

„Wskaźnik iFGF23:cFGF23 jako nowy marker diagnostyczno-prognostyczny w ostrym uszkodzeniu nerek.”

Ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury*, AKI) jest poważną i często występującą chorobą. Każdego roku zapada na nią ok. 13,3 miliona ludzi na całym świecie. AKI stanowi przyczynę co siódmej hospitalizacji. Ponad 30% pacjentów, u których rozpoznano AKI umiera. Należy podkreślić, że nawet niewielkie upośledzenie funkcji nerek w trakcie hospitalizacji powoduje czterokrotny wzrost ryzyka zgonu. Co więcej, rokowanie osób które przeżywają pozostaje złe, u blisko 1/3 dochodzi do trwałego upośledzenia funkcji nerek. Wydaje się, że sposobem na poprawienie tych pesymistycznych statystyk jest wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia. Niestety, obecnie rozpoznanie AKI ciągle opiera się głównie na obserwacji wzrostu stężenia kreatyniny, co powoduje opóźnienie w postawieniu diagnozy. Ciągłe nie dysponujemy wiarygodnymi markerami pozwalającymi na wczesne rozpoznanie ostrego upośledzenia funkcji nerek i jego różnicowanie z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

W ostatnim czasie zwrócono uwagę na czynnik wzrostu fibroblastów 23 (*fibroblast growth factor 23*, FGF23) jako potencjalny biomarker AKI. Jest to produkowany przez osteocyty hormon biorący czynny udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że jego stężenie wzrasta już w 3h po zadziałaniu czynnika wywołującego AKI. Dodatkowo czynnikami nasilającymi jego syntezę są m.in. ostre krwawienia, stan zapalny oraz hipoksja, czyli stany które powszechnie występują u pacjentów z AKI. Jednym z mechanizmów kontrolujących stężenie FGF23 jest jego wewnątrzkomórkowa degradacja. Dostępne zestawy do oznaczania stężeń FGF23 umożliwiają ocenę nasilenia tego procesu wyrażoną jako stosunek ilości krążących pełnych cząsteczek (*intact FGF23*, iFGF23) do jej C-końcowych fragmentów (*C-terminal FGF23*, cFGF23). Postawiliśmy hipotezę, że na skutek działania czynników nasilających syntezę FGF23 w AKI wtórnie dojdzie do aktywacji mechanizmów wewnątrzkomórkowego rozkładu, a przez to stosunek iFGF23:cFGF23 będzie dążył do 0. Natomiast, jak wiadomo z wcześniejszych badań, w PChN dochodzi do wzrostu głównie iFGF23, w związku z tym powyższy wskaźnik dąży do jedności. Dlatego postanowiliśmy zbadać przydatność oznaczania stężenia FGF23 i wskaźnika iFGF23:cFGF23 jako potencjalnego markera umożliwiającego wczesne różnicowanie ostrego i przewlekłego procesu chorobowego toczącego się w nerkach. W związku z tym planujemy ocenić czy istnieją istotne różnice w stopniu nasilenia wewnątrzkomórkowej degradacji FGF23 u pacjentów z rozpoznanym AKI i PChN.

Dodatkowo, projekt ma na celu określenie przydatności wyżej wymienionego wskaźnika w prognozowaniu stopnia odzyskania funkcji nerek i wystąpienia zdarzeń niepożądanych u chorych po epizodzie AKI. Wiadomo, że w przypadku chorych z PChN podwyższone stężenia FGF23 wiążą się z niekorzystnym rokowaniem: szybszą progresją choroby, większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu. Jako pierwsi chcielibyśmy podjąć tematykę przydatność oznaczeń FGF23 w ocenie rokowania u chorych z AKI.

Ważnym aspektem prezentowanego badania jest również ustalenie mechanizmów powodujących wzrost stężenia FGF23 i jego degradację w przebiegu ostrego upośledzenia filtracji kłębuszkowej. W tym celu zbadane zostaną stężenia markerów znanych czynników nasilających produkcję i proteolizę FGF23, tj.: zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, stan zapalny czy niedokrwistość.

Należy podkreślić, że odkrycie nowego biomarkera ostrego uszkodzenia nerek w znacznym stopniu ułatwi rozpoznanie AKI u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek i niejednoznacznym obrazem klinicznym, co umożliwi wcześniejsze podjęcie działań terapeutycznych. Wykazanie związku między stosunkiem iFGF23:cFGF23 a odległym rokowaniem pacjenta umożliwi wyodrębnienie grupy pacjentów wymagających objęcia większym nadzorem i wczesnego wdrożenia odpowiednich interwencji, zapobiegających utracie funkcji nerek i rozwojowi powikłań. Ponadto ustalenie mechanizmów powodujących wzrost stężenia FGF23 i nasilenie jego degradacji w przypadku AKI może, w kontekście wcześniej wymienionych korzyści, wskazać potencjalne punkty uchwytu dla nowych terapii poprawiających rokowanie chorych z ostrym uszkodzeniem nerek.