UNIWERSYTET MEDYCZNY

W BIAŁYMSTOKU

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

ODDZIAŁ MEDYCYNY LABORATORYJNEJ

KARINA LIPARTOWSKA-KLIMUK

**IZOFORMY TRANSFERYNY**

**W CHOROBACH TRZUSTKI**

*Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych*

**Promotor: dr hab. n. med. Bogdan Cylwik**

Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatrycznej

Kierownik: dr hab. n. med. Bogdan Cylwik

**Białystok 2017**

1. **Streszczenie**

Celem pracy było określenie zmian stężenia izoform transferyny w surowicy krwi w przebiegu chorób trzustki oraz ocena przydatności tych oznaczeń w diagnostyce podstawowej i różnicowej schorzeń tego narządu. W chorobach trzustki, zwłaszcza tych o podłożu zapalnym może dochodzić do zmian stężenia białek ostrej fazy, jak i przesunięć w profilu ich izoform.

Grupę badaną stanowiło 113 pacjentów (23 kobiet i 90 mężczyzn) w wieku od 25 do 75 lat z chorobami trzustki. Z grupy badanej wydzielono 3 podgrupy: 38 chorych z ostrym zapaleniem trzustki (OZT), 32 z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) i 43 paacjentów z pierwotnym rakiem trzustki (NW). Chorzy z OZT i PZT zostali podzieleni na tych z zapaleniami o etiologii alkoholowej i pochodzenia kamiczego. Z grupy pacjentów z pierwotnym rakiem trzustki wyodrębniono 5 podgrup w zależności od umiejscowienia guza i 8 podgrup z uwagi na stopień zaawansowania klinicznego nowotworu (klasyfikacja TNM). Grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych. Stężenie izoform transferyny oznaczano metodą elektroforezy kapilarnej.

Wykazano istotne zmniejszenie całkowitego stężenia transferyny, wzrost stężenia izoformy disjalo-Tf i znamienne obniżenie stężenia frakcji pentasjalo-Tf w OZT i PZT w porównaniu do wartości w grupie kontrolnej. Stężenie disjalo-Tf było wyższe w OZT i PZT o etiologii alkoholowej niż w zapaleniach pochodzenia kamiczego, natomiast transferyna i frakcja pentasjalo-Tf nie różnicowała etiologii tych zapaleń. Moc diagnostyczna disjalo-Tf jako wskaźnika ostrego alkoholowego zapalenia trzustki była dobra (AUC=0,874). Stężenie tetrasjalo-Tf było wyższe w OZT i PZT pochodzenia kamiczego i niższe w OZT i PZT o etiologii alkoholowej w porównaniu do osób zdrowych oraz było wyższe w zapaleniach pochodzenia kamiczego niż alkoholowego. W pierwotnym raku trzustki stężenie tetrasjalo-Tf było istotnie zwiększone, a pentasjalo-Tf znacząco zmniejszone w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenia poszczególnych izoform transferyny nie wykazywały związku z lokalizacją nowotworu w obrębie trzustki i stopniem klinicznego zaawansowania, poza trisjalo-Tf, której stężenie było obniżone u chorych z przerzutami do odległych węzłów chłonnych. Moc diagnostyczna oznaczania transferyny w OZT była dobra, a w PZT - niedostateczna, disjalo-Tf w OZT była dobra, a w PZT - bardzo dobra, tetrasjalo-Tf w NW i pentasjalo-Tf w OZT, PZT i NW była dostateczna.

Uzyskane wyniki wskazują, iż w chorobach trzustki dochodzi do zmian w profilu izoform transferyny. W zapaleniach trzustki zmiany te polegają na zwiększeniu zawartości izoform ubogosjalowanych, a w pierwotnym raku trzustki dochodzi do nadmiernej sjalilacji transferyny. Przesunięcia w obrazie izoform transferyny można wykorzystać do celów diagnostycznych. Spośród wszystkich izoform transferyny największą przydatność w diagnostyce i różnicowaniu chorób trzustki wykazuje frakcja disjalo-Tf.

1. **Summary**

The aim of the study was to determine the changes in serum concentrations of transferrin isoforms in pancreatic diseases and to evaluate the usefulness of these measurments in basic and differential diagnosis of the diseases of this organ. Pancreatic diseases, especially those with inflammatory etiology can cause alterations in the concentration of acute phase proteins as well as shifts in the profile of their isoforms.

The study group consisted of 113 patients (23 women and 90 men) aged 25 to 75 years with pancreatic diseases. There were isolated three subgroups from the study group: 38 patients with acute pancreatitis (AP), 32 with chronic pancreatitis (CP) and 43 patients with primary pancreatic cancer (PPC). Patients with acute and chronic pancreatitis were divided into those with inflammation caused by alcohol and gallstones. Of the patients with primary pancreatic cancer, 5 subgroups were identified according to the location of the tumor and 8 subgroups due to the severity of cancer (TNM classification). The control group consisted of 30 healthy subjects. The concentration of transferrin isoforms was measured by capillary electrophoresis.

It has been shown a significant decrease in the total transferrin concentration, increase in disialo-Tf concentration and significant decrease of pentasialo-Tf level in AP and CP compared to values obtained in the control group. The concentration of disialo-Tf was higher in AC and CP with alcohol etiology than those caused by gallstones, while the total transferrin and pentasialo-Tf levels did not differentiate the etiology of these inflammations. The diagnostic power of disialo-Tf as an indicator of acute alcoholic pancreatitis was good (AUC=0.874). The tetrasialo-Tf level was higher in AP and CP with gallstones etiology and lower in AP and CP caused by alcohol compared to the healthy subjects and was higher in pancreatitis caused by gallstones than those with alcohol etiology. In patients with primary pancreatic cancer the concentration of tetrasialo-Tf was significantly increased and pentasialo-Tf decreased in comparison to the control group. There were no differences in transferrin isoforms concentrations according to the location of pancreatic tumor and the severity of cancer, except for trisialo-Tf whose level was lower in patients with metastases to distant lymph nodes. The diagnostic power of transferrin was good in AP and insufficient in CP, disialo-Tf was good in AP and very good in CP, tetrasialo-Tf was sufficient in PPC and pentasialo-Tf was also sufficient in AP, CP and PPC.

The obtained results indicate that there are alterations in the profile of transferrin isoforms in pancreatic diseases. In pancreatitis, these changes consist in increasing the content of poorly sialylated isoforms, and in PPC, excessive transferrin sialylation occurs. Shifts in pattern of transferrin isoforms can be used for diagnostic purposes. Among the transferrin isoforms, disialo-Tf fraction has the greatest usefulness in the diagnosis and differentiation of pancreatic diseases.