

Warszawa, dnia 24.05.2022r.

płk dr hab. n. med. Marek Saracyn, prof. WIM

Ocena rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Andrzeja Kuleszy pt.:

„Tętniaki śródczaszkowe u osób z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek po przeszczepieniu nerki”.

Ocenę sporządzono na podstawie pisma Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM Pani Profesor Marty Strugi o numerze RND/RDNM/D-999/75/JD/2022 z dnia 12.04.2022 roku.

Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD) to najczęstsza genetycznie uwarunkowana choroba nerek. W Polsce liczbę chorych na ADPKD szacuje się na kilkadziesiąt tysięcy. ADPKD jest ponadto jedną z najczęstszych przyczyn rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) i w konsekwencji potrzeby leczenia nerkozastępczego.

Jedną z najpoważniejszych pozanerkowych manifestacji choroby są tętniaki wewnątrzczaszkowe (ang. intracranial aneurysms, IA). Mogą one wiązać się z poważnymi powikłaniami, tj. pęknięciem, prowadzącym do niepełnosprawności, zaburzeń poznawczych a niejednokrotnie do zgonu chorego. Wydaje się, że tętniaki wewnątrzczaszkowe występują z większym prawdopodobieństwem u chorych na ADPKD niż w populacji ogólnej. Częściej także niż w populacji ogólnej w tej grupie chorych dochodzi do ich pęknięć i krwawień podpajęczynówkowych (SAH). Pęknięcie tętniaka odpowiada za kilkanaście procent zgonów u chorych na ADPKD, natomiast śmiertelność w tej grupie sięga blisko połowy chorych i jest większa niż w populacji ogólnej.

Z tego też względu na szczególne uznanie zasługuje podjęcie przez doktoranta badań mających na celu:

1. Określenie częstości występowania tętniaków śródczaszkowych w grupie chorych na autosomalnie dominującą wielotorbielowatość nerek po przeszczepieniu nerki.

2. Ustalenie klinicznych czynników ryzyka występowania tętniaków śródczaszkowych w tej grupie chorych.

3. Znaczenie wybranych biomarkerów występowania tętniaków śródczaszkowych w tej grupie chorych.

Cele pracy zostały określone w sposób klarowny i niewątpliwie uzasadniały podjęcie badań mających rozwiązać zarysowany we Wstępie problem większej częstości występowania tętniaków śródczaszkowych w grupie chorych na autosomalnie dominującą wielotorbielowatość nerek niż w populacji ogólnej i związanej z nią większą częstością ciężkich powikłań. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/156/2015, a chorzy włączeni do badania wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Przedstawiona do oceny praca napisana jest w języku polskim, streszczenie dodatkowo w języku angielskim, została zredagowana w typowy sposób. Zawiera 70 stron wraz z tabelami, rycinami, ich spisami, 134 pozycjami piśmiennictwa oraz załącznikami.

Całość pracy podzielono przejrzysto na 11 rozdziałów, w tym streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografia, spisy tabel i rycin oraz załączniki. We wstępie przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat patogenezы, diagnostyki, obrazu chorobowego, leczenia oraz powikłań autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek. Należy podkreślić, iż rozważania te stanowią pełne podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej omawianego zagadnienia.

Badania przeprowadzono w grupie liczącej 66 chorych 30 chorych na ADPKD po przeszczepieniu nerki (analiza badań obrazowych) oraz 64 chorych z powyższej grupy u których wykonano badania genetyczne. Grupę badaną wyłoniono spośród chorych diagnozowanych i leczonych w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie w latach 2015 – 2019.

W pracy użyto odpowiednich metod i algorytmów postępowania, to zagwarantowało rzetelną i obiektywną ocenę wyników przeprowadzonych badań oraz wyciągnięcie poprawnych wniosków.

Wyniki badań przedstawiono na 8 stronach zawierających również czytelne, starannie wykonane tabele i ryciny. Zaprezentowane przez Doktoranta wyniki odpowiadają założonym celom.

Siedmiostronicowa dyskusja nad wynikami jest dobrze zestawiona z piśmiennictwem i świadczy o dobrym teoretycznym przygotowaniu Autora oraz posiadaniu przez niego odpowiedniego doświadczenia badawczego.

W wyniku przeprowadzonych badań postawiono następujące wnioski:

1. Częstość występowania tętniaków wewnątrzczaszkowych w grupie chorych na autosomalnie dominującą wielotorbielowatość nerek po przeszczepieniu nerki wyniosła 22,7%.

Z uwagi na dużą częstość występowania tętniaków w tej grupie chorych, grupa ta powinna podlegać okresowym badaniom przesiewowym w kierunku ich obecności.

2. Do klinicznych czynników ryzyka rozwoju tętniaków w tej grupie należały: zwiększony wskaźnik masy ciała i dyslipidemia. Bóle głowy korelowały z obecnością tętniaków. Wydaje się, że osoby z tymi zaburzeniami powinny podlegać badaniom obrazowym w kierunku obecności tętniaków w pierwszej kolejności.

3. Mikro RNA-16 może być potencjalnym biomarkerem obecności tętniaków w badanej grupie chorych.

Zastosowanie kliniczne miR-16 jako biomarkera obecności tętniaków u chorych na autosomalnie dominującą wielotorbielowatość nerek wymaga weryfikacji w dalszych badaniach na większych grupach.

Wyciągnięte wnioski odpowiadają na postawione cele i znajdują uzasadnienie w wynikach pracy.

Jako recenzent zgłaszam kilka uwag, przy czym uwagi te nie umniejszają wartości pracy, mają charakter pomocniczy, pomogą uściślić niektóre zagadnienia.

I. Wstęp:

1. Str. 1 – Tytuł – powinien być chyba nieco zawężony tematycznie, bo przecież zawartość pracy nie odnosi się do całości zagadnienia tętniaków śródczaszkowych

- w ADPKD, tylko do wybranych ich zagadnień, np. „Częstość występowania, czynniki ryzyka oraz wybrane biomarkery tętniaków śródczaszkowych u osób...”
2. Str. 7 – Streszczenie (Wstęp) – zamiast „Nie opracowano dotychczas...” raczej „Nie znaleziono dotychczas...”
 3. Str. 8 – Streszczenie (Wnioski) – zamiast „Mikro- RNA-16 może okazać się...” raczej „Mikro- RNA-16 może być potencjalnym markerem...”
 4. Str. 11 – pozycje piśmiennictwa powinny znaleźć się na końcu każdego zdania, a nie w różnych miejscach w środku zdań.
 5. Str. 11 – nazwy genów piszemy kursywą (gen *PKDI*), a ich produktów białkowych zwykłymi literami (PC1).
 6. Str. 11 – najpierw pełna nazwa białka, potem skrót – „Jego produkt białkowy, policystyna 1 (PC1)...”
 7. Str. 16 - tu i w kilku innych miejscach niepotrzebne powtórzenia, że opisywane zagadnienie u chorych z ADPKD. O tym jest cała praca, zatem nie ma potrzeby co kilka zdań o tym przypominać, z wyjątkiem zdań, w których chcemy to podkreślić.
 8. Str. 17 – „... w wyspecjalizowanych strukturach odpowiedzialnych za odbieranie bodźców...”
 9. Str. 18, 19 – ale też cały podrozdział 1.6 - za dużo powtórzonych zagadnień, w ten sposób podrozdział staje się mało przejrzysty.
 10. Str. 20 – zamiast „Większość autorów jednak jest zgoda, że ...” raczej chyba „Większość autorów zgadza się, że ...”
 11. Str. 21,22 – zamiast „Jak maksymalny ...” raczej „Jako maksymalny ...”

II. Założenia i cele pracy:

Swoje sugestie odnośnie niewielkich korekt zawarłem powyżej w przytoczonych celach pracy.

III. Materiał i Metody:

1. Str. 22 – zamiast „...angiografia rezonansu magnetycznego...” raczej „angiografia lub badanie angiograficzne przy użyciu rezonansu magnetycznego...”
2. Str. 31 – zamiast „Ekspresja miRNA-16 i miRNA-25 była ustalana...” raczej „Ekspresja miRNA-16 i miRNA-25 była oznaczana ...”

3. Str. 32 – tu i w innych miejscach sporo błędów literowych, wymagających dla przejrzystości pracy drobnych korekt – „...wody pozbawionej RNA z celem elucji...”, „amp lifikacji” – „amplifikacji”, itp.
4. Str. 34 – czy podziękowania nie lepiej byłoby umieścić na początku pracy ?

IV. Wyniki:

1. Str. 35 – czy pełna analiza korelacji czynników ryzyka z IA na tym etapie była wykonana u 66 czy 64 chorych, tj. czy na tym etapie wykonywano badania biochemiczne (kreatynina, lipidy, glikemia), czy to dane z wywiadu, bo brak tu i w Metodach takich informacji.
2. Str. 36 – Tabela 1 – j.w. w tabeli lub Legendzie potrzebna informacja o badaniach biochemicznych u 64 chorych, chyba że na tym etapie ich nie było (tylko dane z wywiadu?).
3. Str. 38 – zamiast „udowodniono pozytywny związek statystyczny” raczej „obecność IA korelowała pozytywnie z BMI...”
4. Str. 38-40 – Ryc. 2-6 – na wykresach powinny znaleźć się oznaczenia istotności statystycznej lub jej braku między analizowanymi grupami.
5. Str. 41 – opis metod statystycznych w rozdziale Wyniki niepotrzebny, metody te opisujemy w rozdziale Metody.

V. Dyskusja:

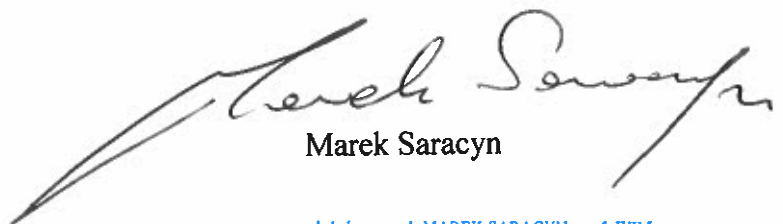
1. Str. 43 – chyba „ADPKD” a nie „ADPJD” ?
2. Str. 44 – chyba „pęknięcia” a nie „pełnienia” ?
3. Str. 44 – z uwagi na brak danych w tej pracy, teza o „wysokim prawdopodobieństwie powiązania częstości występowania IA z wiekiem” nieco na wyrost, możemy jedynie mówić o tym, że „być może taki związek istnieje, ale potrzeba na to danych z większych i nieco innych grup chorych...”
4. Str. 47 – różnice dotyczące ekspresji miRNA-16 w tej pracy a wynikami m.in. Li i wsp. wymagają głębszej analizy – różne grupy, metody badania ekspresji RNA itp.? Na pewno do wyjaśnienia w badaniach na większych grupach chorych.

VI. Wnioski:

Swoje sugestie odnośnie niewielkich korekt zawarłem powyżej w przytoczonych wnioskach pracy. W Wynikach i Wnioskach używamy raczej czasu przeszłego, bo takie wyniki i wnioski

znaleźliśmy i wyciągnęliśmy z tej pracy. Czas terażniejszy oznaczałby, że w tej materii nie zostało już wiele do zrobienia. Właściwe wnioski to drugie zdanie każdego z punktów.

Całość pracy świadczy o dużym wkładzie wniesionym przez Autora w rozwiązanie prezentowanego zagadnienia. Potrafił postawić przed sobą trudne zadania i konsekwentnie prowadzić badania celem całościowego ich rozwiązania. Dobór tematu jest trafny, aktualny, a metodyka badań została dostosowana do celu pracy. Oceniając bardzo dobrze przedstawioną mi Rozprawę na stopień doktora nauk medycznych lekarza Andrzeja Kuleszy pt.: „Tętniaki śródczaszkowe u osób z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek po przeszczepieniu nerki” uważam, że spełnia ona wymogi stawiane do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych oraz wszystkie warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)”. W związku z tym mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie Kandydata do publicznej dyskusji nad rozprawą.



Marek Saracyn

dr hab. n. med. MAREK SARACYN, prof. WIM
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista nefrolog
specjalista endokrynolog
6953283