Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum w Krakowie

17.03.2017 r.

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
Katedra i Klinika Nefrologii
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15c
tel. 012-424-78-00, 012-424-78-92
fax: 012-424-71-49

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Katarzyny Kakareko zatytułowanej: „Wpływ nefrektomii na stężenie sklerostyny i wybrane wskaźniki metabolizmu kostnego"

Wśród chorób cywilizacyjnych XXI wieku, oprócz cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych (SN), od niedawna wymienia się także przewlekłą chorobę nerek (PChN). Choroba ta jest w tym gronie jednostką szczególną, może być następstwem i powikłaniem wszystkich pozostałych chorób cywilizacyjnych. Jest ogólnoustrojowym zespołem objawów klinicznych, spowodowanych stopniowym spadkiem liczby funkcjonujących nefronów, który stanowi końcowy efekt wszystkich nefropatii, niezależnie od etiologii. Chorzy z ubytkiem filtracji kłębuszkowej obciążeni są wysokim ryzykiem powikłań i śmiertelności z przyczyn SN. Oprócz klasycznych czynników ryzyka chorób SN, takich jak otyłość, wiek, płeć męska, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, w grupie chorych z PChN wyodrębniono również szereg czynników związanych ściśle z chorobą nerek i rozwijającym się zatruciem toksynami mocznicowymi. Należą do nich m.in. przewlekły stan zapalny, niedokrwistość, niedożywienie, obecność zwapnień w błonie wewnętrznej i środkowej ściany naczyń tętniczych oraz zaburzenia gospodarki mineralno-kostnej związane z PChN (*ang. chronic kidney disease-mineral and bone disorder,* CKD-MBD). Zaburzenia mineralno-kostne mogą prowadzić do złamań, zwiększenia częstości hospitalizacji jak i śmiertelności w populacji chorych z ubytkiem filtracji kłębuszkowej. Zmiany w stężeniu markerów metabolizmu mineralno-kostnego związane ze zmniejszeniem liczby czynnych nefronów po nefrektomii są głównym tematem przedstawionej mi do oceny dysertacji. Poszukiwanie nowych wczesnych markerów określających ryzyko powstawania i

progresji zmian kostnych w tej grupie chorych należy uznać za działanie ze wszech miar cenne i ważne z praktycznego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zatytułowana: „Wpływ nefrektomii na stężenie sklerostyny i wybrane wskaźniki metabolizmu kostnego" obejmuje 9 rozdziałów, w tym wykaz publikacji tworzących koherentną pracę, zestawienie najważniejszych osiągnięć naukowych, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń. Kolejno we wstępie zawartym w rozdziale 3, Kandydatka w sposób zwięzły aczkolwiek wyczerpujący, opierając się w głównej mierze na piśmiennictwie z ostatnich 10 lat, omawia zaburzenia metabolizmu mineralno-kostnego w PChN, rolę FGF-23 i Klotho w patogenezie CKD-MBD, powstawaniu powikłań u chorych z PChN, rolę sklerostyny w patogenezie CKD-MBD oraz rolę nefrektomii w modelu umiarkowanej redukcji kłębuszkowej. Ponadto rozdział 4 zawiera przedstawienie uzyskanych wyników opublikowanych w artykułach wchodzących w skład rozprawy doktorskiej z uwzględnieniem celu pracy, materiału i metodyki przeprowadzonych badań, wyników i wniosków. Zbiór dokumentów zawiera także publikacje stanowiące rozprawę doktorską, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa oraz oświadczenia Kandydatki i współautorów publikacji.

Na analizowaną rozprawę doktorską składają się trzy publikacje, w tym jedna o charakterze poglądowym oraz dwie - oryginalnym o autorstwie zbiorowym. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Artykuły oryginalne opublikowane zostały w renomowanych, międzynarodowych czasopismach o łącznym IF- 3,321, natomiast praca poglądowa została przyjęta do druku w „Postępach Higieny i Medycyny Doświadczalnej" o IF-0,769. Sumaryczny IF cyklu prac włączonych do rozprawy wynosi 4,09 i punktacji MNiSW- 55 punktów. We wszystkich artykułach Kandydatka potwierdziła znaczący 60-70% - procentowy udział własny w przygotowywaniu każdej publikacji składających się na osiągnięcie naukowe. Każdy ze współautorów wszystkich artykułów pisemnie określił procentowy udział w opracowaniu prac, jednocześnie wyrażając zgodę na wykorzystanie przez lek. Katarzynę Kakareko publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Praca poglądowa *„The impact of nephrectomy on bone health"* (przyjęta do druku w pierwszym półroczu 2017 r., w Postępach Higieny i Medycyny Doświadczanej- oświadczenie Sekretarza Redakcji zostało umieszczone na stronie 14) w sposób zwięzły przedstawia według dostępnego piśmiennictwa w przeważającej ilości z ostatnich 5 lat dane wynikające z przeprowadzonych badań dotyczące wpływu nefrektomii na zaburzenia metabolizmu mineralno-kostnego. Kolejne dwie publikacje dotyczą już badań własnych. Doktorantka

sięgnęła po nowoczesny warsztat badawczy w celu określenia zaburzeń metabolizmu mineralno-kostnego w grupie pacjentów po nefrektomii. Cele pracy zostały sformułowane jasno i czytelnie. W sposób przemyślany, Doktorantka z niezwykłą starannością opracowała metodykę badań (co zostało przedstawione w rozdziale 4.2), zgodnie z Deklaracją Helsińską, po uprzedniej zgodzie wydanej przez Komisję Bioetyczną UM w Białymstoku. Badanie kliniczne zostało zaprojektowane jako prospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne. Zakwalifikowano 29 pacjentów po jednostronnej całkowitej lub częściowej nefrektomii z przyczyn urologicznych, z różnym stopniem PChN, ale nie wymagających dializoterapii. Kandydatka następnie poddała szczegółowej analizie statystycznej (używając programu komputerowego *STATISTICA* wersję 12.0 PL) wyniki, które zostały opublikowane po uzyskaniu pozytywnych recenzji w czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania, stanowiąc istotny wkład w rozwój nauki. W pierwszej publikacji oryginalnej *„Renal handling of sclerostin in response to acute glomerular filtration decline"* (Hormone and Metabolic Research 2016; 48, 7:457-461) oceniając wpływ redukcji wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) w wyniku jednostronnej nefrektomii na stężenie sklerostyny we krwi oraz jej wydalanie nerkowe, Doktorantce udało się wykazać wskutek ubytku filtracji kłębuszkowej po zabiegu nefrektomii, 20-krotnie zwiększenie frakcjonowanego wydalania sklerostyny (białka sekrecyjnego produkowanego przez osteocyty jako inhibitor szlaku sygnałowego WNT/β-katenina), podczas gdy stężenie sklerostyny w surowicy nie uległo zmianie. Natomiast znacząca redukcja GFR odwrotnie proporcjonalnie korelowała ze zmianami we frakcjonowanym wydalaniu sklerostyny z moczem oraz ze zmianami w stężeniu sklerostyny w surowicy. Na szczególną uwagę zasługują wyniki zawarte w publikacji oryginalnej *„The effect of nephrectomy on Klotho, FGF-23 and bone metabolism"* (International Urology and Nephrology, 2017 Jan 27), gdzie Autorka rozprawy zaobserwowała po nefrektomii obniżenie stężenia białka Klotho, natomiast nie odnotowano zmian w stężeniu czynnika wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23*, FGF-23). Ciekawym faktem są stwierdzone zaburzenia w zakresie markerów obrotu kostnego, z jednej strony obniżenie wskaźnika kościotworzenia- frakcji kostnej alkalicznej fosfatazy (*ang. bone alkaline phosphatase,* b-ALP) przy jednoczasowym obniżeniu markera resorpcji kostnej- winianoopornej kwaśnej fosfatazy izoenzymu b (TRAP 5b) i z drugiej strony podwyższeniu C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (*ang. collagen type I crosslinked C-telopeptide,* CTX). Kandydatka wykazując się umiejętnością dyskusji otrzymanych wyników, w sposób dojrzały przeprowadziła omówienie wyników w zakresie dostępnego piśmiennictwa w tej tematyce.

Na szacunek zasługuję również fakt, że Kandydatka sama wskazuje, że pomiar gęstości kości zwiększyłby wartość otrzymanych wyników, co budzi nadzieję przy przedstawionej rzetelności w przeprowadzaniu badań przez Doktorantkę na poszerzenie diagnostyki, na przykład przy pomocy metody absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego DEXA (ang. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*).

Wnioski prezentowane w cyklu prac odpowiadają na postawione tezy wskazując na istotną rolę ubytku filtracji kłębuszkowej po nefrektomii na zaburzenia metabolizmu mineralno-kostnego. Szczególnie wart jest podkreślenia wpływ zmniejszenia GFR na zwiększenie wydalania sklerostyny w celu zachowania stałego stężenia tego białka we krwi. Wniosek drugi podkreśla, że w przypadku znaczącego ubytku GFR i wyczerpania mechanizmów kompensacyjnych dochodzi do retencji stężenia sklerostyny we krwi. Również zabieg usunięcia częściowego lub całkowitego nerki powoduje zmniejszenie stężenia Klotho już w krótkim okresie po nefrektomii. Wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań wskazują na możliwość wykorzystania tych wskaźników w ocenie wczesnych zaburzeń mineralno-kostnych. Wysokie stężenia sklerostyny oraz redukcja stężenia białka Klotho, które wiążą się z ubytkiem masy kostnej mogą więc być użytecznymi markerami zaburzeń metabolizmu mineralno-kostnego u chorych po nefrektomii.

Wielce Szanowna Pani Dziekan,

Rozprawa doktorska lek. med. Katarzyny Kakareko jest przykładem kompleksowego, dobrze zaplanowanego badania klinicznego, o ważnych implikacjach praktycznych. Wnioski wynikające z pracy powinny utwierdzić w przekonaniu wszystkich lekarzy odpowiedzialnych za chorych po zabiegu nefrektomii, że związane z zabiegiem usunięcia nerki zmiany w gospodarce mineralno-kostnej mogą prowadzić do zwiększenia częstości złamań w tej populacji chorych. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wskazują na możliwość wczesnego określenia zmian w stężeniu markerów metabolizmu kostnego, związanych z redukcją filtracji kłębuszkowej, co w konsekwencji może przyczynić się do wyodrębnienia populacji chorych zagrożonych dalszymi powikłaniami kostnymi. Wdrożenie wczesnej prewencji może skutkować zmniejszeniem ilości złamań, częstości hospitalizacji i śmiertelności w tej grupie pacjentów, co z punktu widzenia praktycznego jest godne szczególnego podkreślenia. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wpisują się w cykl obserwacji poczynionych w różnych ośrodkach nefrologicznych na świecie, przyczyniając się do tworzenia całościowego obrazu zaburzeń metabolizmu mineralno-kostnego u chorych po nefrektomii. Mając powyższe na

uwadze, wnoszę do Pani Dziekan o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Kakareko do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim, gdyż przedstawiona przez Nią rozprawa spełnia wszystkie kryteria określone w art. 16 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w dziedzinie sztuki z dnia 14 marca 2003r. Ze względu na jakość i kompleksowość przeprowadzonych badań, niezmierną staranność samej pracy jak i uzyskane wyniki opublikowane w międzynarodowych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania – wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Katarzyna Krzanowska

Dr hab. n.med. Katarzyna Krzanowska
Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Dr hab. n. med. Katarzyna Krzanowska
Specjalista chorób wewnętrznych
NEFROLOG
8179888