

BIĄŁKA USP18 I DKK3 W CHOROBACH NEREK I UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Paulina Działałek-Macioszczyk

STRESZCZENIE:

W ostatnich latach zidentyfikowano nowe grupy białek biorących udział w procesach przewlekłego uszkodzenia nerek oraz mięśnia sercowego. Należą do nich białka USP18 (*ubiquitin-specific peptidase 18*) i Dkk3 (*Dickkopf-3*). Oba mają udokumentowane działanie kardioprotekcyjne, wynikające z hamowania remodelingu mięśnia sercowego w przypadku zwiększonego obciążenia następczego. Ponadto, Dkk3 jest glikoproteiną pochodzenia cewkowego, wydzielaną w odpowiedzi na różne czynniki uszkodzające i nasilającą włóknienie nerek. Odnośnie do Dkk3 sugerowano, że może być ono czynnikiem prognostycznym w przewidywaniu krótkoterminowego spadku wskaźnika filtracji kłębuszkowej oraz odległej progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) niezależnie od jej przyczyny. Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena roli USP18 i Dkk3 w procesach uszkodzających nerki oraz układ sercowo-naczyniowy, szczególnie w kontekście ich potencjalnej roli jako nowych biomarkerów w PChN czy niewydolności serca.

W pierwszej z przedstawionych w rozprawie prac oryginalnych dokonano analizy zależności między stężeniem USP18 w surowicy a występowaniem nadciśnienia tętniczego u nieleczonych dotąd pacjentów oraz oceny związku USP18 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Stwierdzono istotne różnice w stężeniu USP18 w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Średnia wartość w grupie z nadciśnieniem tętniczym skurczowo-rozkurczowym (426.7 pg/ml) była 6.2 razy większa niż w grupie bez nadciśnienia (69.3 pg/ml, $p=0.03$) oraz 4.7 razy większa niż w grupie z izolowanym nadciśnieniem rozkurczowym (90.1 pg/ml, $p=0.19$). Po uwzględnieniu wpływu typowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano istotną korelację między stężeniem USP18 a skurczowym ciśnieniem tętniczym ($r=0.31$, $p=0.008$), ciśnieniem tętna ($r=0.37$, $p=0.002$) oraz częstością rytmu serca ($r=0.24$, $p=0.04$).

W drugiej pracy oryginalnej oceniono zależności między stężeniem Dkk3 w surowicy i moczu pacjentów w różnych stadiach PChN a klinicznymi, laboratoryjnymi i histopatologicznymi wskaźnikami aktywności chorób nerek. Najistotniejszą obserwacją w badaniu było najwyższe

stężenie Dkk3 w moczu odniesione do stężenia kreatyniny w moczu u pacjentów ze stabilną PChN (7050 pg/mg), które znacznie przewyższało wartości w innych grupach (to jest u pacjentów z glomerulopatiami przebiegającymi z białkomoczem, pacjentów po transplantacji nerki i u osób zdrowych). Ponadto, stężenie Dkk3 w moczu w grupie po przeszczepieniu nerki (5710 pg/mg) było dwukrotnie wyższe niż u osób bez chorób nerek (2650 pg/mg) oraz grupie z kłębuszkowymi chorobami nerek (2470 pg/mg), pomimo tego że we wszystkich tych grupach filtracja kłębuszkowa nie była upośledzona. Innym ważnym spostrzeżeniem była korelacja między Dkk3 w moczu i stężeniem kreatyniny w surowicy jedynie w grupach pacjentów ze stabilną PChN ($r=0.41$, $p=0.009$) oraz po przeszczepieniu nerki ($r=0.39$, $p=0.043$), a zatem w grupach z najbardziej zaawansowaną chorobą nerek.

W pracy przeglądowej skupiono się na omówieniu budowy, mechanizmów działania oraz roli białka USP18 w odpowiedzi na czynniki infekcyjne, w procesie karcynogenezy, w rozwoju chorób z autoagresji oraz remodelingu mięśnia sercowego.

Na podstawie przedstawionych wyżej obserwacji stwierdzono, że wzrost stężenia USP18 w surowicy prawdopodobnie wynika bezpośrednio z przeciążenia lewej komory serca i może odzwierciedlać zainicjowane nim procesy naprawcze na poziomie komórkowym. Kolejnym wnioskiem jest potencjalne znaczenie stężenia Dkk3 w moczu dla rozpoznawania uszkodzenia nerek i oceny stopnia jego zaawansowania. Wykonane badania potwierdzają potencjalną rolę białek USP18 i Dkk3 jako biomarkerów uszkodzenia odpowiednio serca i nerek.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła choroba nerek, przewlekła niewydolność serca, uszkodzenie cewek nerkowych, remodeling mięśnia sercowego