



Skceptuj  
[Signature]

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Natalii Krata pt.: „Peroksyredoksyny – markery stresu oksydacyjnego – w przewlekłej chorobie nerek o różnej etiologii”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Mucha

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska na temat "Peroksyredoksyny – markery stresu oksydacyjnego – w przewlekłej chorobie nerek o różnej etiologii" stanowi zbiór dwóch opublikowanych w latach 2018-2022 w czasopismach artykułów, uzupełniony o zwięzły opis obserwacji naukowych poczynionych w badaniach stanowiących podstawy publikacji. Sumaryczny wskaźnik oddziaływania „Impact Factor” liczony dla roku publikacji każdej z prac wynosi: 7,169 pkt.

W obu pracach doktorant Pani mgr inż. Natalia Krata jest pierwszym autorem, oświadczenia współautorów publikacji wskazują na dominujący udział autorki dysertacji w 50%. Na cykl publikacji składają się następujące pozycje :

1. Krata N, Zagożdżon R, Foroniewicz B, Mucha K. Arch Immunol Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence? Ther Exp (Warsz). 2018; 66(3): 211-220  
IF 2,878 MNiSW 25

2. Krata N, Foroniewicz B, Zagożdżon R, Moszczuk B, Zielenkiewicz M, Pączek L, Mucha K. in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy and Lupus Nephritis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2022, 70 (3)  
IF 4,291 MEiN 140

[Signature]

Reaktywne formy tlenu (RFT) są cząsteczkami sygnałowymi, które biorą udział w regulacji szerokiego spektrum procesów fizjologicznych, przyczyniając się do utrzymania homeostazy układu krążenia. Zaburzenie działania RFT powoduje występowanie zjawiska stresu oksydacyjnego (OS), będącego prawdopodobnie integralnym elementem patofizjologii wielu chorób. Identyfikacja wybranych markerów OS może służyć do oceny uszkodzenia na poziomie komórkowym, tkankowym, czy narządowym. Ocena markerów OS może dotyczyć progresji przewlekłej choroby nerek czy oceny funkcji nerki przeszczepionej nie tylko w aspekcie następstwa zabiegu operacyjnego, niedokrwienia narządu czy konsekwencji związanych z leczeniem immunosupresyjnym. Badania naukowe również z udziałem doktorantki wykazały, iż peroksyredoksyny dwucysteinowe 2-Cys-PRDX należące do markerów związanych ze stresem oksydacyjnym są częścią systemu przeciwutleniającego oraz sygnałowego, mającą zdolność do redukcji nadmiaru nadtlenu wodoru, bardzo istotnego mediatora stresu oksydacyjnego.

Badania wykonane przez doktorantkę zostały tak zaplanowane, aby odpowiedzieć na szereg pytań związanych z potencjalnym znaczeniem peroksyredoksyn 1-5 w przewlekłej chorobie nerek w oparciu o ocenę ich stężenia w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu nefropatii: IgA, błoniastej oraz toczniowej.

Rozprawa posiada typowy układ dla rozpraw, których podstawą jest zbiór publikacji autora.

Tytuł prac odzwierciedla adekwatnie tematy podjętych badań.

We wstępie autorka omawia pojęcie przewlekłej choroby nerek w tym markerów jej progresji. Cytuje dane epidemiologiczne z 2019 roku, wskazując na istotny wzrost populacji dotkniętej tej chorobą. Autorka dysertacji wskazuje na próby poszukiwania czułych i wczesnych markerów postępującego uszkodzenia nerek. Niestety wymienione markery takie jak: lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów, kalbindyna, interleukina 18, interleukina 6,  $\beta$ 2-mikroglobulina, KIM-1 czy przeciwciała anty-PLA2R nie do końca spełniły oczekiwania w procesie wczesnego rozpoznania progresji.

Kolejne rozdziały wstępu w zintegrowany sposób opisują pojęcie stresu oksydacyjnego oraz roli peroksyredoksyn. Do wstępu rozprawy nie mam uwag krytycznych.

Cele zbioru prac w liczbie dwóch publikacji zostały precyzyjnie sformułowane na podstawie informacji umieszczonych we wstępie rozprawy.

Cykl publikacji wchodzący w skład rozprawy doktorskiej stanowi spójny dorobek naukowy autora. Jest dowodem dojrzałości naukowej autorki rozprawy i jej predyspozycji do działalności naukowo-badawczej. W dyskusjach wchodzących w skład poszczególnych publikacji trafnie zestawiono wyniki własne z uzyskanymi przez innych badaczy.

W pierwszej pracy o charakterze pogładowym z 2018 roku, autorka dysertacji w sposób syntetyczny dokonuje aktualnego przeglądu literatury dotyczącej zjawiska stresu oksydacyjnego i roli potencjalnych markerów w PChN. Wskazuje na wiele czynników mogących wpływać na aktywność markerów OS, takich jak stosowana dieta, styl życia, obecność chorób towarzyszących (przewlekłego stanu zapalnego czy zaburzeń lipidowych), jak również potencjalne konsekwencje wywołane długotrwałym utrzymywaniem się ich podwyższonego poziomu.

W tym aspekcie postrzegam spore trudności w adekwatnej ocenie wpływu wyżej wymienionych markerów na markery aktywności stresu oksydacyjnego. Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na stres oksydacyjny jest leczenie farmakologiczne stosowane w grupie badanych pacjentów oraz wnikliwa ocena stanu krążenia z uwzględnieniem rozwoju procesu naczyniowego miażdżycy, zarówno na poziomie obwodowym jak rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

W drugiej publikacji z 2022 roku badania objęły grupę 138 osób, w tym 108 z potwierdzonym biopsyjnie rozpoznaniem kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu nefropatii: IgA (47), błoniastej (26) lub toczniowej (35). Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych z uwzględnieniem proporcji w odniesieniu do płci i wieku pacjentów badanych.

Stężenia 2-Cys-PRDX (1-5) zmierzono z wykorzystaniem testu immunoenzymatycznego ELISA i skorelowano z danymi demograficznymi oraz klinicznymi.

Istotną informacją był fakt, iż wyniki badań stanowiły podstawę do zgłoszenia patentowego z 2018 roku (nr: PCT/EP2018/052837; WO 2018/141975 Al.: Use of serum 2-cysteine peroxiredoxins (2-cys-prdx) as biomarkers of chronic kidney diseases, rozpatrywanego finalnie w Europejskim Urzędzie Patentowym.

Wyniki pracy wskazują na zróżnicowanie stężenie poszczególnych 2-Cys-PRDX w surowicy, w zależności od typu kłębuszkowego zapalenia nerek tj. nefropatii IgA, nefropatii błoniastej oraz nefropatii toczniowej.

Doktorantka wykazała korelacje pomiędzy stężeniami poszczególnych 2-Cys-PRDX a obniżonym wskaźnikiem GFR, stężeniem białek układu dopełniacza w surowicy, stężeniem hemoglobiny czy wskaźnikiem BMI. Autorka dysertacji wnioskuje, iż poszczególne odmiany 2-Cys-PRDX mogą w różnym stopniu odgrywać istotną rolę w patofizjologii i progresji wybranych typów kłębuszkowych zapaleń nerek.

W mojej opinii ten wniosek wymaga dodatkowej walidacji w postaci znacznie obszerniejszego materiału badawczego oraz uwzględnienia stopnia zaawansowania kłębuszkowego zapalenia nerek w aspekcie klinicznym oraz ocenie materiału bioptycznego.

Badania wskazują, że kompleksowa ocena 2-Cys- PRDX w poszczególnych kłębuszkowych zapaleniach nerek może być pomocna w walidacji nowych dodatkowych markerów w przebiegu badanych typów kłębuszkowego zapalenia nerek.

Wnioski znajdujące się w każdej z dwóch prac oryginalnych odpowiadają na cele pracy i zostały prawidłowo wyprowadzone na podstawie analizy wyników badania. W pracy przeglądowej zamieszczono rzeczowe, krótkie podsumowanie wyników wraz z ich praktycznymi implikacjami.

Piśmiennictwo do każdej z prac w większości oparte jest na artykułach z ostatniej dekady lat i zostało przygotowane z zachowaniem jednolitego formatu. Dobór pozycji piśmiennictwa uważam za właściwy.

Streszczenia zarówno w języku polskim jak i angielskim znajdujące się na początku rozprawy stanowią ważne uzupełnienie pracy.

Do rozprawy nie mam istotnych uwag merytorycznych.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowiąca spójny zbiór 2 publikacji wzbogacony o ich precyzyjne omówienie stanowi w pełni oryginalne osiągnięcie badawcze autorki dysertacji doktorskiej. Przeprowadzone badania mają istotne walory kliniczne i wymierną wartość naukową. W mojej opinii rozprawa doktorska mgr inż. Natalii Krata pt.: „Peroksyredoksyny – markery stresu oksydacyjnego – w przewlekłej chorobie nerek o różnej etiologii” spełnia wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i dlatego przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy z uwagi na nowatorską wartość naukową badań doktorantki, potwierdzoną publikacjami o relatywnie wysokim wskaźniku oddziaływania (IF).

Prof. Dr Hab. Wojciech Załuska

Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 7.02.2022 r.