Streszczenie pracy doktorskiej lek. Karoliny Woziwodzkiej

Promotor: dr hab. Katarzyna Krzanowska, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: *„Novel markers of renal impairment in multiple myeloma patients" („Nowe markery uszkodzenia nerek w szpiczaku mnogim")* – cykl publikacji

Szpiczak mnogi, trzeci co do częstości występowania nowotwór krwi w populacji Europejskiej, dotyczy głównie osób starszych. Obserwujemy rosnącą zapadalność i chorobowość, wynikającą ze starzejącego się społeczeństwa oraz lepszej diagnostyki i rozpoznawalności MM.

Do najczęściej występujących objawów szpiczaka mnogiego zaliczamy: anemię, hiperkalcemię, objawy kostne i nerkowe. Uszkodzenie nerek występuje pod wieloma postaciami i dotyczy aż połowy chorych. Zmiany nerkowe najczęściej wynikają z nagromadzenia łańcuchów lekkich. Zajęcie nerek związane jest z gorszym rokowaniem, wieloma powikłaniami narządowymi i ogranicza dostępność do chemioterapii czy przeszczepienia szpiku. Uzyskanie powrotu funkcji nerek (nawet u 30-50% chorych) może zapewnić wcześnie postawiona diagnoza i szybkie włączenie celowanego leczenia. Drugą po zakażeniach przyczyną zgonu wśród chorych na MM, jest właśnie niewydolność nerek.

W praktyce klinicznej, aby ocenić stopień uszkodzenia nerek, rutynowo stosowane jest oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Cystatyna C i NGAL są dobrze poznanymi cząsteczkami, jednak nie stanowią idealnych markerów uszkodzenia nerek. Do nowych biomarkerów cewkowego uszkodzenia nerek należą molekuły takie jak: IGFBP-7, TIMP-2 czy transgelina-2.

Cykl prac ocenia przydatność nowych markerów uszkodzenia nerek: IGFBP-7, TIMP-2, transgeliny-2 czy NGAL u pacjentów z MM, wypływ samego nowotworu i zajęcie nerek w przebiegu MM na ich stężenie oraz wzajemne korelacje markerów nerkowych.

W grupie zakwalifikowanych chorych z rozpoznanym objawowym MM lub SMM, oznaczano biomarkery uszkodzenia nerek w surowicy krwi i moczu (NGAL, cystatynę C, IGFBP-7, TIMP-2, transgelinę-2). W okresie follow-up – 27 miesięcy (mediana 21 miesięcy) oceniano ponownie stężenie kreatyniny oraz eGFR, a także zebrano dane dotyczące zgonu (jeżeli wystąpił) i jego przyczyny. Zaobserwowano, w porównaniu z grupą kontrolną, podwyższone stężenia markerów cewkowego uszkodzenia nerek u pacjentów z MM. Ponadto stężenia IGFBP-7 i monomeru NGAL oznaczane w moczu oraz stężenie transgeliny-2 w surowicy krwi, korelują ze spadkiem filtracji kłębuszkowej eGFR <60 ml/min/1,73m^2, oznaczanej na podstawie wzoru CKD-EPI, w okresie follow-up 27 miesięcy (mediana 21 miesięcy). Stężenia IGFBP-7 i NGAL korelują także ze stadium zaawansowania MM (wg ISS) i jego markerami (stężeniem w moczu łańcuchów lekkich kappa i lambda, stężeniem albuminy i β2-mikroglobuliny). Nie wszystkie cewkowe markery uszkodzenia nerek korelują wzajemnie ze sobą – spośród nich transgelina-2 wydaje się być niezależnym markerem.

Ponadto IGFBP-7 z monomerem NGAL oznaczane w moczu oraz stężenie transgeliny-2 w surowicy krwi wydają się być predykcyjnymi markerami rozwoju przewlekłego uszkodzenia nerek w trakcie trwania MM.

Na podstawie powyższych badań można wysunąć wnioski, że oznaczanie cewkowych markerów uszkodzenia nerek w populacji pacjentów z MM pozwala wcześnie przewidywać rozwój przewlekłego uszkodzenia nerek, a dzięki temu odpowiednio wcześnie wdrożyć leczenie, w przyszłości celowane, i zapobiec rozwojowi niewydolności nerek. Należy jednak pamiętać o oddziaływaniach i zależnościach samego szpiczaka mnogiego na badane markery i możliwe interakcje. Zasadnym wydaje się hipoteza stworzenia paneli biomarkerów, co umożliwi wyeliminowanie wpływu innych czynników wynikających z zajęcia kości przez nowotwór, a być może pozwoli zlokalizować części nefronu, które ulegają uszkodzeniu i dzięki temu będzie ekwiwalentem biopsji nerki, szczególnie w przypadku przeciwwskazań do jej wykonania.

Streszczenie w języku angielskim

Multiple myeloma the third hematological neoplasm in European population affects mainly elderly patients. Common access to diagnostic tools and aging society lead to the increasing maturity and morbidity.

The most common symptoms of MM are: anemia, hypercalcemia, bone disorder and kidney injury. Variety of the nephrological patterns of kidney injury refers to even half of the patients with MM. Renal insufficiency corelates with poor survival, other organs damages and limits the access to the treatment: chemotherapy and autoPBSCT. Early diagnosis and targeted treatment at the beginning of MM may be crucial in kidney recovery and may affect even 30-50% patients. Renal insufficiency is the second cause of death in MM patients.

In clinical practice, routinely serum creatinine level is used to evaluate kidney damage. Acclaimed markers such as cystatin C and NGAL, mainly applied in research data are not the ideal renal impairment biomarkers. Novel tubular kidney injury biomarkers ex. IGFBP-7, TIMP-2 and transgelin-2 are in the interest of nowadays research.

The aim of these studies was to evaluate the importance and utility of markers such as IGFBP-7, TIMP-2, transgelin-2 and NGAL in MM patients, the influence of neoplasm on theirs concentrations and interactions between tubular injury biomarkers.

In the group of recruited patients with MM or SMM serum and urine concentrations of NGAL, cystatin C, IGFBP-7, TIMP-2 and transgelin-2 were measured. The follow-up data included the date and cause of death, and the results of laboratory tests, including serum creatinine and eGFR, obtained at the final follow-up visit. Elevated serum and urine levels of these biomarkers were observed in MM patients at the beginning of the study in comparison to the control group. The urine concentration of NGAL and IGFBP-7 and serum concentration of transgelin-2 corelate with the decrease of eGFR (<60 ml/min/1.73m^2 based on CKD-EPI formula) after follow-up. IGFBP-7 and NGAL concentrations corelate with higher disease stage according to ISS and with myeloma burden markers such as FLCs, serum albumin and β2-microglobulin levels. Majority of tubular biomarkers correlate with each other, however, transgelin-2 seems to be independent marker. Urine monomer NGAL and urine IGFBP-7 similarly to serum transgelin-2 may be considered as predicative of future chronic kidney development.

These studies show that early measurement of tubular injury biomarkers in MM patients allows to predict the development of chronic kidney injury. Based on that earlier and targeted treatment may improve renal outcomes and life expectancy in MM. However, the interactions between tumor burden and tubular kidney injury biomarkers should be taken into consideration and further investigations are needed. Therefore, the idea of creation biomarkers panels seems to be superior in future development of their use and may exist as an alternative to kidney biopsy, especially when contraindications occur.