



RECENZJA

dysertacji doktorskiej

lek. Katarzyny Gniewek

pt.: „CD80, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 i suPAR – użyteczność markerów uszkodzenia podocyta w ocenie aktywności kłębuszkowych zapaleń nerek”

Zgodnie z uchwałą nr 183/X/2014 Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z dnia 15.10.2014r. o powołaniu mnie na recenzenta powyższej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

Oceniając przedłożoną mi do oceny rozprawę na stopień doktora nauk medycznych dokonałam jej charakterystyki w zakresie:

1. oceny merytorycznej pracy,
2. poprawności metodycznej,
3. zastosowanych analiz statystycznych
4. redakcji pracy,
5. znaczenia klinicznego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

Ocena merytoryczna pracy

Pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek prowadzą do rozwoju terminalnej niewydolności nerek i są drugim, po nefropatii cukrzycowej, powodem leczenia nerkozastępczego w Polsce. Od wielu lat etiopatogeneza glomerulopatii pierwotnych jest przedmiotem badań wielu naukowców. W ostatnich latach dzięki osiągnięciom biologii molekularnej i genetyki dokonano wielu badań mających na celu wykrycie markerów różnych typów glomerulopatii. Wśród nich na uwagę zasługują enzymy metaloproteinazy MMP-2 i MMP-9, ich inhibitory TIMP-1 i TIMP-2 oraz białka CD80 i suPAR.

Podjęte przez lek. Katarzynę Gniewek badania w zakresie użyteczności markerów uszkodzenia podocyty w ocenie aktywności kłębuszkowych zapaleń nerek dotyczą niezwykle istotnego problemu diagnostyczno-terapeutycznego i posiadają znaczenie poznawcze. W związku z powyższym temat pracy doktorskiej uważam za oryginalny i interesujący.

Rozprawa doktorska ma układ typowy i składa się ze 134. stron maszynopisu. W tekście zawarty jest 25 tabel i 26 rycin. Autorka zacytowała 286 pozycji piśmiennictwa. Bibliografia jest współczesna i dobrze dobrana.

Wstęp pracy napisany jest w sposób przejrzysty. Prezentuje aktualny stan wiedzy na temat podocytopatii oraz glomerulopatii z rozplemem mezangium. Interesującym rozdziałem „Wstępu” jest podrozdział zatytułowany „Nowe markery uszkodzenia podocyta”, w którym Kandydatka podkreśla, iż od wielu lat trwają poszukiwania nowych markerów, które mogłyby odzwierciedlać aktywność procesu toczącego się w kłębuszku nerkowym, przewidywać nawrót choroby, jak również odpowiedź na leczenie. Autorka wskazuje, że istnieje wiele cząsteczek będących potencjalnymi kandydatami i wśród nich wymienia się: suPAR – rozpuszczalny receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu, CD80 należący do rodziny cząstek sygnałowych B7, będących białkiem przez błonowym obecnym na powierzchni wielu komórek organizmu.

Doktorantka założenia swojej rozprawy opiera na badaniach biologii molekularnej i genetyki, w których zidentyfikowano i poznano wiele nowych białek i enzymów wchodzących w skład kłębuszka. Zakłada, że niektóre z nich mogłyby być potencjalnymi markerami typu i aktywności glomerulopatii. Wskaźniki aktywności procesu chorobowego mogłyby odegrać ważną rolę w indywidualizacji leczenia oraz w monitorowaniu progresji lub remisji choroby. Autorka postuluje, że nowe wskaźniki mogłyby uzupełnić badania histologiczne uzyskiwane na podstawie biopsji nerki.

Doktorantka za cel pracy postawiła sobie:

- ocenę użyteczności stężeń enzymów MMP-2 i MMP-9 oraz ich inhibitorów: TIMP-1 i TIMP-2, a także białek CD80 i suPAR w surowicy oraz moczu w różnicowaniu glomerulopatii;
- analizę stężenia badanych cząsteczek w grupach nefropatii o wspólnym mechanizmie patogenetycznym, jak również w poszczególnych typach KZN;
- określenie zależności od aktywności choroby podstawowej oraz stopnia ubytku funkcji filtracyjnej nerek.

Cele pracy są ambitne, zaś ich realizacja była możliwa dzięki dużemu nakładowi pracy Doktorantki.

Poprawność metodyczna

W częściach „Materiał” (str. 35-43) oraz „Metody (str. 44-47) Kandydatka opisała badane grupy i przedstawiła metodologię badań wykorzystanych w pracy. Zarówno metodologia pracy, jak i opisane techniki badawcze są prawidłowe i nowoczesne. Opis części metodycznej jest szczegółowy i nie budzi zastrzeżeń pod względem merytorycznym.

Metody statystyczne zastosowane zostały również w sposób prawidłowy.

Rozdział „Wyniki” (str. 49-88) zawiera obszernie wyniki pracy zaprezentowane w tabelach i na rycinach. Analizę danych w znacznym stopniu ułatwiają opisy i komentarze Autorki.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki, nadających rozprawie oryginalności należy wykazanie, iż stężenia MMP-2 i TIMP-2 mogą być uznane za potencjalne wskaźniki aktywności glomerulopatii. Istotnym spostrzeżeniem Autorki jest także stwierdzenie zwiększenia stężenia MMP-2 i TIMP-2 wraz z postępem przewlekłej choroby nerek. Ważną obserwacją było również wykazanie najwyższego stężenia suPAR w aktywnym okresie glomerulopatii, co wskazuje na jego rolę w ocenie pierwotnego uszkodzenia podocytów. Doktorantka na podstawie badań własnych postuluje, że stężenie suPAR w surowicy odzwierciedla aktualny stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Również stężenia CD80 w surowicy i w moczu mogą być wskaźnikiem aktywności glomerulopatii. Wyniki badań Doktorantki wskazują, iż stężenia metaloproteinaz, ich inhibitorów, jak również stężenia suPAR i CD80 nie różnicują typu kłębuszkowego zapalenia nerek. Obserwacje powyższe są interesujące i wymagają dalszych badań.

Podsumowując, wyniki badań są oryginalne. Ich uzyskanie wymagało dużego nakładu pracy oraz sporego zaangażowania Kandydatki.

Redakcja pracy

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Gniewek ma układ typowy. Zawiera kolejno: Spis treści, Wykaz stosowanych skrótów, Wstęp, Cele pracy, Materiał, Metody, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Spis rycin, Spis tabel, Piśmiennictwo. Praca napisana jest bardzo starannie, poprawną polszczyzną.

Znaczenie kliniczne i praktyczne wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz

Rozdział „Omówienie wyników i dyskusja” jest wartościowym elementem rozprawy. Doktorantka w sposób rzeczowy odnosi w nim własne wyniki do danych z piśmiennictwa. Tok wywodów jest dojrzały i wskazuje na dobrą znajomość problematyki poruszanej w pracy.

Uzyskane wyniki badań mają aspekt kliniczny i terapeutyczny. Powyższy rozdział zakończony jest wnioskami, które w pełni odpowiadają założonym celom pracy.

Wniosek końcowy

Uważam, iż temat pracy doktorskiej dotyczący badań nad nowymi markerami typu i aktywności glomerulopatii jest oryginalny. Przeprowadzone przez lek. Katarzynę Gniewek badania są nieliczne i mogą wnieść nowe elementy do wiedzy w dziedzinie nefrologii. Autorka zaprezentowała umiejętności w posługiwaniu się nowoczesnymi metodami badawczymi oraz dobrą znajomość piśmiennictwa. Sformułowane przez nią wnioski są jasne i poprzedzone rzeczową dyskusją.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy oraz aspekt poznawczy i praktyczny oceniam pracę **wysoko** i stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane tego typu opracowaniom.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Gniewek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z powodów wyżej wymienionych wnioskuję o **wyróżnienie** dysertacji doktorskiej.

Prof. zw. dr hab. n. med. Ewa Żukowska – Szczechowska



Katedra Chorób Wewnętrznych,

Diabetologii i Nefrologii w Zabrze

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach