UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
II Katedra Pediatrii
Klinika Nefrologii Dziecięcej
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin
tel./fax: 81 718-54-70, 81 743 01-17

Recenzja rozprawy doktorskiej

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

Nadciśnienie tętnicze (NT) dotyczy ok. 30% światowej populacji i należy do wiodących przyczyn przedwczesnej chorobowości i śmiertelności człowieka wskutek powikłań sercowo- naczyniowych. U dorosłych, w ponad 90% przypadków ma ono charakter pierwotny, uwarunkowany środowiskowo i genetycznie, a u pozostałych- wtórny, związany m. in. z chorobami nerek, naczyń czy układu endokrynnego. Do niedawna uważano nadciśnienie pierwotne za marginalny problem zdrowotny wieku rozwojowego, w którym koncentrowano się głównie na przypadkach nadciśnienia wtórnego. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne ostatnich dekad wykazały jednak, że chorobowość nadciśnienia pierwotnego wśród populacji dzieci i młodzieży państw zachodnich wynosi nawet 4-5% i ma tendencję wzrostową. Budzi to zrozumiały niepokój w kontekście możliwych powikłań i dlatego jest przedmiotem badań nad etiopatogenezą tego zjawiska. Niewątpliwie jego najważniejszą przyczyną jest wzrost zapadalności na nadwagę i otyłość, w przebiegu których dochodzi do wyzwolenia szeregu pro- hipertensyjnych zaburzeń. Jak się wydaje, do najważniejszych z nich należą: stymulacja układu współczulnego i renina-angiotensyna, retencja sodu czy rozrost wewnątrzbrzusznej czy wewnątrznaczyniowej tkanki tłuszczowej. Niemniej jednak patomechanizm nadciśnienia pierwotnego związanego i niezwiązanego z nadwagą i otyłością nie jest w pełni poznany i wciąż uzupełniany o nowe odkrycia. Dlatego też przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Zając dotycząca związku czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) i wewnątrznerkowego układu renina- angiotensyna z pierwotnym NT wpisuje się w aktualny nurt badań nad tym problemem.

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o 3 prace, w tym dwie opublikowane i jedną przyjętą do druku. Pierwsza z nich, przeglądowa została napisana w języku polskim, pozostałe, oryginalne- w języku angielskim. We wszystkich Doktorantka jest pierwszą autorką, z minimum 60% udziałem własnym. Są one ze sobą tematycznie i logicznie powiązane, a ich łączna punktacja wynosi 3,827 IF oraz 66 punktów wg punktacji MNiSW.

Manuskrypt rozprawy składa się z 79 stron i obejmuje wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, analizę bibliometryczną Doktorantki, wstęp, omówienie prac wchodzących w skład rozprawy i kopie ich oryginałów, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, informacje dotyczące udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich oraz oświadczenie o zgodzie na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej. Rozprawę zamyka życiorys Doktorantki w języku polskim i angielskim.

We wstępie Autorka w sposób bardzo przejrzysty i syntetyczny, w oparciu o aktualne piśmiennictwo omówiła epidemiologię, etiologię, kryteria rozpoznania i klasyfikację NT, jak również rolę FGF23 oraz układu renina- angiotensyna w fizjologii i patomechanizmie tej patologii. Sposób przedstawienia powyższych zagadnień świadczy o bardzo dobrym teoretycznym przygotowaniu Autorki do podjętego tematu i stanowi właściwe wprowadzenie do dalszej części rozprawy.

Pierwsza z załączonych prac pt. „Rola FGF23 i białka Klotho w patogenezie nadciśnienia tętniczego" została opublikowana w Wiadomościach Lekarskich (11 pkt wg MNiSW). Ma ona charakter pracy przeglądowej, w której jasno i wnikliwie omówiono wpływ FGF23 i jego kofaktora, białka Klotho na układ sercowo-naczyniowy, w tym na ciśnienie tętnicze krwi. Publikacja powstała w oparciu o 52 pozycje aktualnego i właściwie dobranego piśmiennictwa. Można traktować ją jako wstęp do kolejnej pracy pt. „Urine fibroblast growth factor 23 levels in hypertensive children and adolescents" opublikowanej w Croatian Medical Journal (IF 1,483, 25 pkt. wg MNiSW). W tej oryginalnej pracy Doktorantka zgodnie ze sformułowanymi celami wykazała istotnie statystycznie wyższe stężenie wskaźnika FGF23/kreatynina w moczu pacjentów pediatrycznych z pierwotnym NT w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Ponadto stwierdziła dodatnią korelację tego parametru z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego, a ujemną ze stężeniem 25(OH)D w surowicy i wydalaniem fosforanów z moczem. Uzyskane wyniki wskazują więc na istotną rolę FGF23 w patogenezie pierwotnego NT u dzieci i młodzieży, w szczególności u tych z izolowanym skurczowym NT. Praca ta ma więc nie tylko charakter poznawczy, ale wskazuje na FGF23 jako potencjalny punkt uchwytu działania nowych leków hipotensyjnych.

Drugą z oryginalnych publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej jest przyjęta niedawno do druku w Archives of Medical Science (IF 2,344, 30 pkt wg MNiSW) praca pt „Urinary excretion of renin and angiotensinogen in hypertensive

children and adolescents". Wykazano w niej, iż dzieci z pierwotnym NT, w porównaniu do ich zdrowych rówieśników wykazują istotnie statystycznie wyższe wartości wskaźnika renina/kreatynina w moczu, czego nie zaobserwowano w odniesieniu do wskaźnika angiotensynogen/kreatynina. Dodatkowo u dzieci z NT, pierwszy z tych parametrów w sposób istotny dodatnio korelował z wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zapisie ABPM, jak również z wartościami wskaźnika angiotensynogen/kreatynina w moczu. Uprawniona jest więc konkluzja Autorki, iż u dzieci i młodzieży z pierwotnym NT dochodzi do aktywacji wewnątrznerkowego układu renina-angiotensyna, czego markerem może być oznaczanie stężenia reniny w moczu. W badanej grupie Doktorantka oznaczała też osoczowe stężenie FGF23 (dane nieopublikowane). Wartości tego parametru nie różniły się jednak istotnie między grupą dzieci z pierwotnym NT a zdrowymi rówieśnikami. Ponadto nie korelował on istotnie z wartościami ciśnienia tętniczego i markerami wewnątrznerkowego układu renina- angiotensyna. Wyniki te w kontekście wniosków z pierwszego z omawianych badań wydają się zaskakujące, na co zresztą słusznie zwraca uwagę sama Doktorantka. Świadczy to o złożoności patomechanizmu pierwotnego NT.

W mojej ocenie przeprowadzone badania zostały odpowiednio zaplanowane i przeprowadzone we właściwie dobranych grupach pacjentów, w oparciu o nowoczesną metodologię. Sposób przedstawienia wyników, ich krytyczne omówienie, dyskusja, ostrożnie formułowane wnioski i wybór piśmiennictwa świadczą o dojrzałości i dobrym przygotowaniu Doktorantki do pracy naukowej. Zostało to również docenione przez niezależnych recenzentów, których pozytywne opinie pozwoliły na publikacje w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Wszystkie one istotnie zwiększają niemały już dotychczasowy dorobek naukowy Doktorantki.

W mojej opinii rozprawa zawiera jedynie niewielką liczbę drobnych mankamentów, głównie o charakterze edytorskim, na które chciałbym zwrócić uwagę.

1. We wstępie brakuje wyjaśnienia niektórych anglojęzycznych skrótów jak NHANES czy AAP. Warto byłoby też doprecyzować jakie cele miały badania, na które powołuje się Autorka (NHANES, OLAF, CARDIA, ARIC).
2. Istnieją błędy w definicji NT 1 stopnia, zarówno w tekście jak i w załączonej tabeli nr 1.
3. W tytułach tabel 1 i 2 brakuje odpowiednich cytowań.

4. W omówieniu pracy nr 2, brak jest doprecyzowania, że badaniami objęto chorych z pierwotnym NT.
5. W omówieniu pracy nr 3 dla określenia angiotensynogenu użyto niejednolitych skrótów ANG i AGT.
6. W omówieniu obu prac oryginalnych wydalanie FGF23, angiotensynogenu i reniny przedstawiano w postaci wartości wskaźników kreatyninowych i tak powinny one być konsekwentnie nazywane. Nieprecyzyjne jest stosowanie określeń „stężenie FGF23/kreatynina", „stężenie AGT/kreatynina" czy „stężenie renina/kreatynina".

Chciałbym podkreślić, że powyższe uwagi nie umniejszają merytorycznej wartości dysertacji, z którą z ciekawością się zapoznałem. Sądzę, że dostarcza ona istotnych danych do dalszych badań nad patomechanizmem pierwotnego NT u dzieci i młodzieży, a także wskazuje na nowe potencjalne cele terapeutyczne.

W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. 2016, poz. 882, z późn. zm.). Dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim UM w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Zając do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Neurologii Dziecięcej
II Katedry Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
dr hab. n. med. Przemysław Sikora
Profesor nadzwyczajny

dr hab. n.med. Przemysław Sikora

Lublin 25. kwietnia 2019 r.