WARSZAWSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

KLINIKA IMMUNOLOGII, TRANSPLANTOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik: Prof. dr hab. med. Leszek Pączek

L.dz. 1W21/22/2022

Warszawa, 11.07.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych lek. **Wojciecha Knopa** pod tytułem **„Renalaza a ryzyko sercowo – naczyniowe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek"**.

Przewlekła choroba nerek (*chronic kidney disaese*, CKD) jest istotnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Wysoka zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe (*cardio-vascular diseases*, CVD) i wysoka śmiertelność pacjentów ze współistniejącą CKD, szczególnie w jej zaawansowanych stadiach, uzasadniają potrzebę stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji chorych. Znane czynniki ryzyka, takie jak przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, niedokrwistość czy zaburzenia mineralne i kostne w znacznym stopniu przyczyniają się do dużej częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD. Zatem biomarkery związane z tymi czynnikami ryzyka mogą być cenne w przewidywaniu rozwoju CVD. W ostatnich latach odnotowuje się dynamiczny wzrost liczby badań mających na celu identyfikację oraz określenie roli diagnostycznej i prognostycznej takich markerów. Dzięki nim, precyzyjna ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na wczesnym etapie choroby mogłaby m.in. ułatwić podjęcie decyzji o agresywnym postępowaniu wśród wybranych pacjentów celem zmniejszenia częstości powikłań.

W związku z powyższym, przedmiot podjętych przez Doktoranta badań jest w pełni uzasadniony i nowoczesny. Co więcej, wnosi nowe informacje do aktualnej wiedzy naukowej i ma znaczenie praktyczne. Ich dodatkowym efektem jest publikacja wyników w recenzowanym czasopiśmie *Biomolecules* o współczynniku oddziaływania IF = 6,064.

ul. Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa
www.klinikaimmunologii.wum.edu.pl

tel.: +48 22 50 21 641
klinikaimmunologii@wum.edu.pl

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o badanie 90 pacjentów z CKD o różnym stopniu zaawansowania, w porównaniu do 30 osobowej grupy kontrolnej. Analizowanym czynnikiem ryzyka CVD w badanej grupie była renalaza, wielopotencjalne białko wpływające zarówno na układ krążenia, jak też na funkcję nerek.

Struktura i podział treści rozprawy doktorskiej są typowe i nie budzą zastrzeżeń. 71 stronicowa praca zawiera wstęp stanowiący ok. 30% treści, po którym omówiono cele, opisano grupy pacjentów i metodologię badań, a następnie przedstawiono wyniki wraz z dyskusją i wnioski. W dalszej części znalazły się: piśmiennictwo, spisy tabel i rycin oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Zgodnie z wymogami Dobrych Praktyk Klinicznych na końcu zamieszczono załączniki związane z etycznymi zasadami przeprowadzonego badania.

Tytuł odpowiada zawartości merytorycznej pracy i znakomicie odzwierciedla treści przedstawionych badań.

Wstęp znalazł odpowiednie proporcje do całości pracy. Wyczerpująco omówiono w nim tematykę rozprawy i zawiera wiele danych świadczących o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta. Na szczególne uznanie zasługuje część kliniczna, poświęcona epidemiologii, objawom oraz interakcjom pomiędzy funkcją nerek i układu krążenia. W tej części wstępu daje się wyczuć lekkość pióra i pełne zrozumienie podstaw przeprowadzonych badań a załączone tabele i ryciny dodatkowo ułatwiają odbiór.

W części poświęconej renalazie znalazły się wszystkie informacje niezbędne dla uzasadnienia wyboru tego czynnika do badań. Omawiając powiązania pomiędzy renalazą a uszkodzeniem nerek i CVD nie udało się jednak autorowi uniknąć „wyliczanki" badań klinicznych i eksperymentalnych. Brak opatrzenia wymienionych badań (często na różnych populacjach chorych i o rozbieżnych wynikach) odpowiednimi komentarzami utrudnia ich interpretację. W przypadku planowania publikacji przeglądowej warto byłoby zastosować np. tabelę porządkującą wyniki dostępnych badań.

ul. Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa
www.klinikaimmunologii.wum.edu.pl
tel.: +48 22 50 21 641
klinikaimmunologii@wum.edu.pl

Celem pracy była ocena renalazy jako potencjalnego czynnika ryzyka CVD u pacjentów z CKD poprzez ocenę jej stężenia u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania CKD, korelację z parametrami klinicznymi i prospektywną analizę pod kątem śmiertelności i incydentów sercowo - naczyniowych. Na podstawie analizy dostępnej wiedzy, przedstawionej we wstępie, a także praktycznych potrzeb klinicznych, cele pracy doktorskiej zostały opracowane optymalnie.

Pacjenci oraz **metodologia** użyta dla osiągnięcia tych celów również zostały dobrane prawidłowo, a liczebność badanych grup pozwoliła na właściwe przeprowadzenie analiz statystycznych. Moja ocena tej części rozprawy jest bardzo wysoka. Doktorant wykazał się umiejętnością zaplanowania badania i doboru właściwych metod badawczych, a także wzorową realizacją. Pośrednim dowodem może być ich publikacja w renomowanym, recenzowanym czasopiśmie naukowym. Pozwolę sobie zgłosić pojedyncze zastrzeżenia, które nie obniżają w istotny sposób wysokiej oceny merytorycznej:

- Rozdział 3.1. W opisie grupy badanej warto byłoby dokładniej opisać kryteria włączenia / wyłączenia do grupy kontrolnej. Jedyne wymienione kryterium to brak CKD, a informacja o rekrutacji grupy kontrolnej wśród pacjentów izby przyjęć pojawia się dopiero w wynikach na str. 32. Brakuje informacji nt. ew. chorób autoimmunologicznych, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub ciąży, które jak autor opisał we wstępie, mogą mieć wpływ na badaną renalazę. Aktywne infekcje również mogłyby mieć wpływ na wyniki badań, co wymagałoby omówienia w dyskusji.
- Rozdział 3.2. W opisie przebiegu badania czytelnik dowiaduje się, że okres obserwacji pacjentów wyniósł 17 miesięcy i był krótszy niż pierwotnie planowano. Nie podano jednak informacji jaki okres był pierwotnie planowany.
- W punkcie 6 opisu przebiegu badania sposób obserwacji pacjentów „po okresie roku systematycznie kontaktowano się z uczestnikami badania" nie jest precyzyjny. Nie wynika z niego, czy z pacjentami kontaktowano się co rok, czy po roku w innych określonych odstępach czasu?

Wyniki badań wraz z ich dyskusją zostały znakomicie zaprezentowane na 22 stronach maszynopisu co stanowi ok. 30% objętości pracy. Ryciny i tabele korelacji odzwierciedlają zdolności interpretacyjne doktoranta oraz znajomość metod statystycznych.

ul. Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa
www.klinikaimmunologii.wum.edu.pl
tel.: +48 22 50 21 641
klinikaimmunologii@wum.edu.pl

Wartość merytoryczna tej części rozprawy doktorskiej jest naturalną konsekwencją dobrego zaplanowania badania oraz właściwego doboru pacjentów i metodologii. Oceniam ją bardzo wysoko, pozwalając sobie zgłosić jedynie drobne uwagi:

- Strona 31. Sformułowanie: „Istotne statystycznie różnice w eGFR, stężeniu renalazy i szacowanego ryzyka sercowo – naczyniowego są oczywiste i spodziewane, zgodnie z planem badania" wymaga komentarza w kontekście celu pracy doktorskiej.
- Tabela 6 uwzględnia zmienną „brak resztkowej diurezy" w porównaniu pomiędzy pacjentami z różnym stopniem CKD i kontrolą. Ponieważ zmienna ta dotyczy wyłącznie 6 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, wydaje się, że umieszczenie jej w tabeli jest zbędne.
- W dyskusji zabrakło odniesienia się do wpływu nadciśnienia tętniczego i ew. innych zmiennych na badaną renalazę. Zwłaszcza, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego istotnie różniła się u pacjentów z grupy kontrolnej.
- Sformułowanie „waga" pacjentów powinna być zastąpiona „masą ciała".
- Na rycinie 9 jednostki stężenia renalazy na osi Y zostały omyłkowo wpisane jako µl/ml zamiast µg/ml.

Wnioski z przeprowadzonych badań zostały sformułowane zwięźle i mają charakter praktyczny. Doktorant wykazał, że stężenie renalazy we krwi wzrasta wraz z progresją CKD, że jego wartość >25 µg/ml stanowi czynnik ryzyka incydentów sercowo – naczyniowych, a >30 µg/ml może być czynnikiem ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Są to informacje niezwykle przydatne dla lekarza klinicysty w codziennej praktyce. Co więcej, tak przedstawione wnioski świadczą o umiejętności analitycznego myślenia Doktoranta.

Do wniosków wkradły się błędy edytorskie: jednostki stężenia renalazy zostały omyłkowo wpisane jako µl/ml zamiast µg/ml.

Piśmiennictwo obejmuje 156 pozycji dobranych prawidłowo pod względem merytorycznym i jest aktualne. Jedna z nich to publikacja Doktoranta, której jest pierwszym autorem.

ul. Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa
www.klinikaimmunologii.wum.edu.pl
tel.: +48 22 50 21 641
klinikaimmunologii@wum.edu.pl

Podsumowując, praca jest istotnym głosem w debacie kardionefrologicznej na temat biomarkerów ryzyka sercowo – naczyniowego. Została przygotowana ze starannością, w oparciu o prawidłowo dobrane założenia i z wykorzystaniem właściwych metod badawczych. Prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w dyscyplinie Nauki Medyczne oraz dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Praca ma wymiar nie tylko poznawczy, ale także stwarza realną szansę na praktyczne zastosowanie jej wyników w ocenie ryzyka sercowo – naczyniowego i podejmowaniu wczesnych interwencji terapeutycznych u chorych z CKD. Całość pracy czyta się z przyjemnością oraz z poczuciem samodzielności naukowej Doktoranta. Pojedyncze krytyczne uwagi przedstawione powyżej nie zmniejszają dużej wartości merytorycznej pracy.

W mojej opinii rozprawa doktorska autorstwa lek. Wojciecha Knopa pod tytułem „Renalaza a ryzyko sercowo – naczyniowe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek", wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. med. Kazimierza Ciechanowskiego oraz dr hab. med. Magdy Wiśniewskiej **spełnia wszystkie kryteria** określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym, **zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Wojciecha Knopa do dalszych etapów postępowania.**

Z wyrazami szacunku

Bartosz Foroncewicz

Dr hab. n. med. Bartosz Foroncewicz

ul. Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa
www.klinikaimmunologii.wum.edu.pl

tel.: +48 22 50 21 641
klinikaimmunologii@wum.edu.pl