

RAPORT ȘTIINTIFIC ȘI TEHNIC
Etapa II, 2013

***Proteomica și metabolomica în diagnosticul și scorificarea calcificărilor vasculare
din boala renală cronică (RENART)***
Contract 93/2012

Cuprins:

I.	Rezumatul etapei
II.	Raport privind înrolarea pacienților și colectarea datelor
III.	Raport privind popularea bazei de date
IV.	Raport privind elaborarea modelului matematic RENART
V.	Rezultatele etapei II
VI.	Diseminarea rezultatelor proiectului
VII.	Bibliografie

Capitolul I. Rezumatul etapei

Obiectivul general al proiectului RENART este de a dezvolta o funcție de scor (asistată de calculator) pentru calcificările vasculare utilizând o abordare compozită a biomarkerilor la pacienții cu boala renală cronică. **Obiectivele principale ale acestei etape** au fost selectarea și înrolarea pacienților cu boală renală cronică, conform metodologiei de lucru stabilite și elaborate în cadrul primei etape.

Pentru pacienții înrolați, au fost efectuate investigațiile în conformitate cu protocolul de studiu și cu metodologiile de cercetare detaliate în faza anterioară. Pe baza investigațiilor realizate, au fost obținute datele necesare în prelucrarea matematică. Datele colectate au fost încărcate și stocate în baza de date a proiectului.

După prelucrarea datelor și analiza statistică a datelor înregistrate, s-a inițiat elaborarea modelului matematic de evaluare a calcificărilor calcificări vasculare.

Capitolul II. Raport privind înrolarea pacienților și colectarea datelor

Pacienții au fost selectați din cazuistica curentă a Centrului de Medicină Internă și Nefrologie din Institutul Clinic Fundeni, în cadrul unei vizite de screening considerată drept vizită preliminară. Înrolarea s-a realizat conform criteriilor de includere și excludere detaliate în protocolul stabilit în etapa anterioară; fiecare subiect a semnat consimțământul informat înainte de inițierea activităților din studiu. La recrutare, fiecare subiect a primit un număr unic de identificare, în ordinea înrolării în studiu.

Au fost determinați markeri din ser/plasma: IL-6, TNF α , OPG-Osteoprotegerin, OC-Osteocalcin, OPN-Osteopontin, IL-1 β , PTH, FGF-23 prin tehnologia xMAP (Luminex 200™). Au fost luate în studiu probe de la pacienții cu insuficiență renală cronică (stadiile 2-4) și de la voluntari sănătoși (voluntari sănătoși, cu valori biochimice și hematologice normale și fără antecedente de boli renale și inflamatorii).

Analiza vitezei unde pulsului a fost efectuată fiecărui pacient inclus în studiu, iar rapoartele prezintă datele pacientului și rezultatele studiului. Parametrii clinici obținuți sunt: presiunea aortică sistolică, diastolică și medie, indexul de augmentație aortică (AIx), alura ventriculară.

S-a efectuat ecocardiografie cu evaluare completă convențională și prin tehnici moderne de tip Tissue Doppler Imaging (TDI) și Speckle Tracking Imaging (STI). O atenție deosebită s-a acordat evaluării prezentei calcificărilor valvulare. Ultrasonografia Doppler de artere carotide a urmărit măsurarea grosimii intima-medie (IMT), gradarea plăcilor de aterom și a eventualelor stenoze carotidiene

..... detalii în RST *in extenso*

Capitolul III. Raport privind popularea bazei de date

Colectarea datelor și înregistrarea acestora în baza de date a proiectului este accesibilă din site-ul web, dar funcțiile menu-ului pentru acestea se vor debloca numai după autentificare. URL : <http://renart.ite.ro>
Câteva exemple de ecrane specifice site-ului RENART care ajută la colectarea datelor de fiecare partener sunt descrise mai jos.

..... detalii în RST *in extenso*

Capitolul IV. Raport privind elaborarea modelului matematic RENART

Cerintele de date și științifice ale modelului matematic RENART

Baza de date RENART implicată în condensarea și procesarea unui volum mare de date astfel încât să se poată interpreta corect valorile obținute și să se permită comparațiile. Utilizarea unor teste statistice specifice permite determinarea semnificației (diferenței) statistice, astfel încât estimatorii să poată fi aplicați la populația generală. Baza de date RENART furnizează informații privind corelarea sau relaționarea între date colectate de partenerii proiectului. Baza de date și este prezentată în figura de mai jos. Ea este structurată în 27 tabele create cu nume sugestive: pacienți, medici, vizite, etc

..... detalii în RST *in extenso*

Capitolul V. Rezultatele etapei II

Rezultatele obținute în această etapă a proiectului, sunt în concordanță cu planul de realizare al proiectului și cu lista de activități corespunzătoare etapei curente:

- selecția și înrolarea pacienților;
- efectuarea determinărilor de biomarkeri plasmatici;
- efectuarea evaluării vitezei unde pulsului;
- efectuarea evaluării ecografice vasculare și valvulare;
- colectarea datelor obținute în urma evaluării pacienților înrolați în studiu;

- popularea bazei de date;
- procesarea și analiza statistică a datelor colectate; stabilirea de corelații între biomarkerii plasmatici, viteza unde pulsului și evaluarea ecografică a arterelor;
- definirea cerințelor științifice ale modelului matematic și algoritmi folosiți în realizarea funcției de scoring;
- dezvoltarea modelului de date RENART;
- achiziționarea suportului logistic și informatic necesar realizării proiectului;
- deplasări la congrese și manifestări științifice internaționale în vederea documentării pe tema proiectului.

Pe baza protocolului de studiu stabilit în etapa anterioară a proiectului, au fost selectați pacienți pentru fiecare din obiectivele propuse și colectarea datelor clinice și biologice conform CRF-urilor realizate.

Capitolul VI. Diseminarea rezultatelor proiectului

Membrii echipei de cercetare au participat activ la numeroase manifestări științifice, ocazii cu care au fost diseminate activitățile specifice și rezultatele obținute în activitatea de cercetare.

Un eveniment important a fost cel de-al IX-lea congres național de Nefrologie, Dializa, Transplant și Access Vascular (18-20 aprilie 2013, București), echipa din cadrul Centrului de Medicină Internă și Nefrologie Fundeni (Coordonatorul) fiind implicată activ în organizare. Astfel, un loc important l-a ocupat atelierul de lucru intitulat ***Evaluarea vasculară la pacienții cu boala renală cronică***, organizat de echipa Coordonației și a Partenerului 2, în cadrul căruia s-au prezentat elemente teoretice privind evaluarea rigidității arteriale prin metoda vitezei unde pulsului (dr. M. Ecobici) și prin evaluarea ultrasonografică (dr. M. Rosca), urmate de o sesiune practică, în care participanții au putut vizualiza direct modalitatea de lucru și informațiile obținute prin aceste metode de evaluare vasculară. Tot în cadrul acestui congres, dna. Prof. Dr. C. Gînghină a susținut o conferință cu titlul ***Cardio-pneumo-renal syndrome***, accentuând legăturile fiziopatologice dintre rinichi și sistemul cardio-vascular.

Rezultatele proiectului RENART au fost prezentate și în cadrul celui de-al VIII-lea Congres Național de Nefrologie, desfășurat la Sibiu în perioada 24-26 octombrie 2013. Astfel, dl. Prof. Dr. M. Voiculescu a prezentat lucrarea ***Particularitățile tratamentului insuficienței cardiace la bolnavul renal cronic***. De asemenea, a fost susținută lucrarea ***Evaluarea calcificărilor vasculare la pacienții cu boala renală cronică – proiectul RENART*** (D. Zilisteanu, E. Rusu, M. Voiculescu).

De asemenea, rezultatele cercetării au fost popularizate în cadrul manifestării „Zilele Institutului Clinic Fundeni” desfășurate în perioada 29-31 octombrie 2013. Au fost prezentate lucrările orale ***Semnificația prognostică a calcificărilor cardiovasculare la pacienții cu boala renală cronică – rezultate preliminare din proiectul RENART*** (D. Zilisteanu, E. Rusu, M. Ecobici, T. Atășie, A. Cîrciumaru, F. Carstea, C. Achim, M. Rosca, C. Tanase, C. Gînghină, M. Voiculescu), ***Corelații între FGF-23, osteoprotegerină, osteopontină și calcificările vasculare în boala renală cronică – rezultate ale proiectului RENART*** (E. Rusu, D. Zilisteanu, C. Tanase, M. Rosca, S. Mihai, T. Atășie, F. Carstea, A. Cîrciumaru, C. Achim, C. Gînghină, M. Voiculescu), ***Importanța monitorizării cardiovasculare la pacienții în dializă peritoneală*** (A. Andronesi, C. Achim, M. Păler, D. Zilisteanu, E. Rusu, G. Ismail, R. Bobeica, V. Marcu, M. Voiculescu).

Lucrarea prezentata la cel de-al 20-lea Congres National de Medicina de Laborator – SRML 2013 (10-12 octombrie 2013) intitulata ***Insuficienta renala cronica – noi perspective proteomice*** (S. Mihai, E. Rusu, M. Voiculescu, I.D. Popescu, E. Codrici, C. Mambet, A.I. Nita, N. Constantin, R. Albuiescu, C. Tanase) a primit *Premiul Prof. Dr. Constantin Voiculescu 2013* pentru cea mai bună lucrare de cercetare stiintifica in domeniul medicinei de laborator, acordat de Societatea Romana de Medicina de Laborator. De asemenea, un interes deosebit l-a starnit lucrarea ***Boala cronică de rinichi – abordări proteomice în diagnosticul precoce*** (S. Mihai, E. Codrici, I. D. Popescu, R. Albuiescu, E. Rusu, M. Voiculescu, C. Tanase) prezentata la cel de-al 43-lea Congres National de Imunologie, Bucuresti (28-30 noiembrie 2013).

Dna. dr. Monica Rosca a sustinut la Congresul European de Cardiologie, Amsterdam 2013, o lucrare poster, care evidentiaza rolul evaluarii prin tehnici speciale ecocardiografice a mecanicii ventriculare, tehnici utilizate si in evaluarea pacientilor din cadrul proiectului RENART (Rosca M, Popescu BA, Gurzun M, Calin A, Beladan CC, Enache R, Avram A, Ginghina C. ***Impaired LV mechanics in patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for sudden death***. European Heart Journal 2013;34:540).

Bibliografie:

- [1] David Bowers, Medical Statistics from Scratch An Introduction for Health Professionals, Second Edition, School of Medicine, University of Leeds, UK, 2008 www.medicalBiostatistics.com
- [2] A. Indrayan, Medical Biostatistics, Third Edition, Chapman & Hall/CRC Press, 2012
- [3] Best practices for Project Coordinators for the FP7 SSH project websites' development and maintenance, EC, Research, Socio-Economic Sciences and Economics, 2010
- [4] www.asp.net/web-pages
- [5] <http://docs.joomla.org>
- [6] <http://wordpress.org/>
- [7] [ACS 2008] American Cancer Society. 2008. American Cancer Society: Information and Resources. Available from URL: <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>
- [8] [ALA 2008] American Lung Association. 2008. Available from URL: <http://www.lungusa.org/>
- [9] Bussler C. Metadata in workflow management systems. In: Coyne B, Colucci J, Musick R, Miller C, Jones M, Kobler B (eds). Proceedings of the 2nd IEEE Metadata Conference. Silver Spring, Md.: IEEE, 1997.
- [10] Lee J, Gruninger M, Jin Y, et al. The process interchange format and framework. Knowledge Eng Rev. 1998;13(1):91–120.
- [11] Baldonado M, Chang K, Gravano L, Paepcke A. Stanford Digital Library Metadata architecture. In: Stanford Digital Library Project.
- [12] Guha RV, Bray T. Meta Content Framework Using XML. 1997. Available at: <http://www.w3.org/TR/NOTE-MCFXML>. Accessed May 15, 1998.
- [13] Middleton, B, Shwe M, Heckerman D, et al. Probabilistic diagnosis using a reformulation of the INTERNIST-1/QMR knowledge base, part II: evaluation of diagnostic performance. Methods Inf Med. 1991;30:256–67.
- [14] Heckerman DE, Nathwani BN. Toward Normative Expert Systems, part II: probability-based representations for efficient knowledge acquisition and inference. Methods Inf Med. 1992;31:106–16.

- [15] Miller RA, Masarie FEJ. The demise of the “Greek Oracle” model for medical diagnostic systems. *Methods Inf Med*.1990;29:1–2.
- [16] Voit E. O. and Ferreira A. E. , *Computational Analysis of Biochemical Systems*, Cambridge University Press, Cambridge, 2000
- [17] Marias K., Multi-level analysis and information extraction considerations for validating 4D models of human function, 2nd International Advanced research Workshop on Silico Oncology, Kolympari, Chania, Greece, 2006

Director de proiect,

Prof. Dr. Mihai Voiculescu

