

ZAKLJUČNO POROČILO

o rezultatih internega raziskovalnega projekta UKC Maribor
za obdobje od 19. 9. 2018 do 18. 9. 2021

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta:	IRP-2018/01-02	
Naslov projekta:	NOVEJŠA GENETSKA DIAGNOSTIKA OTROK S HUJŠIMI PRIROJENIMI NAPAKAMI SEČIL	
Vodja projekta:	prof. dr. Nataša MARČUN VARDA, dr. med., svetnica	
Trajanje projekta (leta, od-do):	3 leta	19. 9. 2018 – 18. 9. 2021
Velikost projekta	<input type="checkbox"/> mali (10.000,00 EUR)	<input checked="" type="checkbox"/> veliki (50.000,00 EUR) (45.320 EUR)

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

1. Poročilo o realizaciji predloženega programa raziskovalnega projekta - opis raziskave (izhodišča, predstavitev problema, metode dela), ugotovljeni rezultati in uporaba (največ do 3 strani)

Namen projekta je bil opredelitev mesta novejše genetske diagnostike otrok s hujšimi prirojenimi napakami sečil in ob pozitivnih rezultatih uvedba nove diagnostične metode v rutinsko pediatrično nefrološko dejavnost. Gre za dejavnost, ki se sicer v tujini že uveljavlja, zaenkrat v raziskovalne namene. Projekt je bil zastavljen kot doktorska naloga kandidata Jakoba Zapuška.

V slovenskem prostoru na tem področju publiciranih raziskav v tako velikem obsegu še niso opravili, zato so rezultati naše raziskave prve informacije v smislu prospektivnega nabiranja bolnikov s prirojenimi napakami sečil in sečnih izvodil tako s kliničnega kot z genetskega vidika, kar dviguje ugled UKC Maribor kot terciarne inštitucije. Rezultate projekta smo deloma že publicirali in predstavili na različnih domačih in tujih srečanjih, v načrtu sta še 2 publikaciji.

Prirojene napake sečil so izmed vseh genetskih bolezni sečil najpomembnejše z vidika epidemiološkega bremena, ki ga predstavljajo. Med vsemi prirojenimi napakami so najpogostejše, saj predstavljajo slabo tretjino vseh prirojenih anomalij, ki jih lahko opazimo ob ultrazvočnih pregledih že in utero, hkrati pa so v pediatrični populaciji najpogostejši samostojen vzrok za kronično ledvično bolezen.

Na področju genetike prirojenih napak sečil je še veliko neznanega, še zlasti z vidika korelacij med fenotipom in genotipom. Novejša genetska diagnostika, kot je NGS (*angl.* next-generation sequencing, sekveniranje naslednje generacije) je metoda, s katero je možno v relativno kratkem času opraviti genetsko diagnostiko različnih bolezni. V našem primeru želimo najti korelacije med fenotipskimi značilnostmi otrok, ki smo jih oziroma jih še

nefrološko obravnavamo zaradi prirojenih napak sečil, ter dobljenimi rezultati z NGS analizo.

V ta namen smo v raziskavo vključili 310 otrok, obravnavanih v Enoti za nefrologijo Klinike za pediatrijo UKC Maribor zaradi prirojenih napak sečil (vezikoureterni refluks, hidronefroza, multicistična displastična ledvica, pieloureterna stenoza in številne druge) in jih natančno fenotipsko opredelili po številnih kriterijih, nato pa izmed njih izbrali 100 takšnih, ki so glede na fenotipske najdbe primerni kandidati za NGS analizo genoma – tistih, s hujšimi prirojenimi napakami sečil.

Možnost hitrega in natančnega določanja nukleotidnega zaporedja z uporabo NGS diagnosticiranja je omogočila genetskim raziskavam na področju sečil premik preko analize zgoj enega gena na sočasno analizo stotine genov, saj metoda omogoča analizo strukture velikega števila genov hkrati. Pristop z metodo NGS se že uporablja za analizo genetskih vzrokov posameznih prirojenih bolezni sečil, kot so nefronoftiza in nekatere druge prirojene bolezni. Za širšo uporabo metode z NGS je potrebna konstantna in ažurna fenotipizacija k pripadajočim najdbam v preiskovanem genomu, saj je to edini način, da se lahko posamezna genska okvara, še veliko pogosteje pa kombinacija genskih okvar, pravilno interpretira in postavi v pravi fenotipski kontekst. Cilj naše raziskave je bil prispevati nove podatke k tej ažurnosti in opredeliti mesto te diagnostike v okviru obravnave otrok, tako glede zdravljenja kot spremljanja in prognoze. Klinični del je potekal na Kliniki za pediatrijo, genetski pa deloma v Laboratoriju za medicinsko genetiko UKC Maribor, deloma pa v tujem centru za genetsko diagnostiko.

Najpogostejša prirojena napaka sečil v naši kohorti je bil vezikoureterni refluks, ki smo ga diagnosticirali pri 84,2 % otrok, sledila je hidronefroza zaradi stenoze v predelu pieloureternega prehoda v 23,4 %, ostale ali pridružene anomalije so bile bistveno redkejše. Endoskopsko zdravljenje vezikoureternega refluksa je potrebovalo 33,5 % otrok, klasično kirurško zdravljenje pa 9 %. Refluksno nefropatijo smo diagnosticirali pri 5,8 %, hipertenzijo pri 5,2 %, kronično ledvično bolezen pa pri 3,3 % vključenih otrok.

S kliničnim delom projekta smo tako dobili vpogled v epidemiološke podatke otrok s prirojenimi napakami sečil, obravnavanih na Enoti za nefrologijo Klinike za pediatrijo Maribor. Z analizo genetskega dela, ki je v zaključni fazi, pričakujemo nova spoznanja, pomembna za diagnostiko in spremljanje teh otrok, kar bi nam omogočilo uvedbo te metode v klinično prakso.

2. Ocena stopnje realizacije in zastavljenih raziskovalnih ciljev (obkrožite)

DA (glej spodaj) NE

Če je odgovor NE, napišite kratko utemeljitev

Ocenjujem, da je realizacija glede na obsežnost projekta, potrebno delno izvedbo v tujini in epidemijo COVID-19, ko se raziskava ni izvajala v optimalnem obsegu, dobra.

Klinični del projekta je zaključen, tudi praktična izvedba genetskega dela. Trenutno se

izvajata interpretacija rezultatov NGS diagnostike in statistična analiza, obe sta v zaključni fazi. Članek kliničnega dela je v pripravi, dodan bo genetski del. Sledila bo finalizacija doktorske naloge. Kot zaključek bo ocenjena možnost prenosa te diagnostike v klinično prakso.

3. Pridobitev za UKC Maribor - doktorska disertacija, članek, prispevek na znanstveni konferenci/simpoziju ali kongresu, patent, uvedba novih dejavnosti, smernic in metod ali izboljšanje že obstoječih itd. (največ do 1 stran)

Doktorska disertacija, magistrska naloga, raziskovalna naloga, specialistična naloga:

Doktorska disertacija kandidata Jakoba Zapuška v zaključni fazi

Objavljeni članki:

Članek v pripravi

Nove metode, smernice, dejavnosti:

Uvedba NGS diagnostike prirojenih napak sečil v klinično prakso

Prispevki (konference, srečanja, kongresi, simpoziji):

1. ZAPUŠEK, Jakob, ZAGRADIŠNIK, Boris, MARČUN-VARDA, Nataša. Clinical presentation of Slovenian cohort of children with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) = Klinična predstavitev slovenske kohorte otrok s prirojenimi napakami ledvic in sečnih poti. V: ŠKOBERNE, Andrej (ur.). *7. Slovenski nefrološki kongres = 7th Slovenian Congress of Nephrology* : 11. 3.-14. 3. 2021 : zbornik izvlečkov = book of abstracts. [Ljubljana]: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo. 2021, str. 207.

<https://snk2021.com/live/zbornik>. [COBISS.SI-ID 57019139]

2. ZAPUŠEK, Jakob, ZAGRADIŠNIK, Boris, MARČUN-VARDA, Nataša. Clinical presentation of Slovenian cohort of children with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Pediatric nephrology*, ISSN 1432-198X, Oct. 2021, vol. 36, issue 10, str. 3412.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-021-05210-9>. [COBISS.SI-ID 77232899]

3. Predstavitev raziskave na Srečanju mladih raziskovalcev sredneevropskih držav v pediatriji – ES-PCR (European Society of Paediatric Clinical Research), izvleček bo objavljen v zborniku, ki je v tisku (srečanje bo potekalo 22. 10. 2021 v Mariboru)

4. Sumaričen prikaz ciljev projekta (obvezno izpolnite!)

	Doktorat, magisterij, raziskovalna ali specialistična naloga	Objavljeni članki	Nove metode, smernice, dejavnosti	Prenos znanja (konference, srečanja, kongresi, simpoziji)
(DA/NE)	DA (v zaključni fazi)	NE (v pripravi)	DA	DA
Število	1	0	1	3

Datum:

05. 10. 2021

Podpis vodje projekta:

Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., svetnica

Izpolni Oddelek za znanstveno-raziskovalno delo

REALIZACIJA PROJEKTA

- CILJI IZPOLNJENI V CELOTI
 CILJI DELNO IZPOLNJENI
 CILJI NISO IZPOLNJENI

Porabljena sredstva (v EUR):

41.466,09 (podatki FR-S)
Predvidena vrednost: 45.320 EUR

Pregledal in ocenil predstojnik OZRD:

Podpis: _____

Datum: 25.3.22