

## **Kwas lizofosfatydowy w patogenezie zespołu *HNF1B*-MODY**

### **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU**

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ang. adult dominant polycystic kidney disease – ADPKD) jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych w populacji ludzkiej a także najczęstszą przyczyną torbielowatości nerek. Choroba ta jest spowodowana przez mutacje w jednym z dwóch genów – PKD1 oraz PKD2. Z czasem, ADPKD prowadzi do rozwoju niewydolności nerek, potrzeby przeprowadzania dializ lub transplantacji nerki. W badaniach molekularnych udało się powiązać deregulację dwóch wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych (szlak mTOR oraz szlak Wnt) ze wzrostem torbieli w tym zespole. Testy przeprowadzone na zwierzęcym modelu ADPKD pokazały, że specyficzne hamowanie szlaku mTOR może przyczynić się do spowolnienia postępu choroby co dało podstawy do przeprowadzania badań z użyciem inhibitorów mTOR na ludziach. Również, szlak Wnt doczekał się badań klinicznych w zespole ADPKD.

Inną genetyczną chorobą, która prowadzi do rozwoju torbieli w nerkach jest zespół *HNF1B*-MODY (ang. maturity onset diabetes of the young) spowodowany przez mutację w genie *HNF1B*. Jest to bardzo rzadka choroba genetyczna. Aby ją wykryć trzeba przeprowadzić badania genetyczne. W zespole *HNF1B*-MODY poza objawami ze strony nerek, występują zaburzenia ze strony innych organów co prowadzi do wczesnego rozwoju cukrzycy, nieprawidłowej funkcji wątroby czy też objawów neurologicznych. Jednakże, to zaburzenia ze strony nerek stanowią główne zagrożenia dla zdrowia i życia pacjentów. Niestety, na ten moment nie wiemy jakie są podstawy molekularne rozwoju torbieli w tym zespole co uniemożliwia zaprojektowanie terapii molekularnej służącej zahamowaniu postępu choroby. Kilka lat temu, nasz zespół badawczy zaczął prowadzić Ogólnopolski Rejestr Cukrzycy Monogenowej Wiekowej. Dzięki temu, udało się nam zdiagnozować zespół *HNF1B*-MODY u 9 rodzin w populacji polskiej, które to stanowią pierwsze w Polsce potwierdzone badaniami molekularnymi przypadki tej choroby. Dodatkowo udało się nam zabezpieczyć od tych pacjentów materiał biologiczny do dalszych badań. We wstępnych testach, w surowicy krwi tychże pacjentów udało się nam zidentyfikować podniesiony poziom niezwykle bioaktywnego związku – kwasu lizofosfatydowego (ang. lysophosphatidic acid – LPA). Co ciekawe, w piśmiennictwie naukowym opisuje się związki pomiędzy LPA a szlakiem sygnałowym mTOR a także szlakiem Wnt. W związku z tym chcielibyśmy przeprowadzić badanie aktywności szlaku mTOR oraz Wnt na hodowli ludzkich komórek wątroby z zaburzoną funkcją genu *HNF1B* poddanych stymulacji LPA. Wątroba silnie wychwytuje LPA z krwioobiegu co powinno najsilniej pokazać zaburzenia spowodowane przez LPA w tych właśnie komórkach. Dodatkowo, chcielibyśmy wykorzystać zgromadzony w eksperymencie materiał genetyczny do uzyskania profilu aktywności genów co pozwoli ocenić czy zaburzenia aktywności wspomnianych szlaki obserwowane są również na poziomie genetycznym (mRNA). Ponadto, profilowanie aktywności genów pozwoli na zgromadzenie danych do poszukiwania zaburzeń w innych szlakach sygnałowych aktywowanych przez LPA w zespole *HNF1B*-MODY gdyby to nasza hipoteza o zaburzeniu aktywności szlak mTOR i Wnt nie potwierdziła się w pozostałych badaniach.

Jeśli nasze badania potwierdzą wzmożoną aktywność, któregoś ze wspomnianych szlaków dałoby to podstawy do testowania podobnych strategii terapeutycznych w zespole *HNF1B*-MODY jak w ADPKD.