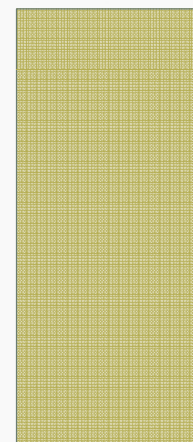


BIOMARKERY USZKODZENIA NEREK
W DIAGNOSTYCE I LECZENIU
WRODZONEGO WODONERCZA

PROF. DR HAB. ANNA WASILEWSKA



WODONERCZE WRODZONE

- Najczęstsza wada układu moczowego stwierdzana w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym
- Częstość występowania szacuje się na ok 1-5% w zależności od przyjętych kryteriów
- Wada występuje częściej u chłopców
- W 80% jest jednostronna

PRZYCZYNY WODONERCZA

- Zwężenie podmiędniczkowe – 35%
- Nieprawidłowe ujście pęcherzowo-moczowodowe
- Wielotorbielowatość nerek
- Zastawka cewki tylnej
- Inne (ureterocele, pęcherz neurogeny, megaureter)

WODONERCZE A NEFROPATIA ZAPOROWA

- Wodonercze jest to poszerzenie układu kielichowo-moczowodowego spowodowane istniejącą przeszkodą w odpływie moczu.
- Nefropatia zaporowa to sytuacja kliniczna, spowodowana upośledzeniem odpływu moczu, która niekorygowana prowadzi do uszkodzenia czynności nerki i zmniejszenia jej rezerwy czynnościowej.

WODONERCZE ≠ NEFROPATIA ZAPOROWA

DLACZEGO PROBLEM JEST ISTOTNY ?

- Wprowadzenie prenatalnej diagnostyki USG spowodowało wczesne wykrywania wodonercza
- Często stwierdzane jest różnego stopnia poszerzenia ukm-ów, bez utrudnionego odpływu.
- Niektórzy pacjenci odnoszą korzyść z wczesnej diagnostyki i leczenia, ale inni są niepotrzebnie diagnozowani a często nawet leczeni zabiegowo

OBECNA DIAGNOSTYKA

- Powtarzane co 3-6 miesięcy badanie USG z oceną wymiaru A-P miedniczki nerkowej
- Renoscyntygrafia z Furosemidem
- Określanie filtracji kłębuszkowej

Żadna z tych metod nie jest na tyle czuła i specyficzna, żeby jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, kto powinien być zakwalifikowany do zabiegu.

OBECNE WSKAZANIA DO ZABIEGU

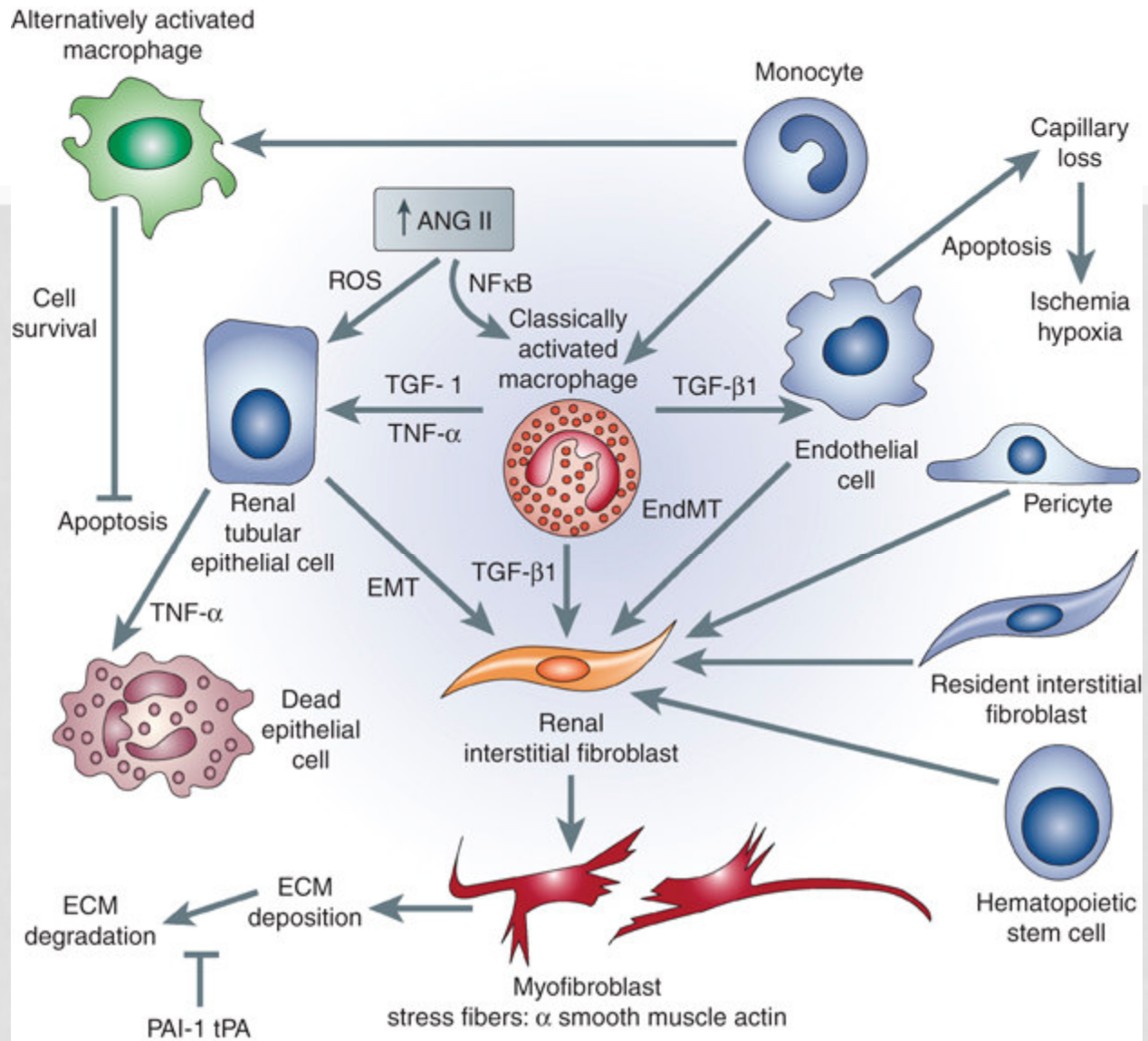
- Zmniejszenie funkcji nerek o co najmniej 5% do wartości <40% w renoscyntygrafii
- Bóle w okolicy lędźwiowej
- Nawroty ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek
- Masywne wodonercze

CEL

- Wyodrębnienie 15-20% dzieci z wodonerczem, u których zabieg chirurgiczny przyniesie istotną poprawę odpływu moczu z nerki i przez to poprawę jej funkcji
- Obserwowanie pozostałej grupy dzieci, które nie wymagają tego zabiegu, u których dojdzie do spontanicznej remisji, przy zachowaniu prawidłowej funkcji nerki.

PATOGENEZA NEFROPATII ZAPOROWEJ

- Zapalenie i włóknienie tkanki śródmiąższowej oraz apoptoza cewek nerkowych, z udziałem komórek śródmiąższu oraz cząsteczek sygnałowych produkowanych lokalnie, które oddziałują jako mediatory międzykomórkowe.
- Należą do nich chemokiny, interleukiny, czynniki wzrostowe, interferony, limfokiny.



PATOGENEZA NEFROPATII ZAPOROWEJ

- Wzrost ciśnienia powodujący odpowiedź hemodynamiczną ze strony nerki, która charakteryzuje się miejscową aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron, prowadząca do wzrostu oporu naczyniowego w nefropatii zaporowej.

BIOMARKERY

- Substancje, których poziom w płynach biologicznych odzwierciedla procesy fizjologiczne, patologiczne lub ocenia efekt działania terapeutycznego.

CECHY BIOMARKERÓW

- Dobry biomarker powinien:
 - być obecny w stanie chorobowym a nieobecny w warunkach fizjologicznych
 - mieć wysoka czułość i specyficzność
 - mieć wysoką wartość predykcyjną
 - być łatwo dostępny
 - być tani
 - łatwy do oznaczenia w dostępnych płynach biologicznych

BIOMARKERY W WODONERCZU

- TGF – beta1
- EGF
- Endotelina 1
- MCP-1
- RANTES
- OPN
- Wybrane enzymy cewkowe (NAG, NGAL, KIM-1)
- Interleukiny (1, 2, 6, 10 TNF alfa, interferon gamma)

BIOMARKERY W WODONERCZU

- Wykazano wzrost wydalania IL-1 beta, IL-6, TNF alfa w ostrym wodonerczu i istotnie mniejsze wydalanie IL-10
- Nie potwierdzono jednak tego w modelu przewlekłego wodonercza
- EGF i MCP-1 było istotnie wyższe przed zabiegiem usunięcia zwężenia podmiędniczki w porównaniu do kontroli

BIOMARKERY W WODONERCZU

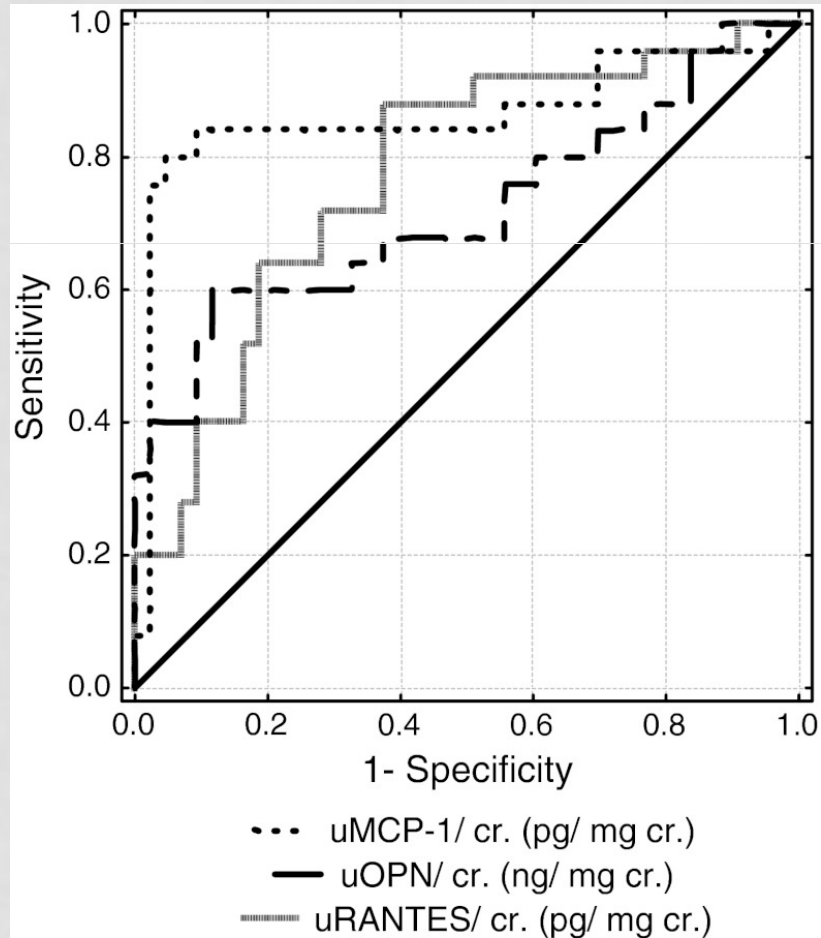
- MCP-1, MIP-1 alfa, IL-10 i RANTES były istotnie wyższe w wodonerczu z zastojem w porównaniu do wodonercza bez obturacji
- Badanie przeprowadzone 1 rok po usunięciu zwężenia wykazało istotnie zmniejszenie wydalania powyższych czynników z moczem.
- Wyniki dotyczące EGF w wodonerczu są niejednoznaczne.

BIOMARKERY W WODONERCZU

- Wykazano podwyższone wydalanie NGAL i Beta2M u dzieci z nefropatią zaporową w porównaniu do moczu uzyskanego w z drugiej nerki
- Wykazano dobry profil diagnostyczny dla NGAL i B2M w wyodrębnieniu grupy dzieci z wodonerczem z grupy dzieci zdrowych, ale nie pozwoliło na odróżnienie dzieci z nefropatią zaporową od wodonercza bez zastoju.

Urinary cytokine profiles in unilateral congenital hydronephrosis

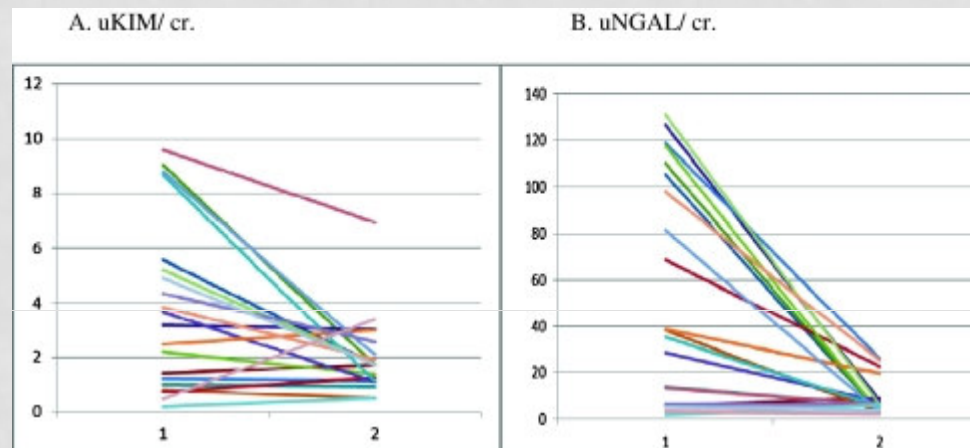
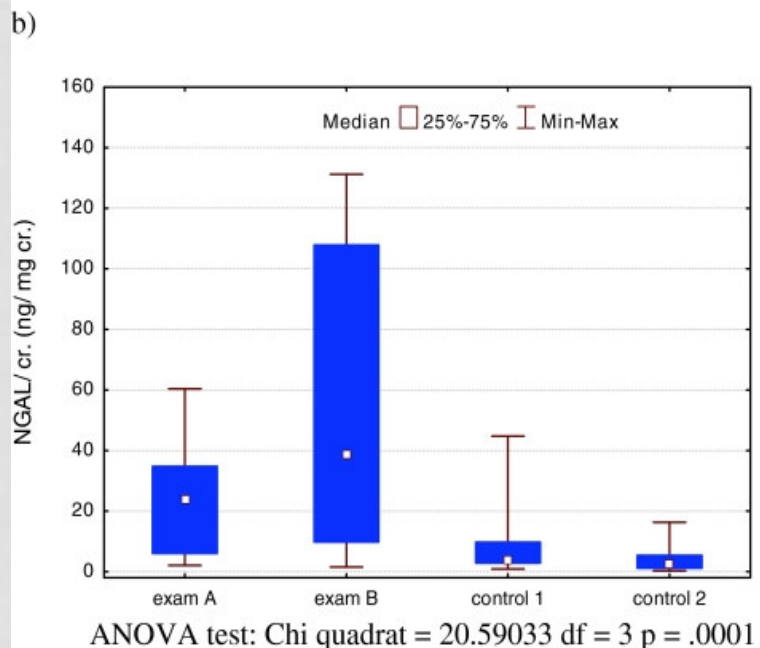
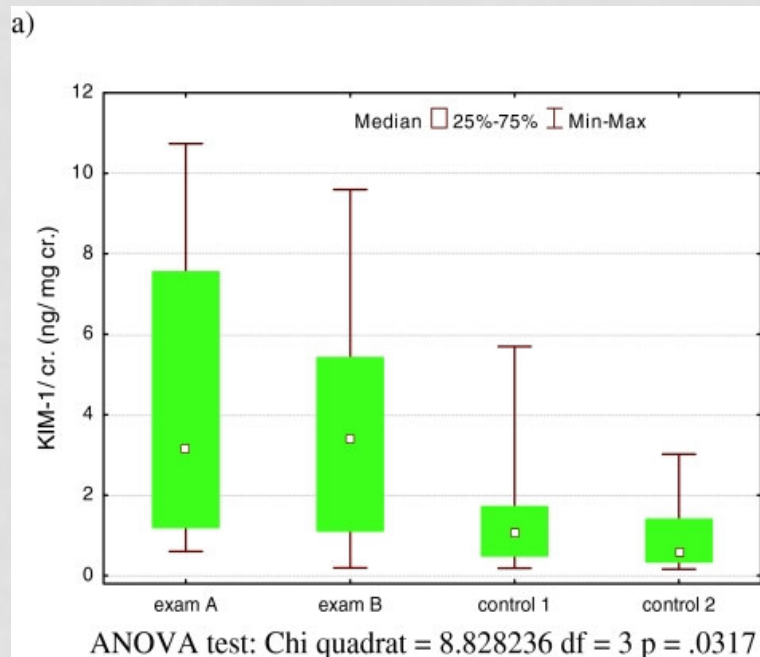
Katarzyna Taranta-Janusz · Anna Wasilewska ·
Wojciech Dąbek · Marlena Waszkiewicz-Stojda



- Krzywa ROC wykazała dobry profil diagnostyczny dla wydalania MCP-1 ale nie dla RANTES i OPN dla dzieci z funkcją nerek (<40 %)w porównaniu do dzieci z prawidłową funkcją nerek.

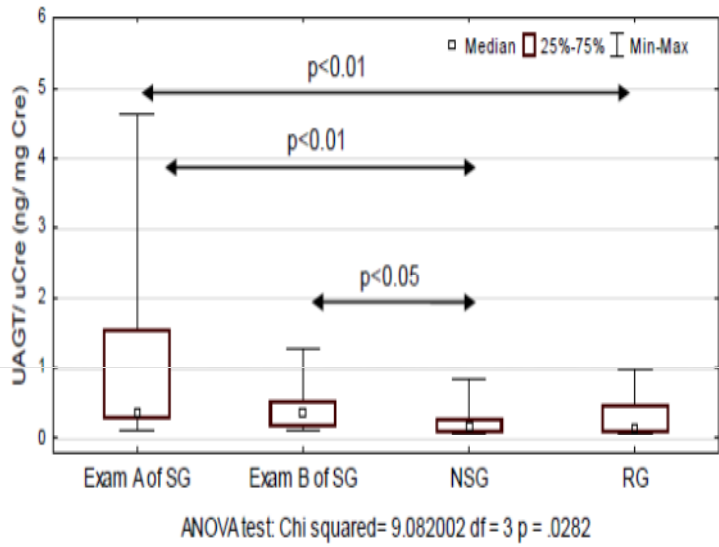
KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy

Anna Wasilewska · Katarzyna Taranta-Janusz ·
Wojciech Dębek · Walentyna Zoch-Zwierz ·
Eliżbieta Kuroczycka-Saniutycz



Krzywa ROC wykazała dobry profil diagnostyczny dla st. KIM-1 and uNGAL w moczu zarówno w przypadku identyfikowania pacjentów z funkcją nerek <40% spośród pacjentów z wodonerczem AUC 0.8 i 0.814, odpowiednio i <45% spośród wszystkich badanych dzieci (AUC 0.779 i 0.868, odpowiednio).

Angiotensinogen as a novel marker of obstructive nephropathy in children.



Journal:	<i>Acta Paediatrica</i>
Manuscript ID:	SPAE-2013-0266
Manuscript Type:	Regular Article
Date Submitted by the Author:	09-Apr-2013
Complete List of Authors:	Taranta-Janusz, Katarzyna; Medical University of Bialystok, Department of Paediatrics and Nephrology Wasilewska, Anna; Medical University of Bialystok, Department of Paediatrics and Nephrology Bialystok Dębek, Wojciech; Medical University of Bialystok, Pediatric Surgery Department Filonowicz, Renata; Medical University of Bialystok, Department of Paediatrics and Nephrology Bialystok Michaluk-Skutnik, Joanna; Medical University of Bialystok, Department of Paediatrics and Nephrology Bialystok

UAGT/ uCre excretion in surgical group (SG): exam A (before surgery) and exam B (10-12 weeks after surgery), non-surgical group (NSG) and healthy children (RG). ANOVA analysis of variance.

TRUDNOŚCI

- Brak standaryzacji w badaniach
- Nie ma możliwości porównania wyników z różnych ośrodków
- Różne definicje zwężenia podmiędniczkowego
- Różne kryteria włączenia (włączani są pacjenci z obustronnym wodonerczem lub współistniejącym ZUM)
- Różne procedury zbierania moczu do badania
- Jak zauważył Craig w swoim komentarzu, fakt, że wykonano pyeloplastykę nie potwierdza faktu istnienia obstrukcji dróg moczowych
- Brak wartości referencyjnych poszczególnych markerów w zależności od wieku

WNIOSKI

- Nadal nie mamy ważnego klinicznie markera/panelu markerów, który pozwoliłby na identyfikację pacjentów z nefropatią zaporową,
- Tylko duże, dobrze zaprojektowane badanie wielośrodkowe może pozwolić na znalezienie wskaźnika, który będzie miał znaczenie praktyczne
- Duże nadzieje wiążemy z urinomiką
- Proteom moczu, profilowanie białek i peptydów za pomocą spektrometrii mas okazało się najdogodniejszym rozwiązaniem w zastosowaniu klinicznym.
- W chwili obecnej wkład proteomiki moczu w wiedzę o patofizjologii choroby na podstawie analizy proteomu moczu jest nadal skromny, głównie z powodu problemów związanych z identyfikacją sekwencji biomarkerów.

PLANY NA PRZYSZŁOŚĆ

 Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego
Ministry of Science and Higher Education
Warsaw, Poland

KNOW

Krajowy Naukowy
Ośrodek Wiodący

2012-2017

Leading National Research Centre

- [URINOMICS 2013](#)
- 1st International Conference on Urine Omics, 9th-11th September 2013, Lizbona