

Gdańsk 19.03.2022

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ NA STOPIEŃ NAUKOWY DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE

mgr inż. Natalii Kraty

z tytułu: Peroksyredoksyny – markery stresu oksydacyjnego – w przewlekłej chorobie nerek o różnej etiologii

Do oceny przedłożono rozprawę doktorską, którą stanowi cykl powiązanych tematycznie publikacji w skład którego wchodzi jedna praca pogładowa oraz jedna praca oryginalna o łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) 7,169 oraz punktacji MEiN 165 pkt. W obu pracach pierwszym autorem jest doktorantka i jej wkład w powstawanie prac jest znaczący. Prace te umieszczono w liczącym 54 strony opisie rozprawy doktorskiej. Składa się on z: wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celu pracy, kopii prac stanowiących rozprawę, podsumowania, wniosków i literatury. Opis rozprawy doktorskiej poprzedzają następujące dokumenty: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz publikacji z całego dorobku oraz życiorys naukowy doktorantki. Do wglądu dostarczono również opinie komisji bioetycznej i oświadczeń współautorów.

Ocena rozprawy doktorskiej

Przewlekła choroba nerek (PChN) dotyka około 10% populacji w skali globalnej co sprawia że występuje ona na świecie u ponad 850 milionów osób. PChN to nie tylko dla części tych chorych perspektywa uciążliwej terapii nerkozastępczej ale dla większości z nich częstszego występowania schorzeń układu sercowo-naczyniowego, zwiększonej częstości hospitalizacji i zwiększonego ryzyka zgonu. Dla systemu opieki zdrowia PChN jest jednym z ważniejszych obciążeń finansowych. Niezwykle ważne jest wczesne rozpoznawanie i inicjowanie działań zwalniających progresję choroby. Dlatego też wszelkie badania dotyczące poszukiwania nowych, nieinwazyjnych markerów w chorobach nerek są kluczowe biorąc pod uwagę możliwość wcześniejszego zapobiegania i/lub wykrywania PChN, a tym samym skutecznego leczenia i obniżenia kosztów opieki zdrowotnej. Cenne są połączone badania kliniczno-obszaryjne korelujące parametry kliniczne z ultraczułymi wczesnymi markerami uszkodzenia nerek. Pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek wg rejestru Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego odpowiadają za 15% przyczyn rozpoczęcia leczenia dializami w Polsce. W badaniu będącym przedmiotem niniejszej rozprawy, wybrano trzy rodzaje kłębuszkowych zapaleń nerek: nefropatię IgA, nefropatię błoniastą oraz nefropatię toczniową wtórną do choroby ogólnoustrojowej jaką jest toczeń rumieniowaty trzewny. Doktorantka założyła, że skoro stres oksydacyjny jest istotnym zaburzeniem w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu to nieprawidłowe stężenia markerów stresu oksydacyjnego (peroksyredoksyny 1-5) mogą prowadzić do uszkodzeń w



obrębie komórek, tkanek i narządów i jednocześnie być wczesnym markerem toczących się zmian we wspomnianych strukturach. Przy wyborze tematu dysertacji kierowała się wcześniejszymi nielicznymi doniesieniami wskazującymi na znaczenie peroksyredoksyn dwucysteinowych (2-Cys-PRDX) w patogenezie kłębuszkowych zapaleń nerek. Celem badań było poszerzenie wiedzy na temat peroksyredoksyn 1-5 u pacjentów chorych na wybrane kłębuszkowe zapalenia nerek.

W związku z powyższym uważam, że podjęte badania są uzasadnione. Poszukuję bowiem nowych, wczesnych markerów diagnostycznych i być może prognostycznych w wybranych kłębuszkowych chorobach nerek (nefropatia IgA, nefropatia błoniasta, nefropatia toczniowa).

We Wstępie Doktorantka ze znajomością tematu i w oparciu o piśmiennictwo omawia aktualną wiedzę na temat epidemiologii i markerów diagnostycznych w PChN oraz znaczenia stresu oksydacyjnego w patogenezie chorób nerek. Skupia się szczególnie na znaczeniu peroksyredoksyn, które w PChN o etiologii kłębuszkowych zapaleń nerek nie zostały jak dotąd dokładnie zbadane. Uzasadnia również cel swojej rozprawy, przytaczając dostępne wyniki badań naukowych.

W rozdziale Założenia i cel pracy Doktorantka weryfikuje hipotezę badawczą, czy stężenia peroksyredoksyn 1-5 w surowicy krwi pacjentów z kłębuszkowymi zapaleniami nerek w przebiegu nefropatii IgA, nefropatii błoniastej lub nefropatii toczniowej różnią się między sobą oraz czy dodatkowa korelacja z danymi demograficznymi oraz klinicznymi, może stanowić narzędzie różnicujące pacjentów z tymi nefropatiami.

W kolejnym rozdziale doktorantka przedstawiła Cele pracy. Pierwszym z nich było poszerzenie wiedzy na temat znaczenia stresu oksydacyjnego ze szczególnym uwzględnieniem roli peroksyredoksyn 1-5 w patofizjologii PChN w przebiegu wybranych kłębuszkowych zapaleń nerek. Drugim oceną stężenia peroksyredoksyn w surowicy krwi pacjentów z PChN w przebiegu nefropatii IgA, nefropatii błoniastej i nefropatii toczniowej a trzecim korelacja tych wyników z danymi klinicznymi i demograficznymi. Doktorantce przyświecała idea wykorzystania w przyszłości oznaczeń stężenia peroksyredoksyn 1-5 jako potencjalnych markerów służących nieinwazyjnej diagnostyce i/lub monitorowaniu pacjentów z PChN w przebiegu wymienionych nefropatii i to chciała zweryfikować swoimi badaniami.

Cele te realizowała w cyklu prac.

1. Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence? *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2018; 66 (3): 211-210, IF 2.878 (MEiN 25) – praca pogładowa
2. Peroxiredoxins as Markers of Oxidative Stress in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy and Lupus Nephritis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2022; 70 (1): 3, IF 4,291 (MEiN 140) - praca oryginalna

W pierwszej pracy z 2018 roku mającej charakter poglądowy, omówiono aktualny przegląd literatury dotyczącej zjawiska stresu oksydacyjnego i roli poszczególnych markerów w PChN.

W drugiej pracy stanowiącej część eksperymentalną przedstawiono wyniki oznaczeń stężenia peroksyredoksyn 1-5 w surowicy krwi pacjentów z wybranymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek tj. nefropatią IgA, nefropatią błoniastą, nefropatią toczniową oraz u osób z grupy kontrolnej, które skorelowano z parametrami klinicznymi i demograficznymi. Część badawcza została przeprowadzona na grupie 138 osób, z czego 108 stanowili pacjenci z potwierdzonym biopsyjnie rozpoznaniem kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu nefropatii a grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych osób. Dokładny opis materiału badawczego oraz zastosowanych metod znajduje się w opublikowanej pracy.

Wyniki uzyskane przez Doktorantkę potwierdzają, że stężenia poszczególnych peroksyredoksyn w surowicy, różnią się w zależności od typu kłębuszkowego zapalenia nerek tj. nefropatii IgA, nefropatii błoniastej oraz nefropatii toczniowej. Wykazano również korelacje pomiędzy stężeniami poszczególnych peroksyredoksyn, a niektórymi istotnymi wskaźnikami klinicznymi i laboratoryjnymi (wskaźnik przesączania kłębuszkowego, stężenie białek układu dopełniacza, stężenie hemoglobiny, wskaźnik masy ciała).

Na podstawie wykonanych badań Doktorantka postawiła odpowiadające celom pracy Wnioski. Wnioskuje, że stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu i utrzymaniu homeostazy, również w przebiegu PChN o etiologii kłębuszkowych zapaleń nerek a poszczególne peroksyredoksyny dwucysteinowe (2-CysPRDX) prawdopodobnie odgrywają istotną rolę w patofizjologii badanych kłębuszkowych zapaleń nerek. Wskazuje, że 2-CysPRDX mogą służyć jako nieinwazyjny marker diagnostyczny i/lub terapeutyczny w poszczególnych kłębuszkowych zapaleniach nerek.

Wnioski Doktorantki wspierają potrzebę prospektywnego badania walidacyjnego nad potencjalnym wykorzystaniem 2-Cys-PRDX jako markerów w chorobach nerek. Uznanie w przyszłości 2-Cys-PRDX jako nieinwazyjnego markera może poprawić jakość opieki nad chorymi na PChN.

W podsumowaniu dysertacji i w formie stawianych wniosków Doktorantka wykazuje się dużym dystansem do uzyskanych wyników i tym samym dojrzałością naukową. Mimo, że wyniki rozprawy potwierdzają, że monitorowanie markerów stresu oksydacyjnego może w przyszłości stać się dodatkowym narzędziem, które udoskonali diagnostykę i monitorowanie przebiegu choroby i/lub leczenia PChN w przebiegu wybranych kłębuszkowych zapaleń nerek to jednak Doktorantka wskazuje na konieczność potwierdzenia badań na większej grupie pacjentów, z uwzględnieniem przebiegów klinicznych, wpływu leczenia i badań histologicznych preparatów biopsyjnych

Praca oryginalna, jest częścią wyników będących treścią zgłoszenia patentowego z 2018 roku (nr: PCT/EP2018/052837; WO 2018/141975 A1.: Use of serum 2-cysteine peroxiredoxins (2-cys-prdx) as biomarkers of chronic kidney diseases, które rozpatrywanego aktualnie w Europejskim Urzędzie Patentowym.

Opis dysertacji zawiera również zwięźle napisane streszczenia w języku polskim i angielskim i piśmiennictwo zawierające 30 aktualnych i właściwie cytowanych w tekście pozycji.

W ocenie recenzenta: przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma duże znaczenie naukowe i kliniczne. Doktorantka postawiła właściwe hipotezy, zaplanowała odpowiednią metodykę, przeanalizowała wyniki i wyciągnęła z nich wnioski. Wykazała, że monitorowanie markerów stresu oksydacyjnego (peroksyredoksyn 1-5) może w przyszłości stać się dodatkowym narzędziem, które udoskonali diagnostykę i monitorowanie przebiegu choroby i/lub leczenia PChN w przebiegu wybranych kłębuszkowych zapaleń nerek. W prezentowanej pracy po raz pierwszy oceniano stężenie markerów stresu oksydacyjnego (peroksyredoksyn 1-5) w wybranych kłębuszkowych zapaleniach nerek i wykazano, że peroksyredoksyny najprawdopodobniej odgrywają istotną rolę w patofizjologii opisanych w pracy kłębuszkowych zapaleń nerek tj. nefropatii IgA, błoniastej lub toczniowej a 2-Cys-PRDX może w przyszłości służyć jako nieinwazyjny marker diagnostyczny i/lub prognostyczny, który ma potencjał by poprawić jakość opieki nad pacjentami z PChN w przebiegu wybranych nefropatii.

Ocena pozostałego dorobku kandydatki do stopnia naukowego doktora

Całkowity bibliometryczny dorobek kandydatki wynosi 22,557 punktów IF i 590 punktów MEiN. Doktorantka uczestniczyła w 2 międzynarodowych kongresach i 6 krajowych kursach szkoleniowych. Otrzymała dwukrotnie nagrodę Rektora WUM i dwukrotnie nagrodę Rektora Politechniki Rzeszowskiej. Mgr inż. Natalia Krata jest współautorką w kilku zgłoszeniach patentowych, prowadziła zajęcia dydaktyczne na rzecz uczelni oraz wykazała się działalnością organizacyjną w czasie kursów Transplantologii Praktycznej.

W ocenie Recenzenta kandydatka do stopnia naukowego doktora wykazuje się znaczącym dorobkiem naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym.

Podsumowując uważam, że przedstawiona do recenzji dysertacja prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki medyczne oraz dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Uzyskane przez Autorkę wyniki są nowatorskie i wskazują dalsze kierunki badań nad rolą stresu oksydacyjnego i znaczeniem peroksyredoksyn 1-5 jako wczesnych markerów uszkodzenia nerek w kłębuszkowych zapaleniach nerek. W mojej opinii przedstawiona rozprawa **mgr inż. Natalii Kraty** spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018r poz. 1668 ze zm.) toteż zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie **mgr inż. Natalii Kraty** do dalszych etapów postępowania. Ze względu na nowatorski charakter prac i znaczny wkład uzyskanych wyników w rozwój nauki wnoszę o wyróżnienie

dysertacji. Poza badaniami stanowiącymi rozprawę doktorską **mgr inż. Natalia Krata** wykazuje się innymi znaczącymi osiągnięciami naukowymi, dydaktycznymi i organizacyjnymi co potwierdza jej duży potencjał naukowy.

Alicja Dębska-Ślizień

Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień

Kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny