

## Recenzja

### rozprawy doktorskiej Lek. Agnieszki Bargendy

#### pt. „Nowe markery wczesnego uszkodzenia i biozgodności u dzieci z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo i nerkozastępczo”

Pomimo istotnego postępu w diagnozowaniu przyczyn i leczeniu nefroprotekcijnym, przewlekła choroba nerek (PChN) pozostaje istotnym problemem klinicznym, a jej postęp prowadzi nieuchronnie do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Z punktu widzenia klinicznego nadciśnienie tętnicze i białkomocz są najważniejszymi czynnikami progresji choroby. Dokładne poznanie procesów toczących się w mięszu nerek pozwoliłoby na skuteczniejsze opóźnianie rozwoju przewlekłej choroby nerek i związanych z nią powikłań. Za chorobowość i śmiertelność pacjentów z PChN odpowiedzialne są głównie choroby sercowo-naczyniowe, które szczególnie często występują u chorych poddawanych przewlekłej dializoterapii.

Za rozwój powikłań u osób dializowanych odpowiedzialne są zarówno klasyczne czynniki ryzyka – płeć męska, wiek, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca, jak również specyficzne dla tej grupy chorych przewodnienie, zaburzenia elektrolitowe, niedokrwistość, niedożywienie, stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny oraz stosowanie bioniezgodnych płynów dializacyjnych. Dializoterapia ma więc za zadanie nie tylko usunięcie markerów toksemii mocznicowej jak mocznik i kreatynina, ale jak najszersze wyrównanie zaburzeń homeostazy związanych z uszkodzeniem funkcji nerek oraz zminimalizowanie powikłań samej metody leczenia.

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Bargendy składa się z cyklu 4 spójnych publikacji oceniających nowe markery uszkodzenia nerek i biozgodności u dzieci z przewlekłą chorobą nerek, które ukazały się w latach 2014 - 2016. W dwóch kluczowych pracach z cyklu Doktorantka jest pierwszym autorem. Kompleksowe podejście do tematu świadczy o dojrzałości naukowej doktorantki.

Rozprawa doktorska składa się z następujących publikacji:

1. Kinga Musiał, Agnieszka Bargenda, Danuta Zwolińska: *Survivina jako nowy marker apoptozy u dzieci z przewlekłą chorobą nerek*. Nefrol Dial Pol 2014, 18, 188-191

2. Kinga Musiał, Agnieszka Bargenda, Danuta Zwolińska: *Urine survivin, E-cadherin and matrix metalloproteinases as novel biomarkers in children with chronic kidney disease*. *Biomarkers* 2015, 20(3), 177-182
3. Agnieszka Bargenda, Kinga Musiał, Danuta Zwolińska: *Fractional excretion of survivin, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase 7 in children with chronic kidney disease*. *EMJ Nephrol* 2016, 4[1], 113-119
4. Agnieszka Bargenda, Kinga Musiał, Danuta Zwolińska: *Epidermal growth factor, growth differentiation factor-15, and surviving as novel biocompatibility markers in children on chronic dialysis*. *Biomarkers* 2016

W pierwszej pracy Autorka stwierdziła podwyższone stężenia badanych markerów apoptozy, przewlekłego stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonka już na wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek oraz ich wzrost z postępem choroby. Stężenia anty-apoptycznego białka surviviny nie były dotąd badane u pacjentów z PChN. Podwyższone stężenia surviviny wskazywały na narastającą aktywność czynników zapobiegających apoptozie u dzieci z upośledzeniem funkcji nerek. Ciekawym spostrzeżeniem jest również sugerowany większy udział stanu zapalnego w początkowych stadiach PChN, a apoptozy w bardziej zaawansowanych etapach choroby.

W kolejnej pracy zbadano stężenia markerów włóknienia i apoptozy zarówno w surowicy jak i w moczu, wykazując na przykład 6-krotnie większy wzrost stężenia TGF beta1 w moczu niż w surowicy w porównaniu z grupą dzieci zdrowych, co może wskazywać na jego miejscową produkcję w nerkach. Autorka wykazała również zwiększone frakcyjne wydalanie surviviny, metaloproteiny 7 i EMMPRIN u dzieci z przewlekłą chorobą nerek wskazując na ich potencjalną rolę jako markerów transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej w cewkach nerkowych.

Po raz pierwszy zbadano znaczenie surviviny, naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor – EGF) i różnicującego czynnika wzrostu (growth differentiation factor – GDF 15) jako nowych markerów biozgodności u pacjentów dializowanych. Wyniki wskazują na dializę otrzewnową jako metodę o lepszej biozgodności, a zmiana stężeń podczas pojedynczej sesji hemodializy na przydatność badanych parametrów w ocenie biozgodności.

Doktorantka w swoich pracach podejmuje niezwykle istotny problem nasilenia przewlekłych zmian zapalnych, włóknienia i apoptozy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Zahamowanie tych procesów w nerkach pozwoliłoby na zwolnienie progresji choroby, a być może nawet powstrzymanie jej postępu.



Rodzaj wykonywanych oznaczeń oraz metodyka badania i zastosowane zestawy zostały dobrane poprawnie i precyzyjnie opisane. W ocenianych pracach wyniki zostały poddane adekwatnej analizie statystycznej i przedyskutowane w oparciu o prawidłowo dobrane i aktualne piśmiennictwo. Na szczególne pokreślenie zasługuje rzeczowa i niezwykle dojrzała dyskusja, co wskazuje na dobrą znajomość problematyki poruszanej w pracy doktorskiej. Dokładne omówienie wyników własnych i danych z piśmiennictwa świadczy o naukowej dojrzałości Doktorantki i jej szerokiej wiedzy na temat przedmiotu pracy.

Prace przedstawione do oceny są napisane starannie, poprawnym językiem, zwraca uwagę dopracowana szata graficzna.

Reasumując, przedstawiona do oceny praca doktorska jest oryginalnym opracowaniem, porusza ważny problem kliniczny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Autorka w dobrze zaplanowanych badaniach, przeprowadzonych w oparciu o wiarygodną i nowoczesną metodykę uzyskała interesujące wyniki, które poszerzają wiedzę o patomechanizmach postępu przewlekłej choroby nerek. Zostały one prawidłowo zinterpretowane i przedyskutowane w oparciu o poprawnie dobrane piśmiennictwo. Z powyższych względów, przedkładam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Lek. Agnieszki Bargendę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na jej nowatorskość nie tylko na gruncie polskiego piśmiennictwa, a także ze względu na istotne znaczenie kliniczne i poznawcze oraz rzetelność metodologiczną pracy wnioskowałabym o jej wyróżnienie przez Radę Wydziału.

Klinika Nefrologii Dziecięcej UJ CM

24.10.2016

dr hab. med. Dorota Orłódz  
Kierownik