



Alicja Rydzewska-Rosolowska, Katarzyna Kakareko, Edyta Zbroch, Tomasz Hryszko

II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

# Personalizowana opieka u chorych z przewlekłą chorobą nerek oparta na danych z genomiki

## Precision medicine in chronic kidney disease patients based on genomic data

### ABSTRACT

In recent years, there is a growing interest in a personalized medicine, which aims to provide the right treatment, for the right person in the right time. One of the tools allowing creation of tailored therapies is “omic” technique, which provides

a comprehensive analysis of a selected set of molecules in a given system. The paper presents a potential application of genomic techniques in nephrology.

**Forum Nefrol 2019, vol 12, no 3, 145–151**

**Key words: genomics, Mendelian randomization, personalized medicine**

### MEDYCYNĄ PERSONALIZOWANĄ

Nie da się zaprzeczyć, że postęp, jaki dokonał się w medycynie klinicznej w ostatnich latach, należy przypisać koncepcji medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*), której kamieniem węgielnym są kontrolowane randomizowane badania kliniczne (RCT, *randomized controlled trials*). Zgodnie z EBM powstają zalecenia towarzystw naukowych, które stanowią nieodzowną pomoc w codziennej praktyce klinicznej. Niemniej jednak każdy lekarz niejednokrotnie zauważył, że mimo stosowania się do wytycznych osiągnięty efekt terapeutyczny jest daleki od zamierzonego. Często rozbieżności pomiędzy oczekiwaniami a rzeczywistością przypisujemy niestosowaniu się pacjentów do zaleceń terapeutycznych lub niekorzystnej konstelacji cho-

rób współistniejących. Należy jednak zauważyć, że u podłoża RCT leży redukcjonizm, czyli poszukiwanie skutecznej terapii u przeciętnego chorego. Słuszność tego założenia na poziomie populacyjnym jest bezdyskusyjna. Jeżeli będziemy powszechnie stosować daną interwencję terapeutyczną w danej populacji, to zrozumiałe jest, że u części pacjentów przyniesie ona korzyść, u części będzie nieefektywna a będą też i tacy, którym ona zaszkodzi. Powyższe rozważania mogą zostać zobrazowane na przykładzie badania SPRINT, oceniającego wpływ intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych [1]. Jego wyniki były kanwą wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych. W badaniu tym w grupie intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego punkt końcowy wystąpił u 5,2% pacjentów, natomiast

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Tomasz Hryszko  
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A  
15–276 Białystok  
tel.: 85 831 78 72  
e-mail: tomasz.hryszko@umb.edu.pl

w grupie kontrolnej — u 6,8%. Przekłada się to na redukcję ryzyka względnego wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego o 24% ( $1 - \frac{5,2\%}{6,8\%} \cdot 100\%$ ). Czy to dużo? Bardziej wymowny klinicznie jest wskaźnik NNT (*number needed to treat*), który mówi nam, ilu pacjentów przez jak długi czas musimy leczyć, by zapobiec jednemu incydentowi sercowo-naczyniowemu. W tym badaniu NNT wynosił 63 ( $\frac{100}{6,8-5,2}$ ), czyli aby zapobiec jednemu incydentowi sercowo-naczyniowemu, należałoby leczyć 63 chorych przez około 3 lata. Wynika stąd, że tylko 1 chory odniesie korzyść z intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego, natomiast u 62 nie zaobserwujemy żadnego efektu leczenia. Czy możemy w związku z tym stwierdzić, że powyższa interwencja terapeutyczna jest mało efektywna? Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego, na poziomie polityki zdrowotnej państwa intensywna kontrola ciśnienia tętniczego jest jak najbardziej warta promowania. Natomiast z punktu widzenia pojedynczego pacjenta wyniki powyższego badania pozostawiają pewien niedosyt. W tym momencie pojawia się koncepcja medycyny personalizowanej, której celem jest zapewnienie odpowiedniej osobie w odpowiednim czasie odpowiedniego preparatu, tak by nasze leczenie było w 100% skuteczne.

▶▶Badania z ostatnich lat wskazują, że PChN jest silnie uwarunkowana genetycznie◀◀

▶▶Celem badań omicznych jest całościowa ocena wybranych substancji biologicznych znajdujących się w analizowanym systemie◀◀

▶▶Rodzinny wywiad SNN jest silniejszym predyktorem konieczności dializoterapii niż kontrola ciśnienia tętniczego czy wyrównanie cukrzycy◀◀

## BADANIA OMICZNE

Celem badań omicznych jest całościowa ocena wybranych substancji biologicznych znajdujących się w analizowanym systemie. I tak, genomika ma na celu jednoczesne badanie wszystkich genów występujących w organizmie (genomu), transkryptomika ocenia RNA, proteomika — białka, a metabolomika — metabolity. Dzięki temu podejściu możliwe jest uzyskanie pełniejszego spojrzenia na mechanizmy zachodzące w badanym organizmie. Analizując genom, nie skupiamy się na funkcji pojedynczego genu, tylko spoglądamy z „lotu ptaka” na wszystkie geny w komórce i możemy uzyskać informację, które z nich ulegają aktywacji w danej jednostce chorobowej. Metoda ta, mimo licznych zalet, cechuje się ograniczeniami wynikającymi z metodyki — z „lotu ptaka” widoczne są tylko bardzo duże zmiany. W chwili obecnej brak jest możliwości technicznych dokonywania całościowej oceny niewielkiej aktywacji pojedynczych genów. Dodatkowo, badania te dostarczają olbrzymiej liczby danych, co powoduje, że do ich analizy niezbędne są zaawansowane narzędzia mate-

matyczne wspomagane przez wydajne systemy informatyczne [2]. Stopień złożoności problemu najlepiej ilustruje poziom istotności statystycznej wymagany w badaniach genomicznych, który wynosi  $p < 5 \times 10^{-8}$  w porównaniu z wartością 0,05 powszechnie przyjętą w klasycznych modelach eksperymentalnych.

## JAKĄ ROLĘ ODGRYWAJĄ GENY W CHOROBY NEREK?

Sztandarowym przykładem uwarunkowanej genetycznie choroby spotykanej w codziennej praktyce nefrologicznej jest zwyrodnienie wielotorbielowate nerek. W przypadku innych jednostek chorobowych, takich jak np. nefropatia IgA, mamy świadomość, że geny odgrywają w nich pewną rolę, natomiast trudno nam jednoznacznie stwierdzić, czy jest to schorzenie uwarunkowane genetycznie. Jeszcze trudniej odpowiedzieć na pytanie, czy i jaką rolę odgrywają geny np. w zespole chorobowym, jakim jest przewlekła choroba nerek (PChN). Badania z ostatnich lat wskazują, że PChN jest silnie uwarunkowana genetycznie. Badanie obejmujące 26 000 dializowanych pacjentów wykazało, że nawet po wykluczeniu chorób nerek *stricte* genetycznych, takich jak zwyrodnienie wielotorbielowate nerek czy zespół Alportta, okazało się, że 23% z nich miało krewnych ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) [3]. Kolejnym argumentem przemawiającym za dziedzicznością SNN jest fakt, że rodzinny wywiad SNN jest silniejszym predyktorem konieczności dializoterapii niż kontrola ciśnienia tętniczego czy wyrównanie cukrzycy [4]. Także albuminuria, jeden z najwcześniejszych markerów PChN, wydaje się mieć w dużej mierze podłoże genetyczne (16–49%) [5]. Interesujących danych dostarczyło badanie przeprowadzone przez duńskich badaczy, w którym podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, w jakiej części za wystąpienie SNN odpowiadają geny, a w jakiej środowisko. W celu odpowiedzi na to pytanie przeanalizowano przypadki dzieci adoptowanych, ich rodziców biologicznych i adopcyjnych. Okazało się, że wystąpienie SNN u rodziców adopcyjnych nie zwiększało ryzyka konieczności dializoterapii u dzieci. Natomiast wystąpienie SNN u rodziców biologicznych zwiększało to ryzyko ponad 6-krotnie [6].

Niestety, nasza wiedza dotycząca podłoża genetycznego chorób nerek wciąż jest bardzo skromna. Sekwencjonowanie genomu chorych dializowanych pozwala na znalezienie przyczyny genetycznej PChN w około 10% [7].

Przy użyciu współcześnie dostępnych technik biologii molekularnej udało się zlokalizować 127 *loci* związanych z wystąpieniem PChN, które wyjaśniają jedynie około 5% dziedziczności [8]. Jak widać, istnieje duża rozbieżność pomiędzy danymi pochodzącymi z badań epidemiologicznych, wskazującymi na około 50-procentowy udział genów, a wynikami uzyskanymi przy pomocy technik biologii molekularnej, w których udało się odnaleźć jedynie 5–10% genów mogących być przyczyną rozwoju niewydolności nerek. Różnica ta jest określana w piśmiennictwie jako „zaginiona dziedziczność” (*missing heritability*). Wynika ona najprawdopodobniej z kilku przyczyn. Po pierwsze, PChN jest zespołem chorobowym będącym wspólną drogą wielu chorób nerek, zarówno tych silnie jak i słabo uwarunkowanych genetycznie. Po drugie, rozpoznanie PChN ustala się na podstawie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), opierającego się na pomiarze stężenia kreatyniny lub cystatyny C. Jak wiadomo, różnica pomiędzy eGFR a rzeczywistą filtracją kłębuszkową może sięgać nawet 30%, co powoduje, że wyniki badań populacyjnych, w których diagnoza jest stawiana na podstawie szacunkowych pomiarów, są obarczone błędem. W związku z tym część badaczy wątpi, czy przy użyciu współczesnych technik biologii molekularnej uda się ustalić dokładne zależności wiążące geny z wystąpieniem PChN [9]. Dodatkowo, część nefrologów coraz częściej stawia pytanie, czy termin PChN nadal będzie użyteczny w erze medycyny spersonalizowanej [10].

## RANDOMIZACJA MENDLOWSKA

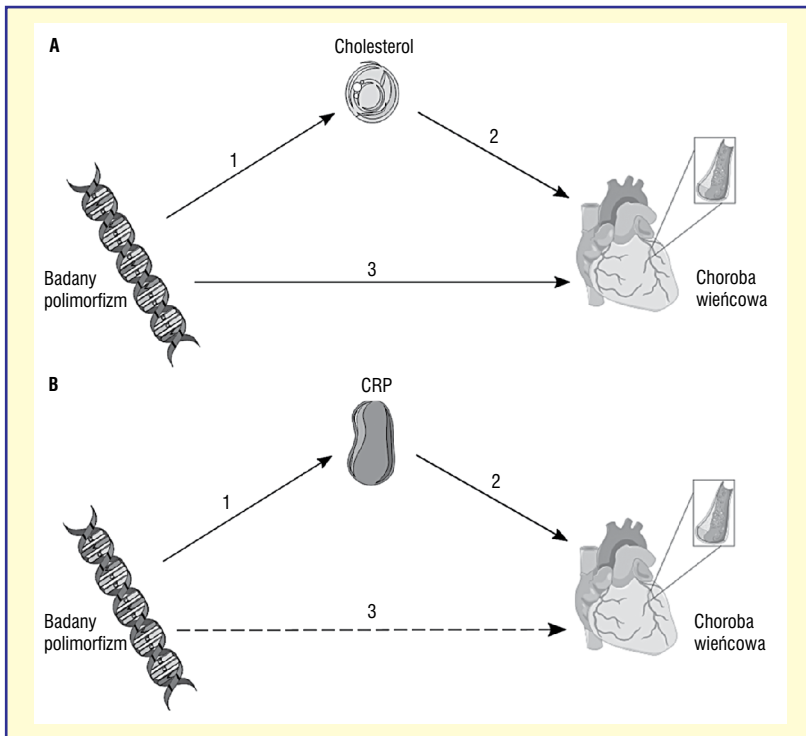
Jednym z głównych celów badań naukowych w medycynie jest poznanie czynników etiologicznych schorzeń, z którymi boryka się człowiek. Odkrycie czynnika sprawczego danej jednostki chorobowej umożliwia znalezienie leku bądź też procedury medycznej usuwającej dany czynnik i przez to pozwala na wyleczenie. „Złotym standardem” umożliwiającym bezsprzeczne wykazanie zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy wybranym czynnikiem a jednostką chorobową są RCT. I tak, aby wykazać, że cholesterol powoduje wystąpienie choroby wieńcowej, należało przeprowadzić RCT, w którym zastosowanie leku obniżającego stężenie cholesterolu skutkowało zmniejszeniem częstości występowania choroby wieńcowej w porównaniu z grupą przyjmującą

placebo. Niestety, nie w każdej sytuacji klinicznej przeprowadzenie RCT jest możliwe, np. ze względu na koszty bądź też aspekt etyczny. W tych przypadkach bardzo często jako erzac RCT wykorzystuje się badania obserwacyjne, które niestety — nawet pomimo zastosowania analiz wieloczynnikowych uwzględniających liczne czynniki zaburzające — nie są w stanie dowieść jednoznacznie, że pomiędzy badanym czynnikiem a danym stanem klinicznym występuje związek przyczynowo-skutkowy. W dużym uproszczeniu ułomności badań obserwacyjnych obrazuje zależność między noszeniem zapalniczki i rakiem płuc. Każdy z nas wie, że zaprzestanie noszenia zapalniczki nie zmniejszy częstości zachorowania na raka płuc, ponieważ zapalniczka stanowi jedynie marker palenia tytoniu, który jest rzeczywistym sprawcą wystąpienia choroby. Powyższy przykład może się wydawać śmieszny, jednak należy przypomnieć, że przez wiele lat toczyły się gorące dyskusje, czy białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) powoduje wystąpienie choroby układu sercowo-naczyniowego i wymagało nakładów wielu milionów dolarów i wielu lat badań, by wykazać, że to stan zapalny, a nie CRP prowadzi do rozwoju choroby wieńcowej.

Badania genomiczne nie tylko służą do identyfikacji powiązań między grupami genów a występowaniem danego schorzenia, ale mogą także stanowić alternatywę/uzupełnienie RCT mających na celu ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy narażeniem na dany czynnik a wystąpieniem schorzenia. Metodą wykorzystującą dane z badań genomicznych i pozwalającą udowodnić związki przyczynowo-skutkowe jest randomizacja mendlowska. Metoda ta opiera się na następujących założeniach, przedstawionych schematycznie na rycinie 1:

- jeżeli czynnik (narażenie) wywołuje schorzenie, to musi występować pomiędzy nimi silny związek — np. korelacja pomiędzy stężeniem cholesterolu i występowaniem choroby wieńcowej (ryc. 1A, zależność 2);
- dzięki badaniom genetycznym jesteśmy w stanie zidentyfikować warianty genu (polimorfizm) wpływające na badany czynnik — np. polimorfizm genu powodujący genetycznie uwarunkowane niskie stężenie cholesterolu. Czyli osoby z badanym wariantem genetycznym będą miały niższe stężenie cholesterolu w porównaniu z populacją ogólną. W związku z tym będzie istniała silna korelacja pomiędzy wariantem genu a stężeniem cholesterolu (ryc. 1A, zależność 1);

▶▶Badania genomiczne nie tylko służą do identyfikacji powiązań między grupami genów a występowaniem danego schorzenia, ale mogą także stanowić alternatywę/uzupełnienie RCT mających na celu ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy narażeniem na dany czynnik a wystąpieniem schorzenia◀◀



**Rycina 1A.** Polimorfizm genu powoduje genetycznie uwarunkowane niskie stężenie cholesterolu (zależność 1). U ludzi z niskim stężeniem cholesterolu choroba wieńcowa występuje rzadziej (zależność 2). Badany polimorfizm wiąże się z rzadszym występowaniem choroby wieńcowej (zależność 3). Jeżeli siła zależności pomiędzy stężeniem cholesterolu a występowaniem choroby wieńcowej (zależność 2) jest porównywalna z siłą zależności pomiędzy badanym polimorfizmem a występowaniem choroby wieńcowej (zależność 3), to występuje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stężeniem cholesterolu a występowaniem choroby wieńcowej (zależność 2 = zależność 3). W związku z tym terapia powodująca obniżenie stężenia cholesterolu spowoduje zmniejszenie częstości występowania choroby wieńcowej; **B.** Polimorfizm genu powoduje genetycznie wysokie stężenie CRP (zależność 1). Wysokie stężenie CRP jest związane z częstszym występowaniem choroby wieńcowej (zależność 2). Brak związku pomiędzy polimorfizmem powodującym wysokie stężenie CRP a częstością występowania choroby wieńcowej (zależność 3) dowodzi, że to nie CRP jest przyczyną choroby wieńcowej, a stan kliniczny powodujący jego wysokie stężenie (w tym przypadku jest to proces zapalny)

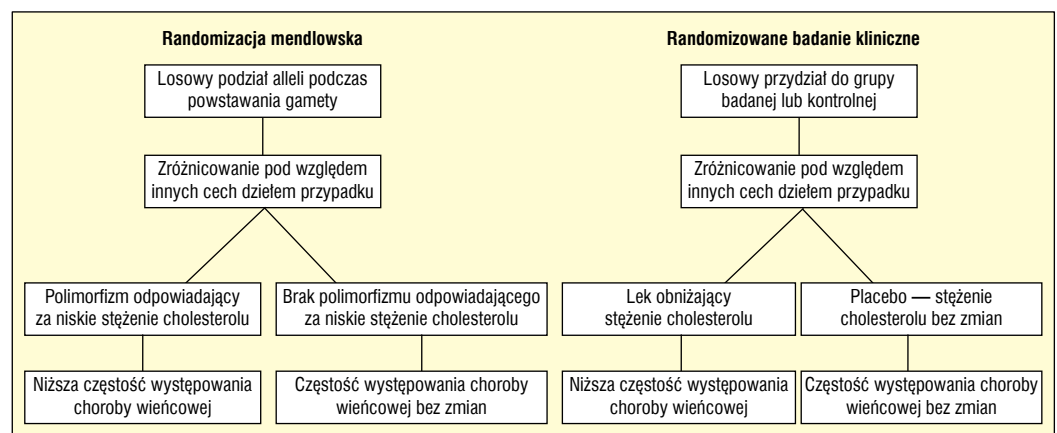
— jeżeli stężenie cholesterolu jest czynnikiem etiologicznym choroby wieńcowej, to u osób z polimorfizmem powodującym niższe stężenie cholesterolu powinna również rzadziej występować choroba wieńcowa

(ryc. 1A, zależność 3). Dowodzi to, że cholesterol jest czynnikiem wywołującym chorobę wieńcową i interwencje terapeutyczne ukierunkowane na obniżenie jego stężenia spowodują zmniejszenie częstości choroby wieńcowej (*vide* statyny). Natomiast jeżeli nie ma związku pomiędzy wariantem genu a występowaniem choroby, dowodzi to, że badany czynnik nie powoduje danego stanu klinicznego (ryc. 1B, zależność 3). W związku z tym stosowanie interwencji terapeutycznych wpływających na badany czynnik nie spowoduje zmniejszenia częstości występowania choroby (np.: stosowanie przeciwciał monoklonalnych w celu obniżenia stężenia CRP nie zmniejszy częstości występowania choroby wieńcowej czy też zakazanie noszenia zapalniczki nie zmniejszy liczby nowych przypadków raka płuca).

Zgodnie z drugim prawem Mendla warianty genów (polimorfizmy) są losowo rozdzielane pomiędzy komórki rozrodcze (plemnik i komórki jajowe), w związku z czym dochodzi do naturalnej randomizacji. Zjawiska te leżą u podłoża powstania nazwy „randomizacja mendlowska”. Różnice pomiędzy randomizacją mendlowską a RCT przedstawia rycina 2.

## PRZYKŁADY ZASTOSOWANIA RANDOMIZACJI MENDLOWSKIEJ W NEFROLOGII

Zaburzenia lipidowe są przyczyną rozwoju miażdżycy, natomiast ich wpływ na wystąpienie i progresję PChN jest mniej jasny. Kilkanaście lat temu toczono zażartą dyskusję, czy podwyższone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) przyspiesza postęp choroby nerek.



**Rycina 2.** Porównanie randomizacji mendlowskiej z randomizowanym badaniem klinicznym

Na podstawie badań obserwacyjnych donoszono zarówno o braku [11], jak i o występowaniu negatywnego wpływu hipercholesterolemii na progresję PChN [12]. Pomimo rozbieżności w wynikach badań epidemiologicznych, na podstawie obiecujących przesłanek pochodzących z badań *in vitro* oraz modelu zwierzęcego, przeprowadzono badania randomizowane z zastosowaniem statyn mające na celu znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy leki z tej grupy spowalniają postęp PChN. Po wielu latach zarówno RCT, jak i metaanalizy wykazały, że stosowanie statyn w populacji niedializowanych pacjentów z PChN zmniejsza śmiertelność oraz liczbę incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma zaś wpływu na progresję niewydolności nerek [13]. Natomiast dzięki przeprowadzeniu badania z zastosowaniem randomizacji mendlowskiej otrzymano wyniki, które wskazywały, że nie ma związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stężeniem cholesterolu frakcji LDL a progresją choroby nerek [14]. W związku z tym zastosowanie statyn nie ma szans powodzenia, czyli otrzymano identyczną odpowiedź bez konieczności przeprowadzenia RCT. Tak więc widać, że metoda ta przynosi identyczne wyniki jak konwencjonalne metody badawcze. Należy jednak podkreślić, że wyniki te uzyskano zdecydowanie szybciej i przy zdecydowanie mniejszym nakładzie finansowym.

W chwili obecnej, dzięki badaniom przekrojowym, poznano setki substancji biologicznych, których stężenie jest podwyższone w PChN. Niestety, w związku z ograniczeniami badań przekrojowych w większości przypadków nie jesteśmy w stanie odpowiedzieć na pytanie, czy dana substancja przyczynia się do progresji choroby nerek. Również w tej sytuacji badania z zastosowaniem randomizacji mendlowskiej mogą nam pomóc wyselekcjonować czynniki, które powodują szybszą progresję PChN. W niedawno opublikowanym badaniu przy pomocy randomizacji mendlowskiej wykonano analizę 227 dotychczas znanych biomarkerów, dla których zidentyfikowano polimorfizmy wpływające na ich stężenie we krwi [15]. Wykazano, że spośród ponad 200 analizowanych biomarkerów jedynie 2 przyczyniały się do postępu PChN: uromodulina i rozpuszczalna forma receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Wyniki tego badania mogą budzić zdziwienie w odniesieniu do uromoduliny, jako że w wielu badaniach epidemiologicznych wyższe stężenie tej substancji było związane z niższym ryzykiem

postępu PChN [16, 17]. Ta pozorna sprzeczność wynika z tzw. odwróconej epidemiologii. Jak pokazały badania wśród pacjentów poddawanych nefrektomii, stężenie uromoduliny odzwierciedla liczbę czynnych nefronów [15]. W związku z tym pacjenci z wysokim stężeniem uromoduliny cechują się niższym ryzykiem progresji niewydolności nerek nie dlatego, że uromodulina wywiera działanie nefroprotektoryjne, lecz dlatego, że odzwierciedla większą liczbę funkcjonujących nefronów. Niestety, na podstawie randomizacji mendlowskiej nie można ustalić mechanizmu, w jakim uromodulina przyczynia się do postępu PChN. Bardziej zrozumiały jest mechanizm, w jakim HER2 przyczynia się do progresji PChN. Receptor ten bierze udział w kontroli proliferacji komórkowej. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że blokada tego systemu spowalnia włóknienie i postęp niewydolności nerek [18]. Również badania epidemiologiczne wykazały zaburzenia w tym układzie sygnalizacyjnym jako czynnik ryzyka progresji PChN [19]. Co interesujące, jednym z czynników wpływających na stężenie HER2 jest aktywność konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin convertase enzyme*). Zgodnie z powyższym faktem osoby leczone preparatami z grupy inhibitorów ACE charakteryzują się niższym stężeniem HER2 [15]. Jak widać, badanie to pozwoliło na identyfikację kolejnego mechanizmu, w jakim inhibitory ACE wykazują działanie nefroprotektoryjne.

Wyniki badań przeprowadzonych z użyciem randomizacji mendlowskiej mogą także dostarczać danych stojących w sprzeczności z powszechnie panującymi poglądami. Przykładem na to jest praca opublikowana w 2018 roku w „Nephrology, Dialysis and Transplantation”, w której wykazano, że witamina D przyczynia się do szybszego ubytku filtracji kłębuszkowej [20]. W chwili obecnej brak jest zadowalającego wyjaśnienia tych zaskakujących rezultatów i należy poczekać na potwierdzenie powyższych doniesień w innych badaniach przeprowadzonych w innych populacjach bądź przy użyciu innych technik badawczych.

## **MEDYCINA SPERSONALIZOWANA W OBSZARZE CHOROBY NEREK**

Obecnie wśród praktykujących nefrologów zaczyna narastać frustracja spowodowana wieloletnim brakiem nowych narzędzi diagnostycznych czy terapeutycznych poprawiających rokowanie pacjentów z chorobami nerek.

▶▶ Jednym z czynników wpływających na stężenie HER2 jest aktywność konwertazy angiotensyny ◀◀

▶▶ Osoby leczone preparatami z grupy inhibitorów ACE charakteryzują się niższym stężeniem HER2 ◀◀

▶▶ Wykazano, że spośród ponad 200 analizowanych biomarkerów jedynie 2 przyczyniały się do postępu PChN: uromodulina i rozpuszczalna forma receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 ◀◀

Postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w onkologii czy też kardiologii, jest niewspółmierny do osiągnięć nefrologii, wpływających istotnie np. na długość życia chorych. Na tym polu zrodziła się idea projektu mającego na celu powstanie medycyny spersonalizowanej w obszarze chorób nerek — *Kidney Precision Medicine Project* ([www.kpmp.org](http://www.kpmp.org)). Celem tego projektu, realizowanego w Stanach Zjednoczonych, jest nowe podejście zarówno do PChN, jak i do ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*). U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wykonuje się biopsję nerki niezależnie od występowania uznanych wskazań, pobiera się materiał biologiczny (krew, mocz) oraz określa szczegółowy obraz kliniczny choroby. Następnie przy użyciu zaawansowanych metod wielkoskalowych biologii molekularnej (badania omiczne) oraz technologii informatycznych (nauczanie maszynowe, sztuczna inteligencja) budowany jest współczesny atlas chorób nerek, który ma łączyć w sobie obraz kliniczny (manifestacja i przebieg choroby), szlaki molekularne (sygnalizacja wewnątrz-

i międzykomórkowa) oraz zmiany strukturalne zachodzące w nerkach. Być może dzięki temu atlasowi możliwe będzie w przyszłości wyodrębnienie nowych podtypów chorób nerek, znalezienie nowych, wiarygodnych biomarkerów oraz wynalezienie nowych leków działających specyficznie w chorobach nerek.

## PODSUMOWANIE

Badania wielkoskalowe, takie jak genomika, proteomika czy też metabolomika, stanowią niezwykley mariaż zdobyczy biologii molekularnej, inżynierii oraz technologii informatycznych. Dzięki nim jesteśmy świadkami olbrzymiego postępu, jaki dokonuje się na polu zarówno poznania mechanizmów stojących za powstaniem schorzeń, jak i tworzenia nowych farmaceutyków o precyzyjnym działaniu. W chwili obecnej gros badań dotyczy kardiologii i onkologii. Należy jednak mieć nadzieję, że dzięki takim inicjatywom jak *Kidney Precision Medicine Project* będziemy świadkami przełomu także w nefrologii.

## STRESZCZENIE

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie medycyną personalizowaną, której celem jest to, aby właściwej osobie we właściwym czasie podać właściwy lek. Jednym z narzędzi umożliwiających stworzenie „szytych na miarę” strategii terapeutycznych

są techniki omiczne, pozwalające na całościową ocenę wybranej grupy substancji w badanym układzie. Niniejsza praca przedstawia możliwości zastosowania badań genomicznych w nefrologii.

**Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 3, 145–151**

**Słowa kluczowe: genomika, randomizacja mendlowska, medycyna personalizowana**

## Piśmiennictwo

1. Group S.R., Wright J.T. Jr., Williamson J.D. i wsp. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116.
2. Rhee E.P. How omics data can be used in nephrology. *Am. J. Kidney Dis.* 2018; 72: 129–135.
3. Freedman B.I., Volkova N.V., Satko S.G. i wsp. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25: 529–535.
4. Freedman B.I., Soucie J.M., McClellan W.M. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 1942–1945.
5. Piras D., Zoledziewska M., Cucca F. i wsp. Genome-wide analysis studies and chronic kidney disease. *Kidney Dis. (Basel)* 2017; 3: 106–110.
6. Akrawi D.S., PirouziFard M., Fjellstedt E. i wsp. Heritability of end-stage renal disease: a swedish adoption study. *Nephron* 2018; 138: 157–165.
7. Groopman E.E., Marasa M., Cameron-Christie S. i wsp. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 142–151.
8. Morris A.P., Le T.H., Wu H. i wsp. Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies. *Nat Commun.* 2019; 10: 29.
9. Liu L., Kiryluk K. Genome-wide polygenic risk predictors for kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14: 723–724.
10. Hall Y.N., Himmelfarb J. The CKD classification system in the precision medicine era. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12: 346–348.
11. Rahman M., Yang W., Akkina S. i wsp. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: the CRIC study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1190–1198.
12. Washio M., Okuda S., Ikeda M. i wsp. Hypercholesterolemia and the progression of the renal dysfunction in chronic renal failure patients. *J. Epidemiol.* 1996; 6: 172–177.
13. Upadhyay A., Earley A., Lamont J.L. i wsp. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157: 251–262.
14. Lanktree M.B., Theriault S., Walsh M. i wsp. HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides as risk factors for CKD: a Mendelian randomization study. *Am. J. Kidney Dis.* 2018; 71: 166–172.
15. Sjaarda J., Gerstein H.C., Yusuf S. i wsp. Blood HER2 and uromodulin as causal mediators of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: 1326–1335.

16. Steubl D., Block M., Herbst V. i wsp. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3011.
17. Delgado G.E., Kleber M.E., Scharnagl H. i wsp. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 2201–2210.
18. Tang J., Liu N., Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. *Kidney Int.* 2013; 83: 804–810.
19. Ju W., Nair V., Smith S. i wsp. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7: 316ra193.
20. Teumer A., Gambaro G., Corre T. i wsp. Negative effect of vitamin D on kidney function: a Mendelian randomization study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 2139–2145.