

Lek. Karola Warzyszyńska

**Wpływ polimorfizmów genetycznych biorcy i dawcy na
czynność nerki przeszczepionej od dawcy zmarłego**

The effect of genetic polymorphisms of donor and recipient
on deceased renal transplant outcomes

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maciej Kosieradzki

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk
Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

STRESZCZENIE

Wstęp:

Przeszczepienie jest najlepszą metodą leczenia schyłkowego stadium przewlekłej choroby nerek. Po zabiegu chirurgicznym konieczne jest włączenie terapii immunosupresyjnej, która zapobiega odrzucaniu oraz wydłuża przeżycie przeszczepionego narządu. Takrolimus pozostaje najskuteczniejszym lekiem z tej grupy, ale jego dawkowanie stanowi duże wyzwanie terapeutyczne ze względu na nieprzewidywalną farmakokinetykę. Takrolimus jest metabolizowany przez grupę enzymów z rodziny CYP3A, wśród których CYP3A5 zasługuje na szczególną uwagę. Ekspresja enzymu CYP3A5 zależy od obecności allelu typu dzikiego, *CYP3A5*1*. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu, *CYP3A5*3*, zmienia ramkę odczytu i powoduje przedwczesną terminację białka, co skutkuje brakiem ekspresji enzymu.

Wcześniejsze doniesienia wykazały, że obecność allelu *CYP3A5*1* u biorcy narządu obniża stężenie leku we krwi, ale wydaje się, że nie ma to wpływu na czynność przeszczepionej nerki. Jednak CYP3A5 ulega również ekspresji w tkance nerkowej, a co za tym idzie – w przeszczepionej nerce. Natomiast związek między polimorfizmami CYP3A5 dawcy a wynikiem przeszczepu pozostaje słabo poznany.

Celem tego badania ocena wpływu polimorfizmu CYP3A5 dawcy na czynność nerki przeszczepionej oraz na ekspozycję na takrolimus w obserwacji odległej.

Publikacja 1: Wpływ genotypu *CYP3A5* dawcy na przeżycie przeszczepu i wystąpienie ostrego odrzucenia.

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym na grupie 207 pacjentów, porównywano biorców, którzy otrzymali nerki od dawców z allelem *CYP3A5*1* (n = 24 biorców) oraz od dawców z genotypem *CYP3A5*3/*3* (n = 183).

Oceniano wpływ genotypu dawcy na 5-letnie przeżycie narządu, wystąpienie ostrego odrzucania oraz czynność nerki wyrażonej jako eGFR. Zaobserwowano, że wśród biorców, którzy otrzymali nerki z allelem *CYP3A5*1*, ryzyko przedwczesnej utraty przeszczepu i ostrego odrzucenia w pierwszym roku po zabiegu było znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej (*CYP3A5*3/*3*).

Publikacja 2: Wpływ genotypu CYP3A5 dawcy i biorcy na przeżycie przeszczepu, ostre odrzucenie i proteinurię.

Przeprowadzono retrospektywne badanie, którym objęto 95 biorców nerki przeszczepionej. Przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa oraz regresji logistycznej, oszacowano wpływ genotypu CYP3A5 dawcy oraz biorcy nerki na przeżycie przeszczepionego narządu, wystąpienie ostrego odrzucenia oraz proteinurii. Zaobserwowano, że pacjenci, którzy otrzymali nerkę z allelem *CYP3A5*1* (n=16), byli bardziej narażeni na utratę przeszczepu. Ekspresja CYP3A5 w nerkach była również predyktorem ostrego odrzucenia między 2. a 12. miesiącem po przeszczepie oraz proteinurii w różnych odstępach czasu. Nie zaobserwowano wpływu genotypu CYP3A5 biorcy na wyniki przeszczepienia.

Publikacja 3: Wpływ genotypu CYP3A5 dawcy i biorcy na ekspozycję na takrolimus.

W badaniu przeprowadzonym na 90 uczestnikach, oceniono wpływ genotypu CYP3A5 dawcy oraz biorcy na ekspozycję na takrolimus. Jako punkt końcowy przyjęto pole pod krzywą, którą wykreślono na podstawie stosunku stężenia takrolimusu do dawki w ciągu 3-letniej obserwacji. Ekspresja CYP3A5 miała istotny wpływ na ekspozycję na takrolimus zarówno u dawców, jak i biorców. Ekspozycja była zauważalnie niższa jeśli u dawcy i/lub biorcy obecny był allel *CYP3A5*1*.

Wnioski:

Niniejsze opracowanie dostarcza kolejnych argumentów za wdrożeniem jeszcze bardziej spersonalizowanej terapii immunosupresyjnej opartej na badaniu farmakogenetycznym dawców nerek. Odpowiednio wczesne wykrycie czynników predysponujących do przedwczesnej utraty czynności przeszczepu, a także zwrócenie uwagi na chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, może skutkować poprawą przeżycia nerki przeszczepionej