Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; sekretariat: tel. 71736 44 00, fax 71736 44 09

Prof. dr hab. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Marty Lemiesz pt. „OCENA STĘŻENIA ROZPUSZCZALNEJ IZOFORMY RECEPTORA DLA KOŃCOWYCH PRODUKTÓW GLIKACJI (sRAGE) ORAZ RENALAZY WE KRWI DZIECI Z PIERWOTNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM ORAZ HIPERURYKEMIĄ".

Rozprawa doktorska została przygotowana przez lekarz Martę Lemiesz na podstawie cyklu trzech publikacji:

1. Marta Lemiesz, Edyta Tenderenda-Banasiuk, Dorota Sosnowska, Agnieszka Rybi-Szumińska, Justyna Storonowicz, Tomasz Lemiesz, Anna Wasilewska „The Possible Impact of Hyperuricemia on Serum Soluble Receptor for Advanced Glycation end Products (sRAGE) Levels in Teenagers: A Case Control Study". Current Pharmaceutical Design, 2018;24(27):3232-3239. IF=2,757, MNiSW=30
2. Marta Lemiesz, Edyta Tenderenda-Banasiuk, Dorota Sosnowska, Katarzyna Taranta-Janusz, Anna Wasilewska „Serum Renalase Levels in Adolescents with Primary Hypertension". Pediatric Cardiology, 2018;39(6):1258-1264. IF=1,54, MNiSW=20
3. Marta Lemiesz, Katarzyna Taranta-Janusz, Katarzyna Werbel, Anna Wasilewska „Role of RAGE and its ligands - AGES in hypertension and cardiovascular diseases". Pediatria i Medycyna Rodzinna, 2019 - praca przyjęta do druku. MNiSW=10

Pierwsze dwie prace mają charakter oryginalny, trzecia przeglądowy. Sumaryczna punktacja cyklu prac wynosi: IF-4,297; MNiSW-60. Lekarz Marta Lemiesz jest pierwszym autorem wszystkich prac. Indywidualny udział Autorki w ich powstaniu został jednoznacznie określony, wynosi 60% w każdej publikacji i stanowi własny dorobek Kandydatki. Złożoność problematyki badawczej i zastosowanych metod w pełni uzasadnia zespołowy charakter prowadzenia badań i publikacji wyników. Współautorzy prac złożyli stosowne pisemne oświadczenia dotyczące udziału w przygotowaniu powyższych publikacji i wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w przewodzie doktorskim lekarz Marty Lemiesz.

Przedłożona mi do oceny rozprawa dotyczy dwóch ściśle związanych ze sobą zagadnień: nadciśnienia tętniczego (NT) oraz hiperurykemii w chorobach układu sercowo-naczyniowego. W ostatnich latach wzrasta ich znaczenie w populacji pediatrycznej. Pierwotne NT (PNT) jest istotnym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego, z ich zaawansowaniem w okresie dorosłości. Jego rozpoznanie i adekwatne leczenie ma konsekwencje nie tylko osobnicze, ale i ogólnospołeczne. PNT jest zespołem chorobowym niejednorodnym patogenetycznie. Pomimo prowadzenia intensywnych badań doświadczalnych i klinicznych, nie udało się w pełni wyjaśnić złożonych mechanizmów prowadzących do jego rozwoju. Jednym z istotnych nowych czynników może być RAGE (receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji), będący multiligandowym receptorem przezbłonowym. Po połączeniu liganda z RAGE następuje aktywacja wielu szlaków sygnałowych. Wśród nich m.in. stres oksydacyjny, procesy immunologiczne i zapalne mają istotne znaczenie dla rozwoju nadciśnienia tętniczego. Z kolei szlak renalazowy stanowi stosunkowo nowo poznany element mechanizmu regulacji układu współczulnego, którego funkcja jest jedną z determinant rozwoju NT. Prace dotyczące w/w zagadnień są nieliczne.

Z przytoczonych informacji wynika, że tematyka badań podjętych przez Doktorantkę jest całkowicie nowoczesna i aktualna, szczególnie w świetle intensywnych poszukiwań molekularnych podstaw najważniejszych chorób XXI wieku. Wyniki prac z udziałem Doktorantki dzięki pionierskim obserwacjom dotyczącym czynników patogenetycznych NT mogą być przydatne dla nurtu poszukiwań i prób opracowania nowoczesnych, tzw. spersonalizowanych terapii. W związku z powyższym jeszcze raz podkreślam nowatorstwo i wagę badań przeprowadzonych przez Doktorantkę pod kierunkiem profesor Anny Wasilewskiej.

Przedłożona dysertacja, licząca 83 strony, zawiera wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, liczbowe zestawienie prac Doktorantki, wykaz skrótów, wprowadzenie, publikacje stanowiące rozprawę doktorską poprzedzone ich omówieniem, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa, ponadto informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich oraz oświadczenie o zgodzie na wykorzystanie publikacji w rozprawie oraz życiorys doktorantki w j. polskim i angielskim. W ocenie redakcyjnej należy podkreślić

wysoką staranność edytorską. Język rozprawy jest precyzyjny i logiczny, co ma istotne znaczenie dla zrozumienia przedstawionych złożonych zagadnień.

Na początku rozdziału „Wprowadzenie" Autorka omówiła epidemiologię, kryteria rozpoznawania i etiologię NT. W zamieszczonej w tej części Tabeli 1 błędnie podano kryterium nadciśnienia tętniczego 1 stopnia („od 90 do 99 + 5 mmHg", powinno być od 95). W tytule tabeli należałoby podać jej źródło oraz informację wg kogo definicje zostały zmodyfikowane. Na uwagę zasługuje podkreślenie przez Doktorantkę wzrostu częstości rozpoznawania PNT oraz występowania powikłań narządowych NT u młodzieży już w momencie jego rozpoznania. Niejasnym jest dla mnie przytoczenie przez Autorkę (cytuję): *„opracowania eksperckiego American Academy of Pediatrics z 2017 r."* i podanie pracy z 2004r. jako odnośnika do piśmiennictwa (pozycja nr 13 spisu piśmiennictwa). W dalszej części „Wprowadzenia" pani Marta Lemiesz skrótowo przedstawiła rolę hiperurykemii w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz RAGE i renalazę jako potencjalne ogniwa w patogenezie NT. Stwierdziła, że pojawiają się coraz to nowe prace opisujące (cytuję) *„związek hiperurykemii z nadciśnieniem tętniczym i/lub zespołem metabolicznym w populacji dzieci i młodzieży z uwagi na występowanie epidemii zespołu metabolicznego oraz nadciśnienia tętniczego w wieku rozwojowym"*. Określenie „epidemia" w tym kontekście jest nadużyciem, biorąc pod uwagę kryteria epidemiologiczne bez podania np. precyzyjnej definicji zespołu metabolicznego (są różne) i obszaru terytorialnego tej tendencji wzrostowej. Wstęp jest dobrą podstawą do przedstawionych w pracach, zarówno oryginalnych, jak i przeglądowej, wzajemnych powiązań pomiędzy stężeniem sRAGE a hiperurykemią i wartościami ciśnienia tętniczego oraz stężeniem renalazy i wartościami ciśnienia tętniczego. Wysoko oceniam pracę przeglądową, w której w przejrzysty sposób scharakteryzowano oś AGE-RAGE, zwięźle opisano jej związki z różnymi chorobami, w szczególności naczyń wieńcowych i PNT. W dostępnej literaturze brakuje tego typu opracowań, które dodatkowo zawierają konkretne podsumowanie dotychczasowych prac/badań, będące wskazówką do zastosowania omawianych związków jako biomarkerów ciężkości schorzenia i predyktora powikłań sercowo-naczyniowych.

W przedłożonej rozprawie doktorskiej nie ma osobnego rozdziału dotyczącego celów rozprawy. Doktorantka wspomniała o nich we „Wprowadzeniu" oraz szczegółowo wymieniła przy omawianiu prac oryginalnych. Podobnie nie przedstawiła wniosków wypływających z całości dysertacji, tylko podała je przy omawianych pracach. Pod względem formalnym sposób ten jest do przyjęcia.

Celem badań przedstawionych w pierwszej pracy oryginalnej (*The Possible Impact of Hyperuricemia on Serum Soluble Receptor for Advanced Glycation end Products (sRAGE) Levels in Teenagers: A Case Control Study*) było: (a) określenie związku pomiędzy stężeniem sRAGE a stężeniem kwasu moczowego w surowicy dzieci i nastolatków z hiperurykemią oraz (b) określenie wpływu NT na stężenie sRAGE w surowicy w tej grupie. Badanie zostało starannie zaplanowane, a w pracy szczegółowo scharakteryzowano grupę badawczą i referencyjną, niezwykle precyzyjnie podano kryteria włączenia i wyłączenia, zastosowane metody i oznaczenia laboratoryjne. Dokładność informacji z tego zakresu pozwala na powtórzenie badania, co stanowi o bardzo wysokiej jakości przeprowadzonego eksperymentu badawczego. Wyniki przedstawiono przejrzyście, analiza statystyczna nie budzi zastrzeżeń. Doktorantka stwierdziła istotnie statystycznie wyższe stężenie sRAGE u pacjentów z hiperurykemią oraz brak znamiennych różnic w stężeniu sRAGE między podgrupami z NT i bez. Odnotowała dodatnią korelację pomiędzy stężeniem sRAGE i kwasu moczowego oraz brak zależności pomiędzy stężeniem sRAGE a wartościami ciśnienia tętniczego. Wnioski pracy (cytuję: „*W przedstawionym badaniu stężenie sRAGE było podwyższone u dzieci z hiperurykemią. Wydaje się, że ani nadciśnienie tętnicze, ani podwyższony wskaźnik BMI nie wpływają znacząco na stężenie receptora sRAGE w surowicy krwi. Potrzeba dalszych badań, aby określić prawdopodobny wpływ kwasu moczowego na stężenie sRAGE oraz określić jego przydatność kliniczną.*") wypływają z uzyskanych wyników, odpowiadają na cele badania i dobrze korespondują z całością pracy. Należy podkreślić, że praca Autorki jest pierwszą w literaturze medycznej, w której wykazano wzrost sRAGE u młodocianych pacjentów z hiperurykemią oraz dodatnią korelację pomiędzy sRAGE i stężeniem kwasu moczowego w surowicy. W dyskusji Doktorantka z dużą swobodą zinterpretowała uzyskane wyniki i, co szczególnie cenne, zaproponowała potencjalne mechanizmy odpowiadające za w/w zależności. Rzeczowość w prowadzeniu wielowątkowej analizy, krytyczna interpretacja danych, świadomość ograniczeń i konkretna propozycja dalszych badań w tym temacie wskazują na dojrzałość naukową pani Marty Lemiesz.

Celem badań zaprezentowanych w drugiej pracy oryginalnej (*Serum Renalase Levels in Adolescents with Primary Hypertension*) była: (a) ocena stężenia w surowicy renalazy u dzieci i młodzieży z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym oraz (b) ocena wpływu hiperurykemi na stężenie renalazy w surowicy dzieci i młodzieży z NT, jak również z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Analogicznie jak w poprzedniej pracy Doktorantka rzeczowo przedstawiła dobór badanych i zastosowane metody, po raz kolejny

dając dowód posiadania dobrego warsztatu badawczego. Do ciekawszych wyników należy wykazanie istotnie statystycznie wyższego stężenia renalazy u pacjentów z hiperurykemią w porównaniu do osób z normourykemią, zarówno w grupie pacjentów z nadciśnieniem, jak i bez, ponadto stwierdzenie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniami renalazy i kwasu moczowego. Doktorantka słusznie sugeruje kliniczne znaczenie wykazanego związku pomiędzy renalazą i kwasem moczowym. W dyskusji Autorka wyczerpująco skonfrontowała swoje wyniki z innymi pracami eksperymentalnymi i klinicznymi, których wyniki są niejednoznaczne i niespójne, co często utrudnia analizę, ale dla Doktorantki było okazją do wykazania się szeroką wiedzą. Hipotezy dotyczące relacji kwas moczowy-renalaza-ciśnienie tętnicze są ciekawe i oryginalne. Spośród właściwie sformułowanych wniosków dwa należy wyeksponować: 1. Renalaza wydaje się odgrywać istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. 2. Podwyższone stężenie renalazy w surowicy krwi może być czynnikiem predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z hiperurykemią. Bez wątpienia mogą być one uznane za nowatorskie, o dużym potencjale poznawczym i klinicznym.

W całej dysertacji uwagę zwraca podnoszona przez Doktorantkę możliwość i konieczność dalszych badań celem głębszego wyjaśnienia postawionych zadań badawczych.

Podsumowując: Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej oraz rozwiązywania problemów naukowych. Rozprawę doktorską oceniam wysoko. Jest ona oryginalna, nowatorska, stanowi istotny wkład do wiedzy o renalazie i sRAGE w rozwoju nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Marty Lemiesz w pełni spełnia kryteria wymagane przepisami ustawy dotyczącej prac doktorskich (art.13 Ustawy z 14 marca 2003 r. o tytule i stopniach naukowych z późniejszymi zmianami). Wobec tego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.
Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy nagrodą.

Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Wrocław, dnia 2.05.2019r.

Z obowiązku recenzenta podaję drobne uwagi, które mogą być łatwo skorygowane i nie mają znaczenia dla ostatecznej oceny pracy:

- objaśnienia skrótów:

a. „IMT – intima media thickness (kompleks błona wewnętrzna-błona środkowa)", powinno być: grubość kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa.

b. "FAD - flavin adenine dinucleotide (nukleotyd flawino – adeninowy)", powinno być: dinukleotyd

- używane skróty powinny być podane przy pierwszym użyciu, s. 8: Nadciśnienie tętnicze (NT)

- piśmiennictwo wymaga korekty zapisu

- na końcu rozprawy zamieszczono życiorys Doktorantki (w j. polskim i angielskim), z którego wynika, że jest (cytuję) „*pierwszym autorem 2 prac w dziedzinie pediatrii i nefrologii dziecięcej oraz współautorem 2 kolejnych*". Odmienne dane podano na s. 5: „Zestawienie publikacji doktoranta: 5 prac, z czego 3 włączone do rozprawy doktorskiej" – w każdej z nich Doktorantka jest pierwszym autorem, a wszystkie dotyczą zagadnień nefrologii dziecięcej i pediatrii.

Prof. dr hab. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Wrocław, dnia 2.05.2019r.