

Zaburzenia homeostazy magnezu i kwasu moczowego u dzieci z wadami nerek i układu moczowego na podłożu mutacji genu *HNF1B*

Rozprawa doktorska w oparciu o cykl publikacji naukowych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Lek. Marcin Kolbuc

Promotor: Dr hab. n. med. Marcin Zaniew, Katedra Pediatrii, Instytut Nauk Medycznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

Streszczenie

Mutacje w genie *HNF1B* są jedną z najczęstszych przyczyn genetycznych wrodzonych wad nerek i układu moczowego (CAKUT). Produktem tego genu jest czynnik transkrypcyjny HNF1 β , który jest niezbędny w procesie organogenezy, m.in. nerek. Jego ekspresję wykazano również w zawiązkach trzustki, wątroby i narządów płciowych, stąd pacjenci, poza szerokim fenotypem nerkowym, prezentują również szereg nieprawidłowości pozanerkowych, wśród których do najczęstszych należą: cukrzyca MODY typu 5 (*HNF1B*-MODY), wady i zaburzenia egzokrynnej funkcji trzustki, zaburzenia wątrobowe, wady narządów płciowych, zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne, dna moczanowa/hiperurykemia oraz hipomagnezemia.

Mając na względzie różnorodny obraz kliniczny nefropatii *HNF1B* i związane z tym trudności diagnostyczne, podjęto wiele prób stworzenia narzędzia klinicznego mającego wspomóc klinicystów w selekcji pacjentów, u których należy wykonać potwierdzające rozpoznanie badania molekularne. Do aktualnie stosowanych narzędzi diagnostycznych należą kryteria zaproponowane przez Faguer'a i wsp. oraz Raaijmakers i wsp. W obu przypadkach bazują one na fenotypie nerkowym, wywiadzie rodzinnym oraz obecności/braku zaburzeń pozanerkowych. Niestety, w/w kryteria zostały opracowane na mieszanej populacji osób dorosłych i dzieci przy zastosowaniu norm dla dorosłych, przy określaniu definicji takich zaburzeń jak hipomagnezemia i hiperurykemia. Biorąc pod uwagę zależną od wieku zmienność parametrów biochemicznych oraz dynamiczny charakter choroby, w ocenie w/w zaburzeń u dzieci z podejrzeniem mutacji *HNF1B* należy zwrócić szczególną uwagę na zastosowanie aktualnych, odpowiednich dla wieku i niekiedy także dla płci, norm laboratoryjnych. Prawidłowe zdefiniowanie tych zaburzeń, jak również określenie częstości ich występowania, jest niezbędne do optymalnego wykorzystania jakichkolwiek narzędzi diagnostycznych z ich użyciem. Przegląd literatury co do częstości występowania zaburzeń magnezu czy kwasu moczowego u pacjentów z mutacjami *HNF1B* wskazuje, że w obu przypadkach występuje wśród autorów swego rodzaju dowolność w zastosowaniu wartości referencyjnych. Czynnikiem dodatkowo utrudniającym analizę częstości występowania hipomagnezemii i hiperurykemii jest retrospektywny charakter wielu badań, jak i różne stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek w badanych grupach chorych czy też brak grupy kontrolnej. Wszystkie wyżej wymienione

aspekty mogą finalnie sprawiać, że faktyczna częstość tych zaburzeń została niedoszacowana lub przeszacowana.

Analiza danych przedstawiona w tym cyklu publikacji (*prace 1 i 3*) została przeprowadzona w grupie pacjentów pediatrycznych z nefropatią *HNF1B* z nieznacznie/umiarkowanie upośledzoną czynnością nerek (stadium I-III przewlekłej choroby nerek), z uwzględnieniem najnowszych pediatrycznych norm laboratoryjnych dla magnezu i kwasu moczowego w surowicy. Pozwoliło to w wiarygodny sposób ocenić częstość występowania hipomagnezemii i hiperurykemii w grupie dzieci z CAKUT na podłożu defektu genu *HNF1B*.

Opublikowano wiele prac udowadniających powiązanie hiperurykemii i mutacji *HNF1B*. Jednakże do tej pory nie przedstawiono mocnych dowodów dla tej zależności. Zgodnie z naszą wiedzą, po raz pierwszy udowodniliśmy związek przyczynowy pomiędzy hiperurykemią i mutacją *HNF1B*, wykazując 3-krotnie częstsze występowanie tego zaburzenia u dzieci z mutacją genu *HNF1B* w porównaniu z grupą dzieci z CAKUT bez mutacji w tym genie (*praca 3*).

Ponadto w *pracy 3* ocenie poddano przydatność kliniczną hipomagnezemii i hiperurykemii jako predyktorów nefropatii *HNF1B*. Dzięki zastosowaniu zaawansowanych analiz statystycznych na grupie 108 pacjentów z CAKUT (z, jak i bez mutacji *HNF1B*) dowiedliśmy, że hipomagnezemia jest bardziej wartościowym markerem predykcyjnym mutacji *HNF1B* niż hiperurykemia. Dodanie tego drugiego parametru do analizowanego modelu predykcyjnego nie zwiększyła jego dokładności, czułości i swoistości. Niespodziewanie wysoki potencjał w przewidywaniu obecności mutacji *HNF1B* wykazuje również nadczynność przytarczyc zdefiniowane jako podwyższone stężenie

parathormonu we krwi. Przykładem klinicznym przydatności hipomagnezemii jako predyktora mutacji *HNF1B* jest prezentowana seria 4 przypadków pacjentów z *HNF1B*-MODY5 (praca 2).

Podsumowując, dane przedstawione w ramach cyklu publikacji wypełniają wiele luk w dotychczasowej wiedzy na temat choroby związanej z mutacją genu *HNF1B*, a uzyskane wnioski powinny być pomocne w codziennej praktyce klinicznej. W przedstawionych pracach zostały określone częstości najistotniejszych zaburzeń biochemicznych (hipomagnezemii i hiperurykemii) u dzieci oraz ich przydatność w diagnostyce nefropatii *HNF1B*. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do dalszych badań nad opracowaniem kryteriów selekcji dzieci z CAKUT do diagnostyki w kierunku mutacji *HNF1B*. Dodatkowo, identyfikacja nadczynności przytarczyc jako silnego predyktora mutacji *HNF1B* wskazuje nowy kierunek badań.