Łódź, dn. 01.08.2016 r.

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego
Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Klinika
Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113
tel. 42 63 93 750

KATEDRA
NEFROLOGII I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113
tel. 42 / 63 93 750

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Eweliny Łukaszyk

„ Żelazo a stan zapalny we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek"

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna

W chorobach przebiegających ze stanem zapalnym jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroby reumatyczne, nieswoiste zapalenia jelit obserwujemy sekwestrację żelaza w obrębie komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, co doprowadza do zmniejszenia stężenia jonów żelaza w płynach biologicznych. Jest to również jednym z podstawowych mechanizmów obronnych uruchamianych w odpowiedzi na infekcję bakteryjną bądź

wirusową. Zaburzona zostaje tym samym dystrybucja żelaza - mniejsza jest dostępność żelaza dla syntezy hemoglobiny. W rezultacie dochodzi do rozwoju niedokrwistości stanu zapalnego (niedokrwistości chorób przewlekłych).

Kluczowym elementem biorącym udział w ogólnoustrojowym metabolizmie żelaza jest polipeptydowe białko - hepcydyna. Hepcydyna jest hormonem syntetyzowanym przede wszystkim w hepatocytach i uwalnianym do krwi krążącej. Synteza hepcydyny wzrasta w odpowiedzi na zwiększone zapasy żelaza w ustroju. Czynnikami biorącymi udział w regulacji metabolizmu hepcydyny są liczne białka, m.in., hemojuwelina (hemojuvelin - HJV), białko HFE (high Fe, human hemochromatosis protein), białka morfogenetyczne kości (bone morfogenetic proteins - BMP).

Hepcydyna wiąże się z obecną m.in. na błonie komórkowej enterocytów i makrofagów ferroportyną, doprowadzając do fosforylacji reszt tyrozynowych, co prowadzi do degradacji ferroportyny w lizosomach. Zahamowaniu ulega transport żelaza wchłoniętego w jelitach do krwi krążącej oraz zatrzymania jego uwalniania z makrofagów, hamując tym samym recyrkulację żelaza. Dochodzi zatem do obniżenia stężenia żelaza w osoczu.

Hepcydyna jest białkiem ostrej fazy. Wyróżnić można 2 typy odpowiedzi ostrej fazy. W typie I odpowiedź indukowana jest przez cytokiny należące do grupy IL-1 (IL-lα, IL-1β, TNF-α oraz TNF-β). W wyniku czego dochodzi do wzrostu produkcji amyloidu A, białka C-reaktywnego oraz składowej dopełniacza C3. Natomiast odpowiedź ostrej fazy typu II stymulowana jest przez IL-6. Dochodzi do wzrostu syntezy fibrynogenu, haptoglobiny oraz αl-antytrypsyny. Ekspresja hepcydyny wzrasta zarówno pod wpływem IL-lα, IL-1β, jak i IL-6. Odbywa się to poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego STAT3.

Czynniki pobudzające erytropoezę wpływają na syntezę hepcydyny, m.in. erytropoetyna (poprzez wiązanie się receptorem EPO na powierzchni komórek

wątrobowych) oraz czynnik wzrostu i różnicowania 15 (growth differentiation factor 15-GDF15) hamują ekspresję hepcydyny w stanach nasilonej erytropoezy.

Wykazano podwyższone stężenie czynnika wzrostu fibroblastów-23 w przewlekłej chorobie nerek z funkcjonalnym niedoborem żelaza i stanem zapalnym.

Istnieją doniesienia o bezpośrednim związku stężenia czynnika wzrostu fibroblastów-23 z hamowaniem erytropoezy i wywoływaniem niedokrwistości.

W kontekście tych danych Doktorantka sprecyzowała cele pracy które przedstawiają się następująco:

- ocena stanu gospodarki żelazowej u pacjentów we wczesnych stadiach przewlekłej choroby z uwzględnieniem korelacji nowych biomarkerów metabolizmu żelaza z parametrami stanu zapalnego.
- ocena stanu gospodarki żelazowej u pacjentów we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek oraz zbadanie korelacji nowych wskaźników metabolizmu żelaza ze stanem zapalnym.
- ocena korelacji FGF-23 z nowymi parametrami gospodarki żelazowej i stanu zapalnego u pacjentów we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek,

Wybór tych tematów jest bardzo trafny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa złożona jest z:

Rozdział 1 Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Rozdział 2 Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

Rozdział 3 Wstęp

3.1. Podrozdział Niedobór żelaza w przewlekłej chorobie nerek

3.2. Hepcydyna a żelazo

3.3. FGF-23 a żelazo

Rozdział 4 Omówienia prac składających się na rozprawę doktorską

4.1. Cel pracy

4.2. Materiały i Metody

4.3. Wyniki

4.4. Wnioski

Rozdział 5 Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

Rozdział 6 Streszczenie

Rozdział 7 Summary

Rozdział 8 Spis piśmiennictwa

Rozdział 9 Oświadczenie współautorów

Łącznie 54 strony.

Materiał i metody

Kryteria włączania i wyłączania są takie same dla obu prac oryginalnych. Na wykonanie badań doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (nr R-I-002/22/2014).

Szczegółowa analiza prac oryginalnych stanowiących rozprawę doktorską:

Ewelina Łukaszyk, Mateusz Łukaszyk, Ewa Koc-Żórawska, Jolanta Tobolczyk, Anna Bodzenta-Łukaszyk, Jolanta Małyszko.:

Iron status and inflammation in early stages of chronic kidney disease.

Kidney and Blood Presssure Research, 2015; 40: 366-373

Grupa 59 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, 1-3 stadium. 3 grupy badane: z absolutnym, funkcjonalnym niedoborem żelaza i pacjenci z prawidłowa gospodarką żelazową. Oznaczono: morfologię, kreatyninę, mocznik, CRP, żelazo, ferrytynę, całkowita zdolność wiązania żelaza, fibrynogen, czas protrombinowy, saturację transferryny.

Pacjenci z funkcjonalnym niedoborem żelaza byli najstarszą grupą chorych. Prezentowali również statystycznie istotnie wyższe stężenia fibrynogenu, ferrytyny i hepcydyny w porównaniu do chorych z absolutnym niedoborem żelaza. Ponadto charakteryzowali się istotnie wyższym stężeniem CRP, hsCRP, GDF-15 w porównaniu do pacjentów z CKD bez zaburzeń w gospodarce żelazowej. Co więcej, funkcjonalnemu niedoborowi żelaza towarzyszyły niższe wartości eGFR i wyższe stężenia mocznika w porównaniu do grupy z prawidłową zawartością żelaza.

W analizie regresji wieloczynnikowej predyktorami hepcydyny była IL-6 (współczynnik p = 0,269), fibrynogen (współczynnik p = 0,412) i ferrytyna (współczynnik p = 0,317), skorygowany R2 = 38%.

Ewelina Łukaszyk, Mateusz Łukaszyk, Ewa Koc-Żórawska, Anna Bodzenta-Łukaszyk, Jolanta Małyszko.:

Fibroblast growth factor 23, iron and inflammation - are they related in early stages of chronic kidney disease?

Archives of Medical Science, 2016; DOI: 10.54114/aoms.2016.58647

Grupa badana 84 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (2 i 3 stadium) I grupa kontrolna (23 osoby). Pacjenci podzieleni na 3 grupy uwzględniające stężenie żelaza w surowicy. Oznaczono czynnik wzrostu fibroblastów 23, hepcydynę, rozpuszczalny receptor transferryny, Il-6, hsCRP.

Pacjenci z rozpoznaniem CKD mieli średnio 69 lat, zaś najczęstszymi chorobami towarzyszącymi, a zarazem przyczynami CKD były nadciśnienie tętnicze (60%) i cukrzyca typu 2 (24%). Wykazano statystycznie istotnie wyższe stężenie FGF-23 ($p < 0,001$), ferrytyny ($p = 0,03$), WBC ($p < 0,001$) i sTFR ($p < 0,001$) u chorych z rozpoznaniem CKD w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto chorzy z przewlekłą chorobą nerek mieli istotnie niższe stężenie żelaza ($p = 0,02$).

W grupie pacjentów z CKD i najniższym stężeniem żelaza wykazano najwyższe wartości parametrów stanu zapalnego tj. IL-6, hsCRP i fibrynogenu.

Rozprawę kończy 5 wniosków:

1. Subkliniczny stan zapalny ma wpływ na gospodarkę żelazową u chorych we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek.
2. Niedobór żelaza u chorych z przewlekłą chorobą nerek powinien w pierwszej kolejności skłaniać klinicystę do poszukiwania stanu zapalnego bądź źródła infekcji.
3. Szczegółowe poznanie korelacji nowych parametrów gospodarki żelazowej oraz stanu zapalnego może przyczynić się do ujednolicenia kryteriów diagnostyki samego niedoboru żelaza w populacji pacjentów we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek.
4. Nowe parametry gospodarki żelazowej w korelacji ze wskaźnikami stanu zapalnego mogą w przyszłości okazać się użyteczne w codziennej praktyce klinicznej w celu diagnostyki różnicowej niedokrwistości chorób przewlekłych i niedokrwistości z niedoboru żelaza.
5. Poszukiwanie zależności między niedoborem żelaza a różnorodnymi parametrami obejmującymi stan zapalny, markery obrotu kostnego itp. może przyczynić się do

poznania wczesnych implikacji klinicznych niedoboru żelaza bez niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Uwagi recenzenta:

Ograniczeniu ulec powinna ilość wniosków w szczególności wniosek 4 i 5.

Rozprawa przygotowana według odpowiednio dobranych celów, przejrzyście. Cele pracy zostały osiągnięte i opublikowane w czasopismach ze znaczącym IF. Zatem podlegały analizie i ocenie merytorycznych recenzentów.

Podsumowując podkreślam walory poznawcze, nowoczesność, oryginalność przeprowadzonych badań, co potwierdzają dobre publikacje.

Rozprawa doktorska lek. med. Eweliny Łukaszyk spełnia ustawowe wymogi uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Eweliny Łukaszyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK KLINIKI
Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
prof. dr hab. n. med. Jacek Rysz