarteritis), lahko sklepamo, da gre za sovpadajočo zavrnitev. Za zanesljivo ločevanje med akutno T-celično zavrnitveno reakcijo in BKVAN so potrebne dodatne molekularne preiskave, ki natančneje opredelijo možnost zavrnitve, spremljanje števila kopij BKV v plazmi in spremljanje ledvične funkcije (14, 15, 16).

Razlikovanje med akutno T-celično zavrnitveno reakcijo in BKVAN je nujno, saj gre za različno zdravljenje. Pri BKVAN je potrebno zmanjševanje imunosupresivne terapije, kar omogoča ustrezni imunski odziv in zmanjšanje virusnega podvojevanja ter obnovev ledvičnega parenhima, medtem ko je pri akutni T-celični zavrnitveni reakciji potrebno povečanje imunosupresivne terapije. Če se imunosupresivna terapija ne zmanjša, pride do dolgotrajnega podvojevanja BKV, kar vodi v kronično tubulointersticijsko vnetje, ki sčasoma pripelje do tubulne atrofije in intersticijske fibroze. Opisane spremembe se klinično izražajo s postopim slabšanjem ledvičnega delovanja, ki napreduje do končne odpovedi presadka (14).



Slika 3. BK virusna nefropatija. A. Histopatološko je prisoten intersticijski vnetni infiltrat in tubulitis (Hematoxilin Eozin barvanje, 100-kratna povečava). B. Jedrne virusne inkluzije z videzom mlečnega stekla v proksimalnih tubulih (HE, 400-kratna povečava). C. Imunohistokemično barvanje na Simian virus 40 (200-kratna povečava). D. Jedrne inkluzije, elektronskomikroskopski prikaz.

ZDRAVLJENJE

Trenutno nimamo na voljo specifične protivirusne terapije za preprečevanje in zdravljenje BKVAN, zato sta ključnega pomena natančno spremljanje bolnikov in zgodnja postavitev diagnoze, ki pripomore k boljšemu preživetju presadka. Temeljni pristop k obvladovanju BKVAN je postopno zmanjševanje imunosupresivne terapije, kar zmanjša zavoro imunskega sistema in zato omeji virusno podvojevanje. Zmanjševanje imunosupresije dolgoročno povečuje tveganje za zavrnitev presadka, zato je razvoj dodatnih specifičnih terapevtskih možnosti ključnega pomena. V nadaljevanju so povzeta obstoječa in potencialna nova zdravila (20). Pomembno je poudariti, da večina uporabljenih učinkovin izhaja iz zdravljenja drugih virusnih okužb, zlasti citomegalovirusa (CMV), njihova učinkovitost pri zdravljenju BKVAN pa ni potrjena, saj večina rezultatov temelji na nekontroliranih, retrospektivnih in opazovalnih raziskavah. Za zdravljenje BKVAN poleg zmanjšanja imunosupresije v klinični praksi najpogosteje uporabimo intravenske imunoglobuline (IVIG) (15).

Leflunomid, oz. njegov glavni aktivni metabolit teriflunomid, zavira znotraj-celične kinazne poti, ki jih BKV izkorišča za svoje podvojevanje. In vitro raziskave na živalskih modelih so pokazale, da teriflunomid učinkovito zmanjšuje virusno breme in preprečuje sestavo virusnih delcev v nukleokapsidi. Čeprav so ti podatki obetavni, natančen mehanizem delovanja še ni povsem pojasnjen, prav tako še ni določena optimalna terapevtska doza. Pri višjih odmerkih se namreč pojavljajo resnejši neželeni učinki, kot je trombotična mikroangiopatija (20, 21).

Cidofovir je nukleotidni analog, odobren za zdravljenje CMV retinitisa pri bolnikih, okuženih s HIV. Nekatere klinične serije primerov in eksperimentalne raziskave so pokazale, da cidofovir zavira podvajanje BKV in zmanjšuje virusno breme. Vendar

so ti podatki omejeni na majhno število bolnikov. Glavni omejitveni dejavnik cidofovirja je njegova nefrotoksičnost, čeprav se obetajo nove oblike z zmanjšano škodljivostjo (20, 22, 23).

Fluorokinoloni, kot je levofloksacin, so znani kot zaviralci bakterijskih topoizomeraz, vendar so nekatere raziskave pokazale, da lahko zavirajo tudi podvojevanje poliomavirusa. Klinični rezultati so mešani, medtem ko nekatere raziskave poročajo o zmernem uspehu pri zmanjševanju viremije, druge niso potrdile pomembnega učinka na klinični potek nefropatije. Zaradi teh neskladnih podatkov je vloga fluorokinolonov pri zdravljenju BKVAN še vedno nejasna (20, 24).

Uporaba IVIG, ki vsebujejo nevtralizacijska protitelesa proti najpogostejšim genotipom BKV, se je izkazala kot obetavna oblika zdravljenja. Nevtralizacijska protitelesa zavirajo izražanje kapsidnih beljakovin in velikega T-antigena, kar upočasni virusno podvojevanje. V kliničnih primerih so se IVIG izkazali kot uspešni pri zdravljenju BKVAN z vplivom na zmanjšanje virusnega bremena (20, 25).

Trenutno potekajoče klinične raziskave (20):

- Celične terapije: Preučuje se uporaba virus-specifičnih T-celic (zlasti CD8⁺ citotoksičnih celic), ki bi lahko ciljno napadle z BKV okužene celice. Izzivi pri tem so proizvodnja velikega števila enakih celic, potreba po ujemanju HLA-antigenov med darovalcem in prejemnikom in morebitni pojav reakcije presadka proti prejemniku.
- Kombinacije zdravlil: Raziskujejo se kombinacije leflunomida z mTOR-inhibitorji ter novimi analogi cidofovirja (brincidofovir), ki naj bi imeli manjšo nefrotoksičnost.
- Cepiva: Obetavna strategija zdravljenja oz. preprečevanja BKVAN je cepljenje bolnikov proti BKV pred presaditvijo ledvice. Raziskovalci so že razvili cepivo po vzoru cepiva proti HPV, ki je sestavljeno iz virusom podobnih delcev, katerih

struktura posnema virone BKV. Na živalskih modelih (miših, rhesus opicah) so ti pristopi pokazali zaščito pred reaktivacijo BKV, klinične raziskave pri ljudeh pa še potekajo.

Nadaljnje raziskave so nujne, saj bi usmerjene, za virus specifične terapije, lahko omogočile učinkovitejše in varnejše obvladovanje BKVAN brez povečanja tveganja za zavrnitev presadka (15, 16).

ZAKLJUČEK

V prispevku smo prikazali prepletenost molekularnih mehanizmov, ki omogočajo vstop BKV v celico, njegov prenos do jedra, vzdrževanje latentne faze in poznejšo reaktivacijo, ter pojasnili, kako ti procesi pri

prejemnikih presajenih ledvic sprožijo razvoj BKVAN. Čeprav je prilagajanje imunosupresije še vedno temeljni terapevtski ukrep, nas obetavni izsledki ciljno usmerjenih zdravil – od inhibitorjev virusnega podvojevanja, kombinacij antivirusnih zdravil in eksperimentalnih celičnih terapij – vodijo proti bolj selektivnim in varnejšim pristopom. Hkrati razvoj virusu podobnih cepiv odpira vrata preventivni bolezni pri kandidatih za presaditev, ki bi lahko dolgoročno spremenila protokole zdravljenja in preprečevanja BKVAN. Celovito razumevanje molekularnih poti je zato ključno za oblikovanje novih, učinkovitih terapij, ki bodo izboljšale uspešnost transplantacije, podaljšale preživetje presadka in izboljšale kakovost življenja bolnikov.

LITERATURA

- Blackard JT, Davies SM, Laskin BL. BK polyomavirus diversity-Why viral variation matters. *Rev Med Virol.* 2020; 30 (4): e2102. doi: 10.1002/rmv.2102
- Shen CL, Wu BS, Lien TJ, et al. BK polyomavirus nephropathy in kidney transplantation: Balancing rejection and infection. *Viruses.* 2021; 13 (3): 487. doi:10.3390/v13030487
- Večerič-Haler Ž, Kojc N. Viral infections after kidney transplantation: CMV and BK. In: Vitin A, ed. *Perioperative Care for Organ Transplant Recipient.* London: IntechOpen; 2019. p. 37–66.
- Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, et al. BK virus nephropathy in kidney transplantation: A state-of-the-art review. *Viruses.* 2022; 14 (8): 1616. doi:10.3390/v14081616
- Poljak M, Kocjan BJ, Jelen M. Poliommavirusi. In: Polak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija.* Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 61–75.
- Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, et al. BK polyomavirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30 (2): 503–28. doi:10.1128/CMR.00074-16
- Burger-Calderon R, Webster-Cyriaque J. Human BK polyomavirus–The potential for head and neck malignancy and disease. *Cancers (Basel).* 2015; 7 (3): 1244–70. doi:10.3390/cancers7030835
- Zhou X, Zhu C, Li H. BK polyomavirus: Latency, reactivation, diseases and tumorigenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1263983. doi:10.3389/fcimb.2023.1263983
- Mayberry CL, Bond AC, Wilczek MP, et al. Sending mixed signals: Polyomavirus entry and trafficking. *Curr Opin Virol.* 2021; 47: 95–105. doi:10.1016/j.coviro.2021.02.004
- Mayberry CL, Maginnis MS. Taking the scenic route: Polyomaviruses utilize multiple pathways to reach the same destination. *Viruses.* 2020; 12 (10): 1168. doi:10.3390/v12101168
- Sorin MN, Di Maio A, Silva LM, et al. Structural and functional analysis of natural capsid variants suggests sialic acid-independent entry of BK polyomavirus. *Cell Rep.* 2023; 42 (2): 112114. doi:10.1016/j.celrep.2023.112114
- DuShane JK, Maginnis MS. Human DNA virus exploitation of the MAPK-ERK cascade. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (14): 3427. doi:10.3390/ijms20143427
- Manzetti J, Weiss KA, Stoll A, et al. BK polyomavirus agnoprotein alters mitochondrial function and promotes mitophagy. *J Virol.* 2020; 94 (11): e01984–19. doi:10.1128/JVI.01984-19
- Borriello M, Ingrosso D, Perna AF, et al. BK virus infection and BK-virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Genes (Basel).* 2022; 13 (7): 1290. doi:10.3390/genes13071290
- Myint TM, Chong CHY, Wyld M, et al. Polyoma BK virus in kidney transplant recipients: Screening, monitoring, and management. *Transplantation.* 2022; 106 (1): e76–89. doi:10.1097/TP.0000000000003801
- Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13: 179–88. doi:10.1111/ajt.12110
- Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation.* 2013; 95 (12): 1498–505. doi:10.1097/TP.0b013e3182921995
- Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (8): 1320–7. doi:10.2215/CJN.00770112
- Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20 (11): 962–9. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00523.x
- Nourie N, Boueri C, Tran Minh H, et al. BK polyomavirus infection in kidney transplantation: A comprehensive review of current challenges and future directions. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (23): 12801. doi:10.3390/ijms252312801
- Wu JK, Harris MT. Use of leflunomide in the treatment of polyomavirus BK-associated nephropathy. *Ann Pharmacother.* 2008; 42 (11): 1679–85. doi:10.1345/aph.1L180
- Cabello V, Margarit N, Díaz Pedrero M, et al. Treatment of BK virus-associated nephropathy with cidofovir in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40 (9): 2930–2. doi:10.1016/j.transproceed.2008.09.002
- Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, et al. Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant.* 2003; 3 (2): 186–91. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.30202.x
- Khalil MAM, Khalil MAU, Tan J, et al. Fluoroquinolones and BK virus nephropathy: A myth or a reality. *Indian J Nephrol.* 2018; 28 (4): 257–64. doi:10.4103/ijn.IJN_251_17
- Velay A, Solis M, Benotmane I, et al. Intravenous immunoglobulin administration significantly increases BKPyV genotype-specific neutralizing antibody titers in kidney transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (8): e00393–19. doi:10.1128/AAC.00393-19