

Szczecin, 09.01.2017.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Róžański
Klinika Nefrologii, Transplantologii
I Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie

Ocena rozprawy doktorskiej magister Marty Myszki pt.:

„Badania nad zasobami 25-hydroksywitaminy D oraz 1,25-dihydroksywitaminy D u chorych leczonych nerkozastępczo – powiązania ze stanem układu immunologicznego”.

Przewlekła choroba nerek należy do najczęstszych schorzeń przewlekłych ludności. Pomimo rozwoju technik leczenia nerkozastępczego, coraz bardziej adekwatnego leczenia przy użyciu hemodializy czy dializy otrzewnowej oraz postępu w immunosupresji po przeszczepieniu nerki, śmiertelność w tej grupie chorych pozostaje wysoka. Jednocześnie nie jest dla nas tajemnicą, że chorzy nasi nie umierają z powodu nerek lecz głównie powikłań sercowo-naczyniowych. Z kolei do czynników ryzyka tych powikłań, oprócz klasycznych spotykanych w innych grupach chorych, należą niedożywienie, przewlekły stan zapalny i postępująca miażdżyca. Czynniki te doczekały się w nefrologii wspólnej grupy patofizjologicznej w postaci zespołu MIA (ang. Malnutrition inflammation atherosclerosis).

Na rozwój przewlekłego stanu zapalnego u chorych z przewlekłą chorobą nerek niewątpliwie ma wpływ stan układu immunologicznego. Układ ten podlega ciągłej adaptacji do zmieniających się warunków homeostazy organizmu. Wraz z postępowaniem choroby dochodzi z jednej strony do patologicznych zmian w licznych układach autoregulacyjnych naszego organizmu związanych z postępującą niedomogą zarówno nerek, jak i wynikających z tego

zaburzeń w

pracy innych

życiowo ważnych organów. Jednocześnie pogłębiają się niedobory żywieniowe, w tym

niezbędnych mikroelementów oraz witamin. Rośnie stężenie toksyn mocznicowych i ich wpływ pośredni i bezpośredni na układ immunologiczny (w tym różne linie komórek odpornościowych). Rozwija się przewlekły stan zapalny, rośnie stres oksydacyjny.

Jednym z istotnych elementów wewnętrznej homeostazy naszego organizmu jest witamina D. Ze względów geograficznych i wynikającej z nich niskiej ekspozycji na światło słoneczne populacja polska jest szczególnie narażona na jej niedobór. Jednocześnie wraz z postępem przewlekłej choroby nerek obserwujemy stale postępującą tendencję do pogłębiania się tego niedoboru, co skutkuje zwiększoną chorobowością i śmiertelnością, zwłaszcza w wyniku powikłań sercowo-naczyniowych, ale także udaru mózgu, przewlekłego bólu, powikłań kostnych itp.

Wiemy także, że receptory dla witaminy D zlokalizowane są nie tylko w takich tkankach jak: kości, skóra, nerki, jelita czy w mózgu, ale także na powierzchni licznych komórek immunokompetentnych, takich jak limfocyty T i B, monocyty, komórki prezentujące antygen. Dowodzi to niewątpliwie powiązania układu immunologicznego z układem autoendokrynnym, którego częścią jest witamina D.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa to 111-stronicowy oprawiony maszynopis, którego treść została podzielona na 11 typowych rozdziałów. Praca została ilustrowana 24 tabelami oraz 34 rycinami, których tytuły zebrano w osobnych wykazach. Całość uzupełnia streszczenie w języku polskim oraz angielskim.

WSTĘP rozprawy (23-stronicowy) podzielony jest na dwie tematyczne części. Pierwszy to przegląd literatury na temat metabolizmu i mechanizmu działania witaminy D oraz epidemiologii jej niedoboru u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Drugi przybliży zaburzenia w układzie odpornościowym u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Spoiwem tych dwóch części wstępu jest rola witaminy D w regulacjach komórkowych układu immunologicznego człowieka. Tu jednak czuję pewien niedosyt – dane literaturowe są dosyć skromne. Może to przemawiać na korzyść pracy, gdyż podkreśla jej innowacyjność, choć czytając całą rozprawę, nie mogę oprzeć się wrażeniu, że połączenie tych platform nie jest naturalne. Mamy więc dwie prace: jedną dotyczącą witaminy D w przewlekłej chorobie nerek, a drugą dotyczącą zaburzeń w układzie odpornościowym w tej samej grupie chorych. Sądzę, że jest to raczej efekt prezentacji wyników i dyskusji, niż założeń i celów pracy, które są jak najbardziej nowatorskie i odkrywcze. Należałoby więc położyć większy nacisk na prezentację wyników i dyskusję dotyczącą zależności między witaminą D a układem immunologicznym.

CELE PRACY nowatorskie i odkrywcze. Można by jednak pomyśleć o ich uogólnieniu (nie osiem a trzy), i jeszcze raz podkreśleniu próby sprzężenia tych dwóch, pozornie odrębnych zagadnień.

MATERIAŁ I METODY to 13-stronicowy rozdział, w który doktorantka opisuje dobór grupy badanej i grupy kontrolnej oraz metodykę badań laboratoryjnych, w tym dosyć szczegółowo metodykę badań w cytometrze przepływowym populacji komórek immunokompetentnych. Brakuje mi tu tylko informacji gdzie badania były przeprowadzane i jaki był w nich udział samej autorki. Z zaskoczeniem też przyjmuję, że tylko 22,6% chorych otrzymywało suplementację witaminy D, i jak zauważa sama autorka w dyskusji swej dysertacji, w dawkach nie dostatecznych. Dobrze, że uwzględniono pory roku w ocenie stężenia witaminy D, choć wskazana by była także próba oceny ekspozycji osobniczej na promieniowanie słoneczne (aktywność fizyczna, zawodowa itp.).

WYNIKI to kolejne 31 stron wsparte 21 tabelami i 22 rycinami, przedstawiono w sposób czytelny i zrozumiały, i co równie ważne, rzetelnie przygotowane pod względem graficznym. Tylko dwa podrozdziały 4.13 i 4.14 tyczą związku stężeń 25OHD i 1,25(OH)₂D z populacjami limfocytów.

DYSKUSJA napisana bardzo dobrym, specjalistycznym językiem. Doktorantka umiejętnie przedstawia wagę uzyskanych wyników własnych w odniesieniu do danych literaturowych i w pełni poprawnie dokonuje analizy powiązań. Bez obaw prezentuje czasem odmienne poglądy niż cytowani badacze.

WNIOSKI poprawnie sformułowane, odpowiadają postawionym celom badawczym.

PIŚMIENNICTWO w liczbie 203 pozycji, większość pozycji z obecnego wieku.

Oceniana rozprawa jest rzetelnie przeprowadzonym badaniem klinicznym, w którym wykorzystano nowoczesny metody badawcze, a następnie w sposób przejrzysty i syntetyczny dokonano interpretacji jego wyników, w sposób uprawniony wyciągając istotne wnioski.

Mimo kilku uchybień wychwyconych przez recenzenta w żadnym wypadku nie ujmują one wartości pracy, która spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim. Dlatego z przyjemnością wnioskuję do Wysokiej Rady o dopuszczenie magister Marty Myszki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Różański
specjalista chorób wewnętrznych
neurologii i transplantologii klinicznej
4042319