



UNIwersYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

dr hab. n. med. Magdalena Krajewska-Włodarczyk, prof. UWM
Klinika Reumatologii
Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Olsztyn, 25.10.2024 r.

**Recenzja rozprawy na stopień
doktora nauk medycznych
lek. Pauliny Adamieckiej**

**"Stężenie osteoprotegeryny i liganda receptorowego aktywatora
czynnika jądrowego κ B w surowicy oraz wskaźniki gospodarki
mineralnej u dzieci"**

Wiek dziecięcy i młodzieńczy stanowią szczególny okres w budowaniu prawidłowego kośćca. Szczytowa masa kostna osiągnana jest u ludzi bardzo wcześnie, kilka lat po zakończeniu dojrzewania. Prawidłowy metabolizm tkanki kostnej w okresie dziecięcym i młodzieńczym rzutuje na jakość kośćca w wieku dojrzałym. Postępy ostatnich lat w zrozumieniu molekularnych podstaw przebudowy kości, zaowocowały poznaniem m.in. szlaku RANKL i OPG. RANKL, wydzielany przez osteoblasty i wyrażany przez komórki linii mezenchymalnej i aktywowane komórki T, działa poprzez wiązanie się ze swoim pokrewnym receptorem RANK, co prowadzi do różnicowania i aktywności osteoklastów. Dodatkowo zapobiega apoptozie osteoklastów, zwiększając resorpcję kości. Efekty tego wiązania mogą być neutralizowane przez OPG, niesygnalową glikoproteinę wydzielaną przez osteoblasty. OPG działa jako receptor wabikowy, wiążąc RANKL i zapobiegając przyłączeniu się



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn
tel. 89 524 61 01 wl@uwm.edu.pl
fax 89 524 55 22 www.wl.uwm.edu.pl

do receptora RANK, blokując w ten sposób jego efekty kataboliczne. Równowaga między RANKL i OPG jest niezwykle ważna dla homeostazy kości, a zaburzenie tych skoordynowanych cykli może prowadzić do zwiększonej resorpcji kości, zmian mikroarchitektury i zwiększonego ryzyka złamań. Dane dotyczące fizjologii oraz zaburzeń opisywanego szlaku u dzieci są ograniczone. Opublikowano niewiele badań, które określają wartości normatywne u zdrowych dzieci, a większość badań, określających dane normatywne została przeprowadzona na małych próbach, lub w ograniczonych przedziałach wiekowych. Wiarygodne dane normatywne RANKL i OPG u dzieci muszą być ustalane w badaniach obejmujących duże kohorty. Dopiero po określeniu dokładnych wartości referencyjnych można poszukiwać możliwości wykorzystania biologicznych wskaźników metabolizmu tkanki kostnej w warunkach odbiegających od fizjologii.

Z tego względu monografia lek. Pauliny Adamieckiej, przedstawiająca próbę ustalenia wartości referencyjnych dla stężenia OPG i sRANKL u zdrowych dzieci oraz oceny aktywności aktywatora receptora ligandu czynnika jądrowego kappa-B i osteoprotegeryny w osoczu (OPG) u dzieci i młodzieży z zaburzeniami metabolizmu kostnego jest cennym opracowaniem.

Oceniana rozprawa doktorska powstała w Klinice Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Elżbiety Jakubowskiej-Pietkiewicz, prof. UM.

Rozprawa liczy 103 strony formatu A-4. Układ pracy jest typowy dla prac doktorskich. Praca zawiera 11 rozdziałów – 6 rozdziałów zasadniczych obejmuje wstęp, wprowadzający w problematykę pracy, cele pracy, charakterystykę badanej grupy z dokładnym opisem sposobu przeprowadzenia badania i metodami badawczymi wykorzystywanymi w opracowaniu, wyniki, dyskusję oraz wnioski, pozostałe rozdziały zawierają streszczenie w języku polskim i angielskim, spisy tabel i rycin, kończąc na piśmiennictwie. W rozprawie umieszczono 31 tabel, 20 rycin oraz dodatkowo wykaz skrótów i oznaczeń. Poszczególne rozdziały zostały szczegółowo ponumerowane. Cytowane piśmiennictwo, obejmujące 137 pozycji, jest aktualne, dobrane prawidłowo i dokładnie, wyczerpujące opublikowane zasoby bibliograficzne.

Praca ma charakter retrospektywny, opiera się na analizie danych uzyskanych z dokumentacji medycznej (historie choroby oraz badanie ankietowe) 649 dzieci w wieku 0-19 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości w latach 2010-2015. Ostatecznie w badaniu ujęto dane 209 osób.

We wstępie pracy Doktorantka, w sposób bardzo dokładny, wskazujący na wysoką znajomość tematu, omawia zagadnienia związane z rolą szlaku RANK/RANKL/OPG.

Jako cele pracy Doktorantka przedstawia następujące zagadnienia:

1. Określenie wartości referencyjnych dla stężenia OPG i sRANKL oraz stężeń OPG:sRANKL u zdrowych dzieci.
2. Próbę odpowiedzi na pytanie czy wskaźniki obrotu kostnego – OPG i sRANKL mogą służyć jako badanie przesiewowe u dzieci z obniżeniem gęstości mineralnej kości.
3. Udzielenie odpowiedzi na pytanie jaką rolę pełni układ OPG/RANK/RANKL u dzieci i młodzieży ze złamaniami kości.
4. Analizę układu OPG/RANKL u dzieci z obniżeniem gęstości mineralnej oraz z wrodzoną łamliwością kości poprzez porównanie stężeń OPG, sRANKL i wskaźnika OPG/RANKL z dziećmi zdrowymi, a także zbadanie zależności pomiędzy ich stężeniami a parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej, wybranymi markerami obrotu kostnego oraz wynikami badania densytometrycznego.
5. Ocenę przydatności diagnostycznej oznaczania OPG i sRANKL oraz innych wskaźników gospodarki wapniowo – fosforanowej i markerów obrotu kostnego w trakcie leczenia bisfosfonianami u dzieci z wrodzoną łamliwością kości.

Badanie dotyczyło 209 osób – dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat – 56 dzieci zdrowych oraz 153 pacjentów leczonych w latach 2010-2015 w Klinice Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości UM w Łodzi. Doktorantka szczegółowo wymieniła stosowane metody badawcze. W bardzo dokładny sposób, co jest godne podkreślenia, Doktorantka przedstawiła charakterystykę kliniczną badanych chorych z oceną zmian narządowych. Wskazuje to na duże zaangażowanie lek. Pauliny Adamieckiej w prowadzone badanie.

Wyniki zostały przedstawione w szczegółowy sposób – w postaci zwięzłych opisów tekstowych oraz w czytelnych tabelach i wykresach – co niewątpliwie dodatkowo jest dużą zaletą pracy. Uważam jednak, że ryciny przedstawiające wykresy normalności (Ryc. 2, 7 oraz 11) są w dysertacji zbędne. W przedstawionych wynikach Doktorantka określiła zakresy stężeń OPG i sRANKL oraz stosunku OPG/RANKL w populacji dzieci zdrowych, zaobserwowała wyższe stężenia OPG w populacji dzieci z wrodzoną łamliwością kości i u dzieci z obniżoną gęstością kości oraz nie stwierdziła zmian stężeń OPG i sRANKL w przebiegu leczenia pamindronianem.

Dyskusja dowodzi bardzo dobrej znajomości tematu, umiejętności krytycznego przedstawienia wyników i ograniczeń własnej pracy oraz więcej niż zadowalającej orientacji w aktualnym piśmiennictwie dotyczącym analizowanego przez Doktorantkę tematu badawczego.

W prezentowanej dysertacji Doktorantka zawarła następujące wnioski:

1. W badanej populacji zdrowych dzieci i młodzieży stężenia w surowicy osteoprotegeryny (OPG) mieściły się w zakresach 3.15 – 4.90 pmol/l, stężenia rozpuszczalnej postaci liganda receptora aktywowującego czynnik jądrowy (sRANKL) były w zakresie 0.20 – 0.60 pmol/l, natomiast stosunek OPG/RANKL 7.40 – 20.00.
2. Oznaczanie osteoprotegeryny (OPG) może być użytecznym badaniem pomocniczym w ocenie metabolizmu kostnego u dzieci z zaburzeniami mineralizacji kości.
3. Stężenia OPG i sRANKL oraz stosunek OPG/RANKL nie zmienia się istotnie u dzieci ze złamaniami kości niezależnie od ich etiologii, dlatego żadna z tych cytokin nie może być uznana za wskaźnik ryzyka złamań u dzieci.
4. Zaobserwowane istotnie wyższe stężenie osteoprotegeryny (OPG) u dzieci z obniżeniem gęstości mineralnej kości oraz u dzieci z rozpoznaną wrodzoną łamliwością kości w porównaniu do pacjentów zdrowych świadczy o kompensacyjnym pobudzeniu jej wytwarzania w odpowiedzi na nadmierny proces resorpcji kości i jednocześnie wskazuje na jej ochronną rolę w procesie nadmiernej utraty masy kostnej.

5. Brak istotnych zmian w stężeniu osteoprotegeryny (OPG) i rozpuszczalnej postaci liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy (sRANKL) w surowicy w trakcie leczenia pamidronianem sodu sprawia, że nie wydają się dobrym wskaźnikiem do monitorowania zmian metabolizmu kostnego podczas terapii.
6. Istotne zmiany w zakresie stężeń osteokalcyny i fosfatazy zasadowej w trakcie leczenia mogą wskazywać, że monitorowanie leczenia antyresorpcyjnego jest możliwe z zastosowaniem tych wskaźników obrotu kostnego, jednak ocena ich użyteczności wymaga dalszych badań.

Wnioski przedstawione przez Doktorantkę są prawidłowe, oparte o analizę wyników i stanowią odpowiedź na postawione cele, jednak, co z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, nie zostały w pełni przedstawione w porządku zaproponowanym przy określaniu celu pracy. Nie umniejsza to wartości merytorycznej pracy.

Język użyty w pracy doktorskiej jest bardzo staranny i poprawny. Styl pracy oceniam bardzo wysoko. Pracę Doktorantki czyta się z ogromną przyjemnością. Zauważyłam tu jedynie nieliczne „potknięcia” językowe. W trosce o czystość języka polskiego warto byłoby unikać tzw. kalki językowej np. przy określeniach poziom zamiast stężenie czy marker zamiast wskaźnik.

Wyniki przedstawionej pracy są cennym wkładem w dotychczasową wiedzę o metabolizmie tkanki kostnej u dzieci zdrowych i u dzieci z wrodzoną łamliwością kości. Należy zaznaczyć, że badanie przeprowadzono zgodnie z dokładnie przedstawionymi metodami badawczymi, zebrany materiał opracowano niezwykle starannie, praca została zaprezentowana w bardzo ciekawy sposób, a wyciągnięte wnioski z analizy uzyskanych wyników są trafne.

Przedstawioną do mojej oceny pracę doktorską lek. Pauliny Adamieckiej oceniam wysoko. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycznej oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz.1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.)

Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz medycyny Pauliny Adamieckiej do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych.

Z wyrazami szacunku



Magdalena Krajewska-Włodarczyk