

Lek. Barbara Moszczuk

Ocena przydatności genomiki i proteomiki w diagnostyce i monitorowaniu kłębuszkowych zapaleń nerek o różnej etiologii

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
w dyscyplinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w zakresie medycyny**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Mucha

**Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed
Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2022 r.

Krzysztof Mucha

Barbara Moszczuk

Streszczenie

Wstęp

Trzecią co do częstości przyczyną schyłkowej niewydolności nerek są kłębuszkowe zapalenia (KZN). Wśród typów KZN wyróżniamy pierwotne i wtórne, a podział ten opiera się głównie na charakterystyce klinicznej, chorobach towarzyszących oraz badaniach dodatkowych. Obecnie wykorzystywane metody diagnostyki i monitorowania KZN nie są wystarczająco czułe i specyficzne. Opóźnia to rozpoznanie, rozpoczęcie leczenia a w efekcie podnosi koszt opieki. Metody *omiczne* – genomika i proteomika – pomagają wykonać krok milowy we wprowadzaniu nieinwazyjnych i ultraczułych metod do praktyki klinicznej. Testy ryzyka genetycznego w nefropatii IgA, błoniastej czy toczniowej opracowane dzięki genomice, mogą posłużyć stworzeniu indywidualnego profilu ryzyka zachorowania. Badania przeciwciał anti-PLA2R już obecnie umożliwiają diagnostykę i monitorowanie nefropatii błoniastej, a kolejne opisywane autoantygeny dają nadzieję na pełniejsze zrozumienie tej choroby. Badanie proteomu, w tkankach lub płynach ustrojowych staje się coraz powszechniej dostępną techniką w nefrologii

Jednym z białek odgrywającym rolę w procesach zapalnych oraz uszkodzeniu nerek jest osteopontyna (OPN). Z uwagi na mnogość procesów fizjologicznych i patofizjologicznych, w których bierze udział, jej rola dotychczas nie jest sprecyzowana. Uważamy, że oznaczanie i monitorowanie stężenia OPN może stanowić cenną informację o rodzaju lub przebiegu niektórych chorób. Na podstawie dotychczasowych badań, wydaje się, że np. w nefropatii IgA stężenie OPN może być wyższe niż w innych KZN, jednak ustalenie dokładnej przyczyny tego zjawiska wymaga dodatkowych i bardziej szczegółowych badań.

Metody

Badanie zostało przeprowadzone na grupie pacjentów z jednym z trzech typów kłębuszkowego zapalenia nerek: nefropatią IgA, nefropatią błoniastą lub nefropatią toczniową, będących pod opieką Poradni Nefrologiczno-Transplantacyjnej UCK WUM. Pobrania materiału biologicznego (krwi pełnej i moczu) odbywały się podczas badań okresowych. Pacjenci z grupy kontrolnej byli dopasowani pod względem płci i wieku w stosunku do średniej tych parametrów w grupie pacjentów z glomerulopatiami. Materiał do badań pobrano wg. protokołu przedstawionego w pracach 2 i 3, w celu zachowania jednolitych warunków przygotowywania i przechowywania próbek.

Część eksperymentalna badań prowadzona była wielośrodkowo we współpracy z:

- Kliniką Nefrologii Uniwersytetu Columbia w Nowym Jorku (Prof. Krzysztof Kiryłuk) - asocjacyjne badania genomu (GWAS)
- Instytutem Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk (Prof. Michał Dadlez) - oznaczenia białek wymienionych w zgłoszeniach patentowych
- Instytutem Informatyki Uniwersytetu w Białymstoku, (Prof. Witold Rudnicki) - algorytmy uczenia maszynowego

oraz w macierzystej Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych oznaczenia osteopontyny

Wyniki

- a. metody *omiczne*, w tym genomika i proteomika dostarczają nam całkowicie nowe dane dotyczące patofizjologii kłębuszkowych zapaleń nerek, w tym nefropatii IgA, błoniastej i toczniowej. Może znaleźć to zastosowanie w nieinwazyjnej diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z tymi chorobami;
- b. analiza genetyczna oparta np. na badaniu GWAS, pozwala na postawienie rozpoznania w przypadkach wątpliwych u pacjentów z podejrzeniem nefropatii błoniastej;
- c. osteopontyna jest białkiem, którego ocena stężenia w moczu może okazać się przydatna w nieinwazyjnej diagnostyce IgAN. Najprawdopodobniej docelowo jako część szerszego panelu proteomicznego;
- d. ze względu na heterogenność danych oraz stosunkowo niewielkie grupy pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek, szczególnie w przypadku chorób rzadkich, analizując dane *omiczne* powinno brać się pod uwagę zaawansowane analizy matematyczne jak np. uczenie maszynowe

Wnioski

Wyniki i wnioski przedstawionego cyklu publikacji uzasadniają stosowanie genomiki i proteomiki w diagnostyce i monitorowaniu kłębuszkowych zapaleń nerek o różnej etiologii. Wprowadzenie do powszechnego użytku wymaga jednak prospektywnych badań walidacyjnych.