Warszawa 20.05.2019

Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. med. Magdaleny Zając pt. „Czynnik wzrostu fibroblastów 23 a aktywacja układu renina-angiotensyna u dzieci i młodzieży z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym"

Doktorantka podjęła temat oceny znaczenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) dla układu renina-angiotensyna u dzieci i młodzieży z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Problem nadciśnienia tętniczego (NT) dotyczy 3-5% populacji pediatrycznej, a jego częstość rośnie wraz z wiekiem badanych dzieci. Obecnie w populacji krajów zachodnich ze względu na niekorzystne zmiany trybu życia, wzrasta częstość nadciśnienia tętniczego pierwotnego, które staje się powoli dominującą formą nadciśnienia także w wieku rozwojowym.
Tematyka podjętych badań jest aktualna i znakomicie wpisuje się we współczesne nurty badawcze dotyczące znaczenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest złożona i nie w pełni poznana. Obecnie uważa się, że nadciśnienie pierwotne jest nie tylko chorobą dotyczącą układu tętniczego, ale wielopłaszczyznowym zespołem obejmującym nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej, nadaktywność układu współczulnego oraz złożone zjawiska metaboliczne.
FGF23 jest hormonem fosfaturycznym, działającym w połączeniu z białkiem Klotho, które jest koreceptorem stabilizującym jego połączenie z receptorem. FGF23 powoduje zmniejszenie syntezy 1,25$(OH)_2$D3, oraz hamowanie uwalniania PTH z przytarczyc. Udział FGF23 w patogenezie NT wg obecnie dostępnych danych, wynika głównie z jego wpływu na regulację reabsorpcji sodu i wody w cewkach nerkowych oraz aktywację układu reniba-

angiotensyna (RAS). Zagadnienia te Doktorantka omówiła poprawnie i syntetycznie we wstępie doktoratu.

Przedstawiona do oceny rozprawa obejmuje: 8 stronnicowe opracowanie w języku polskim, w którym Doktorantka przedstawiła epidemiologię i zasady rozpoznawania nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a także rolę czynnika wzrostu fibroblastów i układu renina-angiotensyna w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz 3 prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych: jedną przeglądową w języku polskim (punktacja MNiSW 11) oraz 2 publikacje oryginalne w języku angielskim opublikowane w czasopismach o współczynniku wpływu (IF Impact Factor) odpowiednio 1,483 i 2,344 i punktacji MNiSW 25 i 30 punktów. Sumaryczny IF wszystkich publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 3,827, liczba punktów MNiSW 66. We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem. W końcowej części rozprawy znajduje się streszczenie w języku polskim i angielskim, aktualne piśmiennictwo obejmujące 72 pozycje oraz oświadczenia współautorów o procentowym udziale w przedstawionych publikacjach.

W pracy przeglądowej pt. „Rola FGF23 i białka Klotho w patogenezie nadciśnienia tętniczego"opublikowanej w Wiadomościach Lekarskich w 2015 roku doktorantka wyczerpująco przedstawiła wpływ FGF23 i jego kofaktora, białka Klotho na układ sercowo-naczyniowy.

W pierwszej pracy oryginalnej opublikowanej w 2018 roku w Croatian Medical Journal Doktorantka postawiła za cel ocenę czy u dzieci i młodzieży z NT obserwuje się wyższe stężenia FGF23 w moczu w porównaniu z grupą odniesienia oraz sprawdziła zależność między FGF23 wydalanym w moczu a wartościami ciśnienia tętniczego i parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Do badania zakwalifikowała 42 dzieci i młodzieży z pierwotnym NT potwierdzonym za pomocą ABPM oraz 46 zdrowych rówieśników w porównywalnym wieku i płci. Stwierdziła u dzieci z NT istotnie wyższe stężenie FGF23/kr. w moczu w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami (p=0.007). Stężenie FGF23/kr. w moczu dodatnio korelowało z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego wyrażonego w postaci wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) w obu badanych grupach.

Dodatkowo stwierdzono ujemną korelację między FGF23/kr. w moczu a stężeniem 25(OH)D w surowicy (r=-0.322, p=0.036) i wydalaniem fosforanów w moczu (r=- 0.711, p<0.001). Wyniki badań pozwoliły Doktorantce na wyciągnięcie słusznych wniosków, że FGF23 wydaje się odgrywać istotną rolę w patogenezie NT u dzieci i młodzieży, szczególnie u tych z izolowanym skurczowym NT co może mieć w przyszłości implikacje kliniczne. Jednak hipoteza, że FGF23 może stać się w przyszłości punktem uchwytu działania nowych leków hipotensyjnych wydaje się zbyt daleko idąca szczególnie, że stężenie FGF23 w surowicy nie korelowało z parametrami ciśnienia tętniczego.

Pracę oceniam wysoko, autorka poczyniła interesujące obserwacje, wzbogacające wiedzę o zależnościach nadciśnienia tętniczego i gospodarki wapniowo-fosforowej.

W drugiej pracy oryginalnej pt. „Urinary excretion of renin and angiotensinogen in hypertensive children and adolescents" przyjętej do druku w 2018 roku w Archives of Medical Science Doktorantka oceniła czy u dzieci i młodzieży z NT dochodzi do aktywacji wewnątrznerkowego RAS oraz który z markerów wewnątrznerkowego RAS, stężenie reniny czy angiotensynogenu (AGT) w moczu, lepiej odzwierciedla jego aktywność wśród dzieci z NT. Do badania zakwalifikowała 58 dzieci i młodzieży z rozpoznanym pierwotnym NT oraz jako grupę odniesienia 29 dzieci i młodzieży z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i parametrami funkcji nerek, u których nie stwierdzono w wywiadzie istotnych problemów zdrowotnych. Autorka stwierdziła u dzieci z NT, w porównaniu z grupą odniesienia, wyższe stężenie reniny/kr. w moczu (6.99 v 2.93 pg/mg, p=0.003). Nie stwierdziła natomiast istotnej różnicy w stężeniu AGT/kr. w moczu między badanymi grupami. Przeprowadzona analiza wykazała korelację między stężeniem reniny/kr. w moczu a wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zapisie ABPM w grupie dzieci z NT (r=0.419, p=0.0002) oraz korelację między stężeniem reniny/kr. w moczu a stężeniem AGT/kr. w moczu. W grupie odniesienia nie obserwowano istotnych korelacji pomiędzy badanymi parametrami. Nie stwierdzono także różnicy w poziomie FGF23 w osoczu między grupą dzieci z NT a grupą odniesienia. Podobnie nie stwierdzono korelacji miedzy FGF23 w osoczu a wartościami pomiarów ciśnienia tętniczego skurczowego ani rozkurczowego. Nie wykazano także korelacji miedzy FGF23 w osoczu a stężeniem AGT/kr. w moczu. Autorka słusznie zauważyła, że być może aktywacja wewnątrznerkowego a nie systemowego RAS odgrywa większą rolę w patogenezie

NT w populacji dzieci i młodzieży. Wydaje się że to właśnie stężenie reniny a nie AGT w moczu lepiej odzwierciedla jej aktywność w tej grupie wiekowej.
Również i tą publikację oceniam wysoko, zwłaszcza, że w piśmiennictwie światowym prac dotyczących mechanizmów patofizjologicznych w nadciśnieniu pierwotnym u dzieci jest niewiele.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobną pomyłkę w tekście: na stronie 18 wartość współczynnika korelacji renina/kr. a AGT/kr. jest przedstawiona jako ujemna a powinna być dodatnia, co zresztą widnieje poprawnie w tekście pracy.

Przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim w myśl ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Zaplanowanie badań, wykonanie prac, z których wyciągnięto istotne wnioski, świadczą o opanowaniu warsztatu badawczego przez Doktorantkę.

Zwracam się do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Zając do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska

dr hab. med.
Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska
pediatra, nefrolog, nefrolog dziecięcy
1761469