

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Katarzyny Pęczek

pt.: „Wpływ steroidoterapii na stężenie sirtuiny-1 w osoczu u chorych na glomerulopatie pierwotne”

Przewlekła choroba nerek (PChN) została zaliczona w poczet chorób cywilizacyjnych, ponieważ zdecydowanie pogarsza rokowanie co do długości życia u pacjenta z takim rozpoznaniem. Ryzyko wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych w tej populacji wielokrotnie wzrasta, zwiększa się również częstość hospitalizacji z powodów różnorodnych powikłań, co generuje olbrzymie koszty dla służby zdrowia i całego społeczeństwa. Wśród najważniejszych powikłań PChN należy wymienić zaburzenia gospodarki mineralnej i kostnej, zaburzenia metabolizmu lipidów, przyspieszoną miażdżycę, niedokrwistość oraz amyloidozę wtórną. Ogólnoustrojowy charakter zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej został podkreślony w definicji sformułowanej przez międzynarodową grupę nefrologów nazwaną KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), która określa je jako zaburzenia gospodarki mineralnej i kostnej występujące u chorych z przewlekłymi chorobami nerek (CKD-MBD – chronic kidney disease – mineral and bone disorders) obejmujące: nieprawidłowości przemiany wapniowej, fosforanowej, PTH i witaminy D, nieprawidłowości obrotu kostnego, mineralizacji, objętości, wzrostu liniowego i wytrzymałości kości oraz zwapnienia naczyń krwionośnych lub innych tkanek miękkich. Konsekwencje zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w PChN były przedmiotem licznych badań. Wykazano, że zaburzenia te, a zwłaszcza hiperfosfatemia, są czynnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności ogólnej i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ogniwem patogenetycznym łączącym hiperfosfatemię ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych leczonych nerkozastępczo jest kalcyfikacja tętnic, zarówno wieńcowych, jak i obwodowych oraz zastawek serca obserwowana nawet w bardzo młodym wieku. Wykazano, że częstość występowania zwapnień w tętnicach wieńcowych u chorych hemodializowanych jest 5-krotnie większa niż w populacji ogólnej. W niektórych badaniach stwierdzono, iż

istnieje istotny związek pomiędzy zwiększoną podażą wapnia w diecie a nasileniem zwapnień w tętnicach.

Biorąc pod uwagę fakt, iż rozpowszechnienie PChN zarówno w Polsce, jak i na całym świecie jest zaskakująco duże oraz dane świadczące niezbitcie, iż o śmiertelności, a także o postępującej niepełnosprawności pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN stanowią w decydującej mierze zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i towarzyszący im proces zapalny, należy wyrazić wielkie uznanie za podjęcie próby poszukiwania wskaźnika reakcji organizmu na zapalenie oraz odpowiedzi organizmu na leczenie przeciwzapalne. Doktorantka wychodzi z założenia, iż pomiędzy zmianami stężenia sirtuiny-1 (SIRT-1), a wskaźnikami metabolizmu kostnego, takimi jak FGF-23 oraz sklerostyna występują zależności patogenetyczne. Warto nadmienić, iż sirtuinę wyizolowano po raz pierwszy z drożdży w 1984 r. nazwano sir2 (ang. *silent mating-type information regulation 2*). Badania nad sirtuinami są na niwie nauki nowatorskie, rozpoczęły się dopiero w latach 90-tych. Dowiedziono m.in., że mają one zdolność wyciszania określonych genów, tzw. genów starzenia i aktywowania genów długowieczności.

Przedstawiona do recenzji praca lek. Katarzyny Pęczek liczy 80 stron. Ma typowy układ dla tego rodzaju prac i zawiera: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki badań, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie i słowa kluczowe zarówno w języku polskim, jak i angielskim.

Na 18 stronicach wstępu lek. Katarzyna Pęczek przedstawia definicję i krótką charakterystykę PChN. Następnie autorka przedstawia w przejrzysty skrótowy sposób patogenezę zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w PChN, omawia wpływ procesu zapalnego na rozwój powikłań w PChN, przyczyny prowadzące do PChN w szczególności kłębuszkowe zapalenia nerek, próbuje zróżnicować kliniczny przebieg kłębuszkowych zapaleń przebiegających jako zespół nerczycowy albo nefrytyczny, wymienia schematy leczenia ze szczególnym uwzględnieniem steroidoterapii. Następnie doktorantka omawia

wskaźniki stanu zapalnego. Podkreśla, iż zmniejszenie stężenia SIRT-1 w surowicy jest ściśle związane z licznymi chorobami zapalnymi a farmakologiczna aktywacja SIRT-1 mogłaby stanowić nowy sposób wykorzystywany w leczeniu tychże chorób.

Wstęp jest niezwykle interesującą częścią rozprawy, napisany zrozumiałym, bardzo poprawnym językiem. Dodatkowo ilustrowany jest 1 estetyczną, przejrzystą ryciną podnoszącą walor dydaktyczny rozprawy. Zważywszy na ogromny zakres wiedzy, z którą lek. **Katarzyna Pęczek** postanowiła zmierzyć się w przygotowanej rozprawie doktorskiej, należy pogratulować zwięzłego, przejrzystego przedstawienia poszczególnych zagadnień we wstępie.

Nieliczne drobne uwagi, które przedstawiam z obowiązku recenzenta nie umniejszają wartości dzieła, mają jedynie za cel pomóc w przygotowywaniu pracy do publikacji:

str. 9 – w zwrocie: „u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których zaburzenia elektrolitowe, hiperkalcemia i hiperfosfatemia, stanowią niezależny czynnik ryzyka zgonu, zwiększone stężenie CRP może wynikać również m.in. z (mikro)zapalenia związanego z mocznicą i przewlekłą dializoterapią [13]” – warto uściślić, co rzeczywiście stanowi udowodniony czynnik ryzyka zgonu u pacjentów z PChN. Czynniki te nie są wymienione w cytowanej pozycji piśmiennictwa. Myślę, że niefortunne sformułowanie zdania, dość długiego, przyczyna się do tego nieporozumienia;

str. 21 – drobny błąd literowy: w uszkodzenie nerek, zamiast w uszkodzeniu;

Następny rozdział zawiera założenia i cele pracy, które lek. **Katarzyna Pęczek** zamierza realizować. Doktorantka stawia przed sobą dwa główne cele, mianowicie ocenę wpływu pulsowych dawek glikokortykosteroidów na stężenie SIRT-1 w osoczu oraz ocenę zależności pomiędzy zmianami stężenia SIRT-1 w osoczu pod wpływem podawania glikokortykosteroidów a zachodzącymi w tym samym czasie zmianami wskaźników uszkodzenia kłębuszka nerkowego - wydalania białka całkowitego i albuminy z moczem, wskaźnika reakcji zapalnej - stężenia IL-6 w osoczu, wskaźników zaburzeń mineralnych i

kostnych – wapnia całkowitego, fosforu, parathormonu, FGF-23 i sklerostyny w osoczu. Należy w tym miejscu wyrazić uznanie za postawienie sobie ambitnych szczegółowych celów rozprawy.

W kolejnym 3 rozdziale doktorantka podaje zasady kwalifikacji i kryteria wykluczenia z badania, ocenia statystycznie siłę mocy badania, na podstawie której ustala docelową liczebność badanej grupy, przedstawia algorytm badania na rycinie, podaje metody laboratoryjne zaplanowanych oznaczeń oraz metody statystyczne. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Jako klinicysta pragnę dodać, iż zebranie grupy 40 pacjentów z potwierdzonym biopsyjnie kłębuszkowym zapaleniem nerek zakwalifikowanych do leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów jest osiągnięciem wymagającym dużego zaangażowania.

Uzyskane przez doktorantkę wyniki zostały przedstawione w rozdziale 4, w 13 przejrzystych tabelach, dodatkowo zilustrowane na 14 estetycznych rycinach. Ostatnie tabele, mianowicie 12 i 13 zawierają wyniki analizy regresji wieloczynnikowej. Za zmienną zależną przyjęto wyjściowe stężenie sirtuiny 1 – ten model został przedstawiony w tabeli 13, natomiast w drugim modelu za zmienną zależną przyjęto zmianę średniego stężenia sirtuiny 1 pomiędzy oznaczeniem wyjściowym oraz w dniu 30 – tabela 12. Korekty wymaga tytuł tabeli 12. Drobnym błędem edytorskim w niczym nie umniejsza wagi przedstawianych wyników.

Można by się zastanowić, czy różnice histopatologiczne kłębuszkowych zapaleń nerek nie wpływają na wyniki analizy. Czy w poszczególnych typach KZN rysowały się tendencje do różnic w stężeniach sirtuiny? W mojej opinii warto byłoby przyrzeć się podczas kontynuowania tych niezmiernie interesujących badań, w jakim stopniu zajęty był śródmiąższ w biopsji nerki.

Na kolejnych 8 stronach doktorantka omawia uzyskane wyniki porównując z danymi z aktualnego piśmiennictwa. Zwraca uwagę umiejętność krytycznego odniesienia się do uzyskanych wyników. Dyskusja przeprowadzona jest w interesujący sposób, język

początkującego badacza wskazuje, że napisana została samodzielnie, z pełnym zrozumieniem zagadnienia. Drobną uwagę dotyczy cytowanej w tekście pozycji 68 piśmiennictwa: „Działanie przeciwzapalne oraz nerkoochronne sirtuin 1 przebadali również u ludzi Huang i wsp. [68]” – pozycja ta dotyczy w moim rozumieniu eksperymentalnego badania przeprowadzonego na szczurach.

Poprawna analiza statystyczna wyników przeprowadzonych badań pozwoliła na postawienie dwóch unikatowych wniosków:

1. Stężenie SIRT-1 w osoczu u pacjentów z glomerulopatiami pierwotnymi zwiększa się istotnie w czasie stosowania glikokortykosteroidoterapii w dużych pulsowych dawkach.
2. Poprzez wpływ na zmiany stężenia sklerostyny, SIRT-1 może pośredniczyć we wpływie steroidów na regulację gospodarki mineralnej i kostnej w przewlekłej chorobie nerek.

Praca zakończona jest przejrzystym, wyczerpującym streszczeniem w języku polskim oraz w języku angielskim.

Piśmiennictwo zawiera 71 pozycji, głównie angielskojęzycznych, z czego jedna trzecia pochodzi z ostatnich czterech-pięciu lat, co jest niewątpliwą zaletą pracy.

Należy w tym miejscu podkreślić, że praca przedstawiona mi do recenzji, poza nielicznymi przedstawionymi powyżej drobnymi uwagami edytorskimi, praktycznie nie zawiera błędów stylistycznych. Świadczy to o dużej staranności i dokładności autorki.

Publikacja uzyskanych, niezwykle interesujących wyników w renomowanym czasopiśmie posiadającym wskaźnik oddziaływania IF pozwoliłaby na spełnienie warunku niezbędnego z formalnego punktu widzenia do wyróżnienia rozprawy, na co w mojej ocenie w pełni zasługuje. Jeszcze raz pragnę podkreślić znaczenie podjęcia się przez autorkę nowatorskiego i niezwykle istotnego tematu badania, przedstawienie uzyskanych wyników badań w przejrzysty, estetyczny sposób, rzetelne zaplanowanie i przeprowadzenie badań

pozwalających na wyciągnięcie unikatowych wniosków. Pozostaje jedynie życzyć kontynuacji badań, których wyniki mogą mieć przełomowe znaczenie dla pacjentów chorujących na PChN.

Przedstawiona mi do oceny praca na stopień doktora nauk medycznych lekarz pani **Katarzyny Pęczek** spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z póź. zm.).

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz **Katarzyny Pęczek** do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Gdańsk, 27 stycznia 2021r.

Ewa Król

Ewa Król

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny