

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

mgr Beaty Siekluckiej

pt. „Układ OPG/RANKL a masa, gęstość mineralna i właściwości biomechaniczne kości udowej w modelu eksperymentalnej przewlekłej choroby nerek u szczura”

Przewlekła choroba nerek (PChN) uznawana za chorobę cywilizacyjną, stanowi groźny problem medyczny oraz społeczny, ponieważ choruje na nią ok. 15% naszej populacji. W przebiegu tej choroby obserwujemy u pacjentów pogarszanie wszystkich funkcji nerek: endokrynej, wydalniczej i metabolicznej, w wyniku czego dochodzi do problemów sercowo-naczyniowych, dyslipidemii, nadciśnienia płucnego, kalcyfikacji tkanek miękkich i naczyń krwionośnych, niedokrwistości i zaburzeń mineralno-kostnych oraz neuropatii. To zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz mineralizacji kości są jedną z poważnych przyczyn zwiększonej zachorowalności oraz śmiertelności wśród pacjentów z PChN, w związku z występowaniem zwiększonej predyspozycji do zmian związanych z osteoporozą, która doprowadza do kalectwa w tej grupie chorych. Zmiany hormonalne i biochemiczne w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu PChN, prowadzące do zaburzeń struktury i czynności układu kostnego oraz przyczyniające się do powstawania patologicznych zwapnień w ścianach naczyń tętniczych, określane są jako CKD-MBD (*chronic kidney disease-mineral and bone disorders*).

Celem ocenianej pracy było określenie zależności występujących pomiędzy stężeniem OPG i RANKL, a masą, gęstością mineralną i właściwościami biomechanicznymi kości udowej szczura w modelu eksperymentalnej PChN. Doktorantka wykonała analizy stężeń cytokin: OPG i RANKL w surowicy oraz kości gąbczastej i zbitej, a także oceniała masę i gęstość mineralną za pomocą metody Archimedesusa oraz określała właściwości biomechaniczne kości udowej stosując trzypunktowy test zginania i test zginania szyjki lewej kości udowej, mikroarchitekturę za pomocą μ CT oraz zależności pomiędzy stężeniami OPG i RANKL, a właściwościami biomechanicznymi kości udowej badanych zwierząt. Doktorantka wykonała pomiar stężenia PTH, ekspresji genów PTH1R oraz ATF4 oraz zbadała zależności pomiędzy powyższymi parametrami, a biomechaniką kości w zwierzęcym

modelu PChN. Zabieg subtotalnej nefrektomii w modelu zwierzęcym prowadzi do wzrostu stężenia klasycznych markerów niewydolności nerek: kreatyniny i azotu mocznikowego, stężenia PTH oraz łagodnej hipokalcemii. Podczas progresji PChN stężenie RANKL i stosunek RANKL/OPG uległ redukcji po zabiegu subtotalnej nefrektomii w obu analizowanych częściach kości, w porównaniu do zwierząt kontrolnych po trzech miesiącach.

Wykazano, że stężenie RANKL oraz stosunek RANKL/OPG pozostaje w ujemnej relacji ze stężeniem PTH, a jednocześnie zaobserwowano aktywację zależnego od PTH anabolicznego szlaku PTH1R/ATF4 w kościach zwierząt z PChN, który był odwrotnie skorelowany ze stężeniami RANKL i stosunkiem RANKL/OPG głównie w kości gąbczastej. Stwierdzono korzystny wpływ na właściwości biomechaniczne kości zbitiej, podczas gdy kość gąbczasta staje się sztywniejsza i mniej elastyczna po aktywacji ścieżki sygnałowej zależnej od endogennego PTH i niskiego stosunku RANKL/OPG. Doktorantka wykazała, że aktywacja szlaku PTH/PTH1R/ATF4 i redukcja RANKL/OPG jest powiązana z przyrostem masy i gęstością mineralną kości udowej młodych, intensywnie rosnących szczurów z PChN. Przeprowadzone badania potwierdzają istotną rolę układu RANKL/OPG w patogenezie CKD-MBD, które mogą w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych strategii postępowania w diagnostyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych u pacjentów z PChN, a szczególnie u dzieci.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Beaty Siekluckiej posiada układ, który obejmuje wprowadzenie, cel pracy, załączone publikacje składające się na rozprawę doktorską, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, dorobek i doświadczenie naukowe autora, życiorys oraz oświadczenie współautorów publikacji.

Rozprawa doktorska mgr Beaty Siekluckiej stanowi cykl dwóch prac opatrzony wspólnym tytułem: „Układ OPG/RANKL a masa, gęstość mineralna i właściwości biomechaniczne kości udowej w modelu eksperymentalnej przewlekłej choroby nerek u szczura”. W skład rozprawy doktorskiej wchodzi następujące publikacje:

1. **Beata Znorko**, Dariusz Pawlak, Ewa Oksztulska-Kolanek, Tomasz Domaniewski, Anna Pryczynicz, Alicja Roszczenko, Joanna Rogalska, Paweł Lipowicz, Michał Doroszko, Małgorzata Michalina Brzóska, Krystyna Pawlak: *RANKL/OPG system regulation by endogenous PTH and PTH1R/ATF4 axis in bone: Implications for bone accrual and strength in growing rats with mild uremia*. Cytokine; 2018:106,19-28.
2. **Beata Znorko**, Ewa Oksztulska-Kolanek, Małgorzata Michałowska, Tomasz Kamiński, Krystyna Pawlak: *Does the OPG/RANKL system contribute to the bone-*

vascular axis in chronic kidney disease? A systematic review. Advances in Medical Sciences; 2017;62;1;52-64.

Prace były opublikowane w latach 2017-2018. Doktorantka jest pierwszym autorem w obu publikacjach. Łączna punktacja Impact Factor przedstawionego cyklu publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej wynosi ponad 5,5; a w punktach MNiSW 45. Wszystkie publikacje wchodzące w skład cyklu są wynikiem współpracy wielu autorów. Doktorant udokumentował rzetelnie swój udział w poszczególnych pracach zgodnie z przyjętymi wymogami dla tego typu prac oraz stosownymi regulacjami prawnymi w tym zakresie. Cykl prac składa się z pracy poglądowej wprowadzającej czytelnika w aktualny stan wiedzy związany z badaniami oraz pracy oryginalnej.

We wniosku końcowym stwierdzam, że problem badawczy podjęty przez Doktorantkę w rozprawie doktorskiej jest bardzo istotny, a jego opracowanie zawiera elementy nowatorskie i wnosi nowe dane w dziedzinie nauk medycznych. Badania zostały bardzo dobrze zaplanowane, przeprowadzone, a ich wyniki opublikowane w renomowanych czasopiśmie naukowych. Mają one charakter nowatorski o charakterze poznawczym. Ponadto Doktorantka wykazała się dużymi umiejętnościami w pozyskiwaniu środków finansowych z zewnętrznych źródeł (NCN) na realizację swojej rozprawy doktorskiej.

Dotychczasowy dorobek Pani mgr Beaty Siekluckiej należy uznać za wybitny. Jej łączny wskaźnik oddziaływania to 37,532 (IF), 375 punktów MNiSW, cytowana była 46 razy, a indeks H wynosi 4. Po wyłączeniu prac składających się na rozprawę doktorską, Doktorantka jest współautorką 12 publikacji (8 oryginalnych i 4 przeglądowych), brała czynny udział w 20 konferencjach polskich oraz zagranicznych, była kierownikiem projektu finansowanego przez NCN (Preludium) oraz kilku projektów finansowanych ze środków Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego w Białymstoku, a także wykonawcą w innych projektach. Doktorantka jest laureatką wielu prestiżowych nagród i wyróżnień, otrzymała dwukrotnie stypendium dla Najlepszego Doktoranta Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2015 oraz 2016 oraz nagrodę Rektora za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2015/2016.

W mojej ocenie stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Beaty Siekluckiej w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (D.U. 2016 poz. 882 z późn.zm). W związku z powyższym składam przed Wysoką Radą Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, wniosek o dopuszczenie mgr Beaty Siekluckiej

do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na fakt że praca wnosi znaczący, nowatorski wkład w dotychczasową wiedzę, wyróżnia się oryginalnością, a uzyskane wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, składam do Wysokiej Rady Naukowej Wydziału wniosek o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie w sprawie wyróżnienia rozprawy doktorskiej Pani mgr Beaty Siekluckiej

Kandydatka na stopień doktora spełnia stosowne wymogi, zgodnie z Załącznikiem Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB nr13/17 z dn. 25.01.2017r. Praca doktorska Pani mgr Beaty Siekluckiej prezentuje wysoki poziom w rozwiązaniu problemu badawczego oraz jakości i zakresu prowadzonych badań, wyróżnia ją oryginalność prowadzonych badań, zastosowanych metod i narzędzi oraz posiada wyjątkowe walory poznawcze. Praca doktorska jest składanką 2 publikacji z pierwszym autorstwem Doktorantki o łącznym IF 5,578.

Joanna Wojtkiewicz

Dr hab. n. med., Joanna Wojtkiewicz, prof. UWM
Katedra Patofizjologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie