



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

Warszawa 2023,06,16

Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarz dentysty Katarzyny Kotowskiej

„ Wpływ polimorfizmów genów kodujących białko wiążące witaminę D DBP rs2282679 oraz hydroksylazę CYP2R1 rs10741657 na terapię przy użyciu inhibitorów kalcyneuryny”

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest poważnym problemem współczesnej medycyny. W XXI wieku co raz częściej jest spotykana i choruje na tą chorobę kilkaset milionów ludzi na świecie, również w Polsce choroba jest spotykana coraz częściej i dotyczy już kilku milionów ludzi. PChN ma charakter postępujący a zaburzenia w funkcjonowaniu wielu układów i problemy spotykane u pacjentów narastają wraz z postępowaniem choroby i najwięcej problemów i kosztów jest właśnie związanych z pacjentami w stadium V przewlekłej choroby nerek. W V stadium przewlekłej choroby nerek podstawowym sposobem leczenia jest dializoterapia, głównie hemodializoterapia i w mniejszym zakresie dializa otrzewnowa. Jednak najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek jest transplantacja nerki. Dzięki temu zabiegowi stan zdrowia oraz jakość życia chorych szybko ulega poprawie. Wprowadzeniu przede wszystkim lepszego leczenia immunosupresyjnego pozwoliło, iż transplantacja wielu narządów unaczynionych stało się zabiegiem powszechnie wykonywanym. Powszechnie w leczeniu immunosupresyjnym stosuje się leczenie składające się z zastosowania kilku leków o różnym mechanizmie działania. Najpowszechniej są stosowane schematy z zastosowaniem trzech leków

immunosupresyjnych. Jednak leki immunosupresyjne wykazują wiele działań ubocznych, oczywiście nie u wszystkich pacjentów. Indywidualizacja terapii wydaje się być jak najbardziej konieczna aby zmniejszyć liczbę działań ubocznych stosowanych leków u pacjentów po transplantacji nerek. Przewlekła choroba nerek powoduje różnorodne zaburzenia w funkcjonowaniu wielu układów niezbędnych dla życia człowieka. Powszechnie spotyka się u nich między innymi zaburzenia „gospodarki” wapniowo fosforanowej, w tym zaburzenia metabolizmu witaminy D.

Wraz z niezwykle szybkim postępem genetyki w ostatnich latach na warsztacie wielu badaczy jest badanie wpływu genów, polimorfizmów i innych wykładników genetycznych na wystąpienie działań ubocznych leków immunosupresyjnych. Poznanie tych indywidualnych cech pacjentów powinno spowodować ograniczenie działań niepożądanych i jednocześnie lepsze wyniki leczenia i poprawę komfortu życia tych pacjentów.

Do grona tych osób badających te zależności przede wszystkim genetyczne należy wielu pracowników Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, zajmujących się transplantologią.

Do tego grona włączyła się doktorantka, która za cel swojej pracy obrała ocenę związku wybranych polimorfizmów genów wpływających na metabolizm witaminy D po przeszczepieniu nerki. Doktorantka dokonała oceny wpływu polimorfizmu CYP2R1 rs10741657 genu dla 25-hydroksylazy oraz polimorfizmu GC rs2282679 genu dla białka wiążącego witaminę D na dawkowanie inhibitorów kalcyneuryny w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Jest to cel nadal jak najbardziej aktualny, niedokładnie zbadany u pacjentów po transplantacji nerek. Podjęcie przez doktorantkę tego problemu uważam za cenny.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ dla tego typu rozprawy doktorskiej. Liczy 80 stron, 4 tabele i 15 rycin, cytuje 159 pozycji piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego dotyczącego badanych zagadnień. Praca jest zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Obszerny wstęp uzasadnia celowość podjętych badań. Materiał i metoda przedstawione zostały dokładnie i pozwalają na powtórzenie badań. W sposób czytelny przedstawiono kryteria włączenia pacjentów do badania. Wyniki są konsekwencją uzyskanych rezultatów.

Doktorantka zakwalifikowała do badania 412 pacjentów, leczonych w Oddziale Nefrologii i Transplantacji Nerek Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego. W leczeniu immunosupresyjnym 227 pacjentów otrzymywało z inhibitorów kalcyneuryny takrolimus, a 185 cyklosporynę.

Badania zostały przeprowadzone na materiale biologicznym zgromadzonym w ramach realizacji grantu naukowego Narodowego Centrum Nauki „Znaczenie czynników farmakogenetycznych w indywidualizacji terapii przy zastosowaniu leków immunosupresyjnych w przeszczepach nerek”.

Od wszystkich pacjentów pobrano krew pełną obwodową do próbek zawierających EDTA. Z tej krwi po odpowiednim przygotowaniu oznaczono polimorfizmy badanych genów. Badania wykonano w Pracowni Farmakogenetyki Doświadczalnej Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji oraz w Zakładzie Komórek Macierzystych i Medycyny Regeneracyjnej Instytutu Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Doktorantka omawia metodykę tych oznaczeń. Uzyskane wyniki pozwoliły ocenić częstość występowania badanych alleli i polimorfizmów badanych genów.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie przy użyciu programu statystycznego Statistica 13.1.

W uzyskanym wynikach doktorantka na podstawie uzyskanych wyników stwierdziła w 3 wnioskach iż:

- warianty polimorfizmu genu GC rs2282679 dla białka wiążącego witaminę D mają znaczenie w ustaleniu dawkowania cyklosporyny A

- analiza algorytmem drzew decyzyjnych nie wykazała predykcyjnego znaczenia polimorfizmu CYP2R1 rs10741657 genu dla 25-hydroksylazy w badanym modelu

- Zmienności genetyczne mające wpływ na stężenie osoczowe witaminy D mogą mieć pośredni wpływ na wielkość dawki stosowanego leczenia inhibitorem kalcyneuryny.

Uzyskane wyniki uzyskane dzięki bardzo nowoczesnym badaniom są dość interesujące, poszerzają naszą wiedzę na temat leki immunosupresyjne a metabolizm witaminy D.

Uzyskane przez doktorantkę wyniki wskazują, iż polimorfizmy badanych genów nie odgrywają raczej kluczowej roli w dawkowaniu inhibitorów kalcyneuryny. Zgadza się w pełni z doktorantką że polimorfizmy genów są jedynie jednym z wielu (na pewno nie najważniejszym).

Uwagi recenzenta:

Oceniana rozprawa doktorska nie budzi zastrzeżeń merytorycznych, a wymienione poniżej uwagi mają przede wszystkim charakter korektorski lub redakcyjny.

W rozdziale wstęp:

Drobne błędy – głównie skróty myślowe lub literowe np.

Co do rozdziału materiał i metody:

- Dokładniejsze opisanie grupy badanej
- Do dokładniejszego w opracowaniu uzyskanych wyników mogłyby się przydać więcej danych głównie klinicznych np.:
 - Okres od transplantacji
 - Kiedy pobierano krew na badania.
 - Więcej danych o immunosupresji, czy stosowano indukcyję (ATG, simulect), czy występowały przypadki ostrego odrzucania i jakie stosowano dawki glikokortykosteroidów.

Na podstawie uzyskanych wyników badań poprawnie wyciągnęła wnioski odpowiadające celom doktoratu. Ustosunkowała się krytycznie do ograniczeń badania. Przeprowadziła krytyczną dyskusję porównując swoje wyniki z innymi badaniami co świadczy o rzetelność wykonania badań, umiejętności skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi oraz potencjalnych aspektach praktycznych i klinicznych tej pracy.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi wkład do wiedzy o możliwościach indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego

Rozprawa doktorska lek. dent Katarzyny Kotowskiej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) 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.)”

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. dent. Katarzyny Kotowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2 wypracowaniu

dr hab. n. med. Jolanta Małysz
 Jolanta Małysz
 Centralny Szpital Kliniczny PCK w Warszawie
 Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych