

Endemska nefropatija – 60 godina istraživanja u Hrvatskoj

Simpozij posvećen

prof. dr. sc. Milovanu Radoniću i prof. dr. sc. Milenku Iviću

Pokrovitelj

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Razred za medicinske znanosti

4. i 5. svibnja 2018.

Zagreb i Slavonski Brod



Organizatori:

Društvo za razvitak nefrologije „prof. dr. Milovan Radonić“

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC Zagreb, Referalni centar za glomerularne i tubulointersticijske bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

Opća bolnica „dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora



Znanstveni odbor:

prof. dr. sc. Bojan Jelaković
mr. sc. Gordana Boršo, prim.dr.med
prof. dr. sc. Nada Čikeš
prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec
doc. dr. sc. Živka Dika
prof. dr. sc. Jovan Nikolić
prof. dr. sc. Ana Stavljenić Rukavina

Organizacijski odbor:

dr. Ninoslav Leko
dr. Josip Samardžić
dr. Ana Jelaković
prof. dr. sc. Ivan Bubić
mr. sc. Sara Rudec
mr. sc. Ninja Walka Kuča
dr. Tamara Knežević

Profesionalni organizator SPEKTAR PUTOVANJA d.o.o. Ana Hadjić ana.hadjic@spektar-holidays.hr

Dodatne informacije:

Tajnica simpozija: Aleta Tomljanović, administrator Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC Zagreb aleta.tomljanovic@kbc-zagreb.hr tel: 01-23-67-464

Službeni jezici simpozija su hrvatski i engleski. Svi dijapozitivi bit će na engleskom jeziku.

Hrvatska liječnička komora dodijelila je 10 bodova predavačima i 7 bodova slušačima.

Nema kotizacija.

Prijevoz u Slavonski Brod bit će organiziran 5. svibnja, u subotu ujutro u 7.00 sati s povratkom oko 19.00. Broj mjesta i autobusa je ograničen pa molim zainteresirane da svoje želje potvrde najkasnije do 30. travnja 2018. gospođi Ani Hadjić ana.hadjic@spektar-holidays.hr koja će Vas informirati i o mjestu polaska autobusa.

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

proteklo je šest desetljeća od prvih terenskih istraživanja endemske nefropatije u Hrvatskoj nakon kojih je uslijedio čitav niz znanstvenih projekata usmjerenih na otkrivanje uzročnika bolesti te postavljanje novih metoda u ranoj dijagnostici endemske (Balkanske) nefropatije kako je tada nazivana. Tijekom cijeloga perioda rezultati istraživanja dobivani u Hrvatskoj na globalnoj razini su utjecali na procese razmišljanja i pomicanja kotačića spoznaje prema naprijed. Znanstvena dostignuća obilježavao je i pratio plemenit pristup koji je rezultirao nizom postignuća gdje na prvom mjestu treba spomenuti povećanje razine zdravstvene skrbi za seosko stanovništvo endemskih sela u sklopu čega je brodska bolnica započela s nadomjesnim liječenjem bubrežne funkcije kroničnom hemodijalizom i otvaranje specijalističkih seoskih ambulanti. Paralelno s tim dolazi do unaprjeđenja infrastrukture izgradnjom nasipa i kanala za odvodnju, asfaltiranjem autocesta, uvođenjem vodovoda, izgradnjom suvremenoga mlina itd. čime je znatno poboljšan ukupni standard i kvaliteta života u ovim siromašnim slavonskim selima. Od samih početaka problemu endemske nefropatije pristupano je multidisciplinarno pa su uz nefrologe, epidemiologe, stručnjake javnoga zdravstva u istraživanjima sudjelovali patolozi, urolozi, biokemičari, toksikolozi, mikrobiolozi, molekularni biolozi, farmaceuti, šumari i mnogi drugi.

Prije 25 godina u Belgiji su opisani prvi slučajevi nefropatije kineskih trava, kasnije nazvanoj nefropatija aristolohične kiseline. Ubrzo je uočena podudarnost patohistološkoga nalaza bubrega oboljelih od nefropatije aristolohične kiseline i endemske (Balkanske) nefropatije što nas je potaknulo na istraživanja kojima je cilj bio potvrditi kako je aristolohična kiselina čimbenik rizika i uzročnik endemske (Balkanske) nefropatije. Terenska epidemiološka istraživanja smo nastavili dobro postavljenim metodama naših prethodnika i učitelja koje smo poboljšali novim tehnološkim mogućnostima. Isto tako smo nastavili odličnu suradnju kliničara i stručnjaka laboratorijske dijagnostike pa smo i tu dodali nove elemente kojima je dijagnostika bubrežne bolesti postala točnija. Zahvaljujući međunarodnoj prepoznatljivosti uspostavili smo uspješnu suradnju s čitavim nizom vrhunskih stručnjaka iz brojnih država svijeta čime nam je bilo omogućeno da vrlo sofisticiranim metodama na molekularnoj razini dokažemo kako je endemska (Balkanska) nefropatija okolišni oblik nefropatije aristolohične nefropatije i pridruženih karcinoma prijelaznoga epitela mokraćnog sustava. Za razliku od jatrogenog oblika nefropatije aristolohične kiseline koja je opisana u Belgiji, Tajvanu i nizu drugih država svijeta, bolesnici s endemskom (Balkanskom) nefropatijom oboljevali su jedući kruh koji je bio kontaminiran fitotoksinom, aristolohičnom kiselinom, iz sjemenki biljke vučje stope (*Aristolochia clematitis*) koje su ranije bile pomiješane sa sjemenkama žita. Naši rezultati prihvaćeni su od međunarodne znanstvene zajednice, ušli su u brojne udžbenike tako da možemo s ponosom reći kako je time stavljena točka na „i“ svih prethodnih uspjeha višedesetljetnih istraživanja endemske (Balkanske) nefropatije u Hrvatskoj, pa i šire. Temeljem naših rezultata danas se obje bolesti, nefropatija kineskih trava i endemska (Balkanska) nefropatija, u medicinskim i znanstvenim krugovima nazivaju jednim imenom: nefropatija aristolohične kiseline. Pjesnički bi se moglo reći kako je Aristolohija bila Arijadna koja nas je izvela iz labirinta na svijetlo spoznaje.

Vodili smo pripremu prvoga zajedničkog međunarodnog dokumenta koji je prihvaćen kao smjernice za probir, dijagnostiku i liječenje bolesnika s endemskom (Balkanskom) nefropatijom. Rezultati naših istraživanja ugrađeni su u redovan klinički rad, a kao primjer navodim obavezu binefektomije prije transplanatacije bubrega zbog velikoga rizika za karcinome mokraćnog sustava. Sve nalaze ispitanika koje smo dobivali terenskim i kliničkim istraživanjima tijekom proteklih 15 godina dostavljali smo liječnicima obiteljske medicine u seoskim ambulantomama kako bi ih oni mogli odmah primijeniti i koristiti u dijagnostici i terapiji tako da smo posve pratili sve postulate translacijskih medicinskih istraživanja.

Zahvaljujući našim rezultatima danas znamo kako endemska (Balkanska) nefropatija polagano nestaje i kako će u narednim desetljećima isčeznuti kao rezultat napretka tehnologije žetve, separiranja i pročišćavanja žita od svekolikog kukolja pa tako i sjemenki vučje stope. Ipak, u sljedećim godinama još uvijek će biti novih bolesnika s endemskom (Balkanskom) nefropatijom koji će počinati liječenje kroničnom dijalizom, a jednako ili možda još važniji je podatak kako će broj bolesnika s karcinomima prijelaznog epitela mokraćnog sustava iz tih krajeva još uvijek biti znatno veći nego što je u drugim ruralnim predjelima pa je to upozorenje nefrolozima i stručnjacima javnoga zdravstva tih dijelova zemlje da i dalje redovito provode probirne mjere stanovništva koje je ranije bilo izloženo riziku unosa aristolohične kiseline. Uz to, našim rezultatima smo na molekularnoj razini potvrdili davna opažanja profesora Nikolića o pojavnosti endemske (Balkanske) nefropatije i izvan prihvaćenih žarišta endemske nefropatije tzv. sporadične endemske nefropatije što je također od velike važnosti za klinički rad.

Istraživanja koja smo proveli mogu biti dobar model drugim istraživanjima u nefrologiji, pa i općenito u kliničkoj medicini. Tijekom zadnjih 15 godina projekti kojima smo došli do odgovora na pitanje što je uzročnik endemske (Balkanske) nefropatije iznjedrili su 10 završenih doktorata i 1 magisterij znanosti, a još je 5 doktorata u završnoj fazi. Rezultate smo prikazali na domaćim i svjetskim kongresima, objavljen je velik broj članaka od kojih je 21 navedeno u bazi *Current contents* s ukupno preko 1000 citata. Paralelno s istraživanjima uzročnika endemske (Balkanske) nefropatije provodili smo i istraživanja učestalosti kronične bubrežne bolesti, analizirali smo niz formula za procjenu glomerularne filtracije u različitim podskupinama, istraživali smo ulogu starenja na pad bubrežne funkcije, odredili smo velik broj biljega oštećenja proksimalnog tubula i njihovu prognostičku važnost. U velikom seoskom uzorku odredili smo dinamiku unosa kuhinjske soli i kalija tijekom deset godina, a u istom uzorku odredili smo učestalost i obilježja metaboličkog sindroma s posebnim osvrtom na aldosteron. Veliku pozornost posvetili smo predhipertenziji i u tom dijelu istraživanja jedan od ciljeva nam je odrediti ulogu glomerularne hiperfiltracije na progresiju bubrežnoga oštećenja. Analizirali smo povezanost adiponektina s vrijednostima arterijskoga tlaka, ustanovili kako je vaskularno starenje bolesnika s endemskom (Balkanskom) nefropatijom sporije nego što je u bolesnika koji boluju od drugih kroničnih bubrežnih bolesti, a u tijeku je istraživanje kojim želimo odrediti ulogu uromodulina u predhipertenziji. I na koncu, u velikom uzorku bolesnika s predhipertenzijom analiziramo gensku predispoziciju za nastanak arterijske hipertenzije određivanjem mutacijskoga spektra nekoliko ključnih gena. Kao što se može razabrati istraživanja kojim smo došli do povijesnoga rezultata – otkrića uzročnika endemske (Balkanske) nefropatije pratio je niz drugih projekata pa se tako može reći kako je endemska nefropatija u Hrvatskoj otvorila mnoga vrata nefrologije, ali i neke teme povrh nefrologije.

Simpozij je posvećen dvojici velikana istraživanja endemske (Balkanske) nefropatije – profesorima Milenku Iviću i Milovanu Radoniću. Profesor Ivić je prije 50-ak godina prvi povezao vučju stopu s bubrežnom bolesti i karcinomima, a prvi je posumnjao da je kontaminiran kruh put unosa fitotoksina u ljudski organizam. Na žalost, njegovo pronicavo opažanje i sjajna ideja desetljećima su bili zanemareni do trenutke kada je sklop sretno-nesretnih okolnosti nama omogućio da dokažemo kako je bio u pravu. Profesor Milovan Radonić, doajen hrvatske nefrologije, jedan je od prvih pionira istraživanja endemske nefropatije. Njegova je pažnja naročito bila usmjerena na ranu dijagnostiku endemske (Balkanske) nefropatije. Svima nama koji smo imali sreću poznavati ga usadio je ljubav prema pozivu, ali i osjećaj odgovornosti prema narodu koji nas je školovao i koji nam je omogućio da danas budemo ovdje gdje jesmo. Obojci iskazujem veliku zahvalnost i poštovanje kao i svim kolegicama i kolegama koji su tijekom proteklih desetljeća sudjelovali u istraživanjima u Hrvatskoj –onima koji su ranijim istraživanjima nama utrljali put i onima koji su sudjelovanjem u projektima zadnjih 15-ak godina svojim znanjem, predanošću, marljivošću i htijenjem prodonijeli ukupnom uspjehu.

prof. dr. sc. Bojan Jelaković

PRELIMINARNI PROGRAM

Petak, 4. svibnja 2018.
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Krug je zatvoren – od endemske do aristolohične i natrag

09:30-09:45 pozdravna riječ akademik Zvonko Kusić, akademik Marko Pećina, prof. dr. sc. Bojan Jelaković

Predsjedavajući: Živka Dika, Ninoslav Leko, Bojan Jelaković

09:45 -10:15 Gordana Boršo, Nada Čikeš, Dubravka Čvorišćec, Ana Stavljenić Rukavina, Stjepan Čeović, Marko Šarić
Osvrt na istraživanja prije par desetljeća

10:15-10:30 Ninoslav Leko (Opća bolnica Slavonski Brod)
Kratak pogled na zbivanja u Slavonskom Brodu

10:30-10:50 Jean-Louis Vanherweghem (Hôpital Erasme, Bruxelles)
History of the discovery of aristolochic acid nephropathy (AAN)

10:50-11:10 Joelle Nortiere (Université Libre de Bruxelles)
What did we learn from experimental models of AAN ?

11:10-11:30 Neda Slade (Institut Ruđer Bošković)
p53 i nefropatija aristolohične kiselije

11:30-11:50 Jovan Nikolić (Klinički centar Srbija)
Sporadična endemska nefropatija

11:50-12:15 Bojan Jelaković (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb)
Kako smo zatvorili krug

12:15-13:15 stanka za osvježenje, razgledavanje izložbe i postera

Istraživanja koja su pratila otkriće uzroka endemske nefropatije

Predsjedavajući: Branko Brdar, Gordana Boršo, Bojan Jelaković

- 13:15-13:30 Nikolina Bašić Jukić
Transplantacija bubrega i nefropatija aristolohične kiseline – rezultati iz Hrvatske
- disertacije*
- 13:30-13:45 Živka Dika
(mentor Bojan Jelaković; suradnja Joelle Nortiere, Université Libre de Bruxelles)
TGF beta, LAP i metabolomika u dijagnostici nefropatije aristolohične kiseline
- 13:45-14:00 Jelena Kos
(mentor Bojan Jelaković; suradnja Joseph V. Bonventre, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School)
Biljezi oštećenja proksimalnog tubula (KIM-1, NAG) i upale (IL-18) kao prognostički čimbenici nefropatije aristolohične kiseline i kronične bubrežne bolesti
- 14:00-14:15 Mirjana Fuček
(mentori Dunja Rogić, Bojan Jelaković)
Procjena bubrežne funkcije korištenjem raznih formula u nefropatiji aristolohične kiseline
- 14:15-14:30 Ante Cvitković
(mentori Bojan Jelaković, Zdenko Sonicki, suradnja s Karen Edwards, University of California)
Međudjelovanje dijagnostičkih biljega nefropatije aristolohične kiseline
- 14:30-14:45 Dinko Škegro
(mentor Mirjana Sabljar Matovinović)
Korelacija između kliničkih pokazatelja i ultrazvučnih nalaza u populaciji endemskog područja
- 14:45-15:00 stanka za kratko osvježenje
- 15:00-15:15 Sandra Karanović
(mentori Bojan Jelaković, Fran Borovečki, suradnja s Jiri Zavadil, IARC Lyon i New York University
i Arthur P. Grollman State University of New York at Stony Brook)
Molekularno profiliranje karcinoma prijelaznog epitela bolesnika s nefropatijom aristolohične kiseline
- 15:15-15:30 Ivana Vuković Brinar
(mentor Bojan Jelaković, suradnja s Karen Edwards, University of California)
Drugi „prirodni pokus“ - potvrda kako će endemska nefropatija isčeznuti
- 15:30-15:45 Ivan Pećin
(mentor Bojan Jelaković)
ACE gen polimorfizam i NAG u nefropatiji aristolohične kiseline
- 15:45-16:00 Vedran Premužić
(mentor Bojan Jelaković, suradnja s Miklos Illyes, Budimpešta)
Krutost velikih arterija i kardiovaskularna smrtnost u nefropatiji aristolohične kiseline
- 16:00-16:15 Vanja Ivković
(mentor Bojan Jelaković)
Adiponektin i arterijski tlak u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom
- 16:15-16:30 Livija Šimičević
(mentori Bojan Jelaković, Jasna Lovrić, u suradnji sa Stevom Juliusom Ann Arbor University)
Učestalost polimorfizama gena *AGT*, *ADRB1*, *UMOD*, *AGTR1*, *ACE* i *ADIPOQ* u osoba s predhipertenzijom
- 16:30-16:45 Josipa Josipović
(mentor Bojan Jelaković, u suradnji sa Stevom Juliusom Ann Arbor University)
Uromodulin i arterijski tlak u predhipertoničara i neliječenih hipertoničara
- 16:45-17:00 Ana Jelaković
(mentor Mario Laganović, u suradnji s Paolo Palatini University of Padova i sa Stevom Juliusom Ann Arbor University)
Glomerularna hiperfiltracija kao rani rizični čimbenik u predhipertenziji

Subota, 5. svibnja 2018.
Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“ Slavonski Brod

Znanstveno-stručni sastanak

10:00-10:15 registracija sudionika

10:15-10:30 pozdravna riječ

Predsjedavajući: Ninoslav Leko, Ante Cvitković, Bojan Jelaković

10:30-10:40 Ninoslav Leko

Endemska (Balkanska) nefropatija u Slavonskom Brodu – povijest stara 60 godina

10:40-10:50 Želimir Stipančić

Endemska (Balkanska) nefropatija u Bosanskoj posavini

10:50-11:00 Josip Samardžić

Razlike u osobitostima bolesnika s karcinomima urotela između dva endemska žarišta

11:00-11:10 Ivana Vuković Brinar

Imigranti i rizik za endemsku (Balkansku) nefropatiju

11:10-11:20 Sandra Karanović

Endemska (Balkanska) nefropatija i karcinomi bubrega

11:20-11:30 Vanja Ivković

Prirodna medicina i endemska (Balkanska) nefropatija

11:30-11:40 Vedran Premužić

Endemska (Balkanska) nefropatija i sporije vaskularno starenje

11:40-11:50 Nikolina Bašić Jukić

Transplantacija bubrega i nefropatija aristolohične kiseline

11:50-12:10 Branko Brdar

Mehanizmi nefrotoksičnosti i karcinogenosti aristolohične kiseline

12:10-12:30 Bojan Jelaković

Kako smo došli dovdje i kako ćemo dalje

12:30-13:00 Rasprava

13:00-14:00 stanka za osvježenje, razgledavanje postera

14:00-18:30 Obilazak endemskih sela