

## Recenzja rozprawy doktorskiej lek Olumide Olatubosun Rowaiye

### ***„Wybrane białka surowicy i moczu jako biomarkery aktywności choroby w układowych zapaleniach naczyń związana z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów”***

Zapalenia naczyń to niejednorodna grupa schorzeń cechujących się pierwotnymi zmianami w postaci nacieków zapalnych w ścianie naczynia indukowanych przez procesy immunologiczne, z następczymi zmianami niedokrwiennymi w obrębie tkanek zaopatrywanych przez te naczynia o różnej lokalizacji narządowej. Układowe zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) to jedno z ważniejszych układowych zapaleń naczyń. Częstość tego zapalenia wzrasta w ostatnich latach. Niekontrolowana aktywacja granulocytów obojętnochłonnych prowadzi do ciągu immunologicznych procesów skutkujących zapaleniem naczyń. Bardzo istotną rolę odgrywa szybka diagnoza różnicowa oraz wykonanie biopsji nerki lub innego narządu. Jest wiele schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu tej choroby. Standardowe schematy z użyciem glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu w indukcji remisji i steroidów z azatiopryną w leczeniu podtrzymującym są coraz częściej zastępowane w pewnych przypadkach przez nowsze schematy z użyciem np. rituksimabu.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Olumide Olatubosun Rowaiye w sposób bardzo ciekawy i kompleksowy stara się poszerzyć naszą wiedzę na temat układowych zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów. Rozprawa ma typowy układ dla takich opracowań. Autor w rozbudowanym wstępie (34 strony), który stanowi wartościowe opracowanie na temat aktualnej wiedzy o rozpoznawaniu, podziale, różnicowaniu i leczeniu zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami pANCA dowodzi, że nadal nasza wiedza wymaga uzupełnienia a przede wszystkim szeroko pojęte postępowanie kliniczne: precyzyjne szybkie rozpoznanie, odpowiednio dobrane leczenie i monitorowanie remisji/postępu choroby. Podjęty przez Doktoranta temat uważam za niezwykle aktualny i wartościowy. Wstęp wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy i stanowi uzasadnienie



dla celu pracy, w oparciu o właściwie dobrane i aktualne dane z piśmiennictwa. Poprawnie zostały sformułowane problemy i założenia badawcze.

Cel pracy sprecyzowano w 3 punktach:

1. Podstawowy cel badania stanowiła ocena stężenia w surowicy i moczu rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) jako potencjalnego biomarkera aktywności choroby u pacjentów z w układowym zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (AAV)
2. Sprawdzenie w surowicy obecności przeciwciała przeciwko endotelinie-1 typu A (anty-ETAR) jako potencjalnego biomarkera i określenie relacji z aktywnością/remisją AAV
3. Ocena zależności pomiędzy suPAR i anty-ETAR oraz funkcją nerek, parametrami demograficznymi (płeć, wiek) a także biochemicznymi (np. CRP) i serologicznymi (np. miano ANCA)

Sześćdziesięciu pacjentów z rozpoznaniem AAV włączono do prospektywnego badania obserwacyjnego. Wszyscy pacjenci mieli zajęte procesem zapalnym nerki. Metodykę badań przedstawiono w sposób precyzyjny i przejrzysty, co pozwala na ocenę, że zastosowane techniki badań były poprawne. Załączone ryciny i tabele są bardzo pomocne w zrozumieniu metodyki pracy.

Dokumentację wyników stanowi 11 rycin i 48 tabel. Cechy oryginalności naukowej posiadają wszystkie przedstawione wyniki. Szczególnie wartościowe jest wykazanie u pacjentów z aktywnym AAV: wyższego miana przeciwciał anty-ETAR w surowicy, wyższego stężenia suPAR w osoczu oraz wyższe wartości stosunku suPAR do kreatyniny w moczu w porównaniu z pacjentami w remisji.

Dyskusja stanowi omówienie na 9 stronach, zarówno wyników zbliżonych badań, w oparciu o aktualne piśmiennictwo, które wykorzystano właściwie, jak i wyników własnych badań, odnoszonych do danych literaturowych. Ta część pracy dowodzi o doskonałej znajomości problematyki układowych zapaleń naczyń związanych z ANCA, której poświęcono rozprawę i stanowi uzasadnienie dla wyciągniętych wniosków.

Podkreślenia wymaga dojrzała krytyka zastosowanych metod badawczych oraz uzyskanych wyników, która świadczy o należyтым dystansie do uzyskanych wyników badań własnych.





Wnioski w zasadzie odpowiadają postawionym celom pracy. Elementem nowości i oryginalności naukowej, stanowiącym przesłankę do dalszych badań jest każde ze spostrzeżeń Autora dotyczące rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) jako biomarkera aktywności choroby u pacjentów z w układowym zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów. Niestety nie wszystkie pozostałe założenia badań zostały udowodnione na skutek braku istotności statystycznej ale również takie obserwacje posiadają dużą wartość poznawczą (przeciwciała przeciwko endotelinie-1 typu A).

Streszczenie zawiera najistotniejsze elementy pracy.

Piśmiennictwo (184 pozycje) jest właściwie dobrane i aktualne.

Tekst rozprawy jest napisany w sposób zrozumiały, stylistycznie i językowo bardzo poprawnie, używane są prawidłowo terminy medyczne i naukowe.

#### Uwagi recenzenta

Oceniana praca nie budzi istotnych zastrzeżeń merytorycznych. Dotyczy aktualnej problematyki, a wykorzystane techniki badawcze są prawidłowo zastosowane i nowoczesne. Natomiast przedyskutowania wymagają fragmenty samej rozprawy.

1. Autor podzielił wstęp na bardzo wiele podrozdziałów, które tematycznie dotyczą tego samego zagadnienia. Prawdopodobnie korzystniej byłoby zmniejszyć liczbę podrozdziałów, co wyeliminowałyby problem przypisania poszczególnych zagadnień do konkretnego podrozdziału wstępu. Jednocześnie część poruszanych we wstępie zagadnień można przenieść do rozdziału dyskusja. Wydaje się, że wstęp dominuje liczbą stron, ilością poruszonych zagadnień nad pozostałymi rozdziałami rozprawy. Dodatkowo część rycin/tabel nie posiada wyjaśnień czy są oryginalnym pomysłem Autora czy stanowią cytowanie (np. Tabela 1, 4), a w przypadku modyfikacji czy Autor rozprawy uzyskał zgodę Wydawnictwa/Autora (np. Tabela 5, 6, 12, Figura 1, 2, 3). Wskazana byłaby korekta i uzupełnienie opisu przed drukiem ostatecznym/publikacją.

2. Jedyna uwaga co do materiału i metodyki badań może dotyczyć liczebności badanej grupy. Zwiększenie liczby chorych w badaniu zapewne pozwoliłoby na dokładniejszą analizę i

zapewne uzyskanie istotności statystycznej. W analizie statystycznej używa Autor testy parametryczne i nieparametryczne, dotyczy to przede wszystkim analizy zależności. Brak jednoznacznego określenia czym Autor kierował się stosując współczynnik korelacji Spearmana lub Pearsona? Prawdopodobnie było to konsekwencją analizy normalności rozkładu.

3. Pewne wątpliwości budzi dobór grupy kontrolnej (w szczególności nieporównywalna liczebność 60 vs. 20, a także rozkład wieku a przede wszystkim płci odmienny niż w grupie badanej 57% vs. 38%).

4. W rozdziale wyniki w analizie statystycznej biomarkerów ciekawa byłaby szczegółowa ocena wartości delty (zmian stężeń/miana w czasie) wybranych białek surowicy i moczu przed i po 12 miesiącach obserwacji. Zrozumienie analizy wyników byłoby łatwiejsze gdyby Autor szerzej opisał w tekście wyniki przedstawiane w tabelach. Warto zwrócić uwagę na zachowanie jednorodnego formatu liczbowego np. Tabela 48. Dodatkowo prosiłbym o wyjaśnienia dotyczące interpretacji Tabeli 19, podgrupa z aktywną chorobą n=50, podgrupa z remisją n=20, skąd liczebność grupy badanej n=70?

5. Wniosek nr 6 stanowi ogólne podsumowanie przeprowadzonych badań, proponowałbym umieszczenie na końcu rozdziału dyskusja.

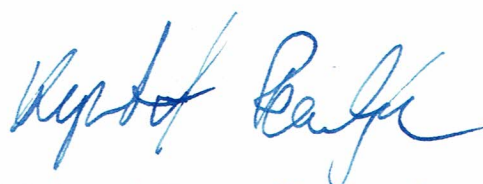
6. Dlaczego w części przypisów Autor używa pogrubiałej czcionki? Np. 131, 133, 135, 138, 139?

Wymienione uwagi i propozycje absolutnie nie umniejszają zasadniczej bardzo wysokiej wartości samej rozprawy doktorskiej i wartości przeprowadzonych badań. Zalety pracy, zwłaszcza oryginalnych i nowatorskich analiz podkreślono w recenzji. Ufam, że Autor będzie kontynuował swoje badania, gdyż już odniósł sukces naukowy, o czym świadczy przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska a podjęty temat jest trudny i skomplikowany a jednocześnie wyjątkowo istotny z punktu widzenia klinicznego.



W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa lek. Olumide Olatubosun Rowaiye spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna określone art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

W oparciu o powyższą ocenę przedstawiam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Olumide Olatubosun Rowaiye do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. med. Krzysztof Pawlaczyk