



Gdańsk 15.04.2019

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

lek med. Lidii Lewandowskiej

zatytułowanej:

„Przydatność wybranych biomarkerów w moczu w rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek we wczesnym okresie po zabiegu przeszczepienia wątroby”

Ostre uszkodzenie nerek (AKI - acute kidney injury) jest poważnym i częstym powikłaniem ortotopowego przeszczepienia wątroby (OLT - orthotopic liver transplantation). Jego wystąpienie wiąże się ze znaczną śmiertelnością, gorszym przeżyciem przeszczepu i istotnym ryzykiem rozwoju przewlekłej choroby nerek, stąd wczesne rozpoznanie umożliwiające ew. interwencję mającą na celu minimalizację uszkodzenia ma ogromne znaczenie kliniczne. Obecnie AKI rozpoznaje się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, które jest markerem późnym, a jednocześnie wpływa na niego szereg pozanerkowych czynników, szczególnie u chorych z marskością wątroby, często niedożywionych, z upośledzoną syntezą kreatyniny i przewodnictwem, które może przez jakiś czas maskować wzrost stężenia kreatyniny.

W obliczu tych faktów uzasadnione jest podjęcie tematu rozprawy doktorskiej.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowią dwie prace: praca pogładowa i praca oryginalna, w których doktorantka jest pierwszym autorem (sumaryczny IF 4.289). Do recenzji przekazano 30-stronicowy manuskrypt przygotowany na bazie opublikowanych prac. Składa się on z 6 zasadniczych części: streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, rozdziału omawiającego założenia prac składających na rozprawę doktorską, podsumowania i wniosków oraz piśmiennictwa. Dołączony jest również wykaz skrótów, opublikowane prace, oświadczenia współautorów i zgoda Komisji Bioetycznej.

We wstępie Autorka analizując systematycznie dane z piśmiennictwa wprowadza czytelnika



w tematykę związaną z charakterystyką badanej populacji, czyli chorych poddanych zabiegowi OLT. Opisuje etiologię i rokowanie w AKI po OLT, przytacza aktualne kryteria rozpoznawania AKI i ich małą precyzyjność. Uzasadnia potrzebę poszukiwania nowych czulszych markerów wystąpienia AKI. Opisuje liczne substancje zidentyfikowane w badaniach klinicznych tj: NGAL, KIM-1, cystatyna C, wątrobowy typ białka wiążącego kwasy tłuszczowe (L-FABP), oraz interleukina-18 (IL-18). Podkreśla, że pojedyncze prace dotyczyły takich białek jak: N-acetyl-glukozaminidaza (NAG), transferaza glutationu (GST), IL-6, IL-8, netryna-1 i semaforyna-3A.

Kolejny rozdział to Założenia, cel i omówienie prac składających się na rozprawę doktorską

Pierwsza praca zatytułowana "Netrin-1 and semaphorin 3A predict the development of acute kidney injury in liver transplant patients" została opublikowana w PLoS One w 2014 r. i jest pracą oryginalną. Udział autorki w opublikowaniu pracy wynosi 70%. Doktorantka analizując piśmiennictwo precyzyjnie opisuje rolę netryny-1 i semaforyny-3A. Zwraca uwagę, że netryna-1 ma działanie protekcyjne, chroniące przed uszkodzeniem niedokrwiennym i zapalnym, co wykazano zarówno w badaniach eksperymentalnych jak i w pojedynczych badaniach klinicznych u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego oraz u chorych z sepsą. Wspomniane badania potwierdziły znaczenie oznaczania stężenia netryny-1 w moczu we wczesnym wykrywaniu AKI. Natomiast semaforyna 3A jest białkiem o działaniu patogennym, w badaniach klinicznych, przeprowadzonych w populacjach kardiochirurgicznych; jej stężenie w moczu okazało się być dobrym predyktorem wystąpienia AKI.

Autorka uzasadnia tym samym cel swojego badania. Jest nim ocena przydatności dwóch biomarkerów, netryny-1, semaforyny 3A w rozpoznawaniu AKI we wczesnym okresie po zabiegu OLT. Markery te nie były wcześniej oznaczane i oceniane w tej populacji chorych. Cel pracy jest precyzyjnie sformułowany i wynika z treści omówionych we wstępie pracy.

Grupę badaną stanowiło 63 pacjentów, w wieku 19-64 lata (47 ± 12 lat), z niewydolnością wątroby (ostrą lub przewlekłą), poddawanych zabiegowi OLT w Klinice Chirurgii Ogólnej Transplantacyjnej i Wątroby WUM w ciągu 12 miesięcy. Autorka pokrótce przedstawia wyniki badań, co jest uzasadnione ich szeroką prezentacją w opublikowanej pracy.



Doktorantka podsumowuje wyniki pracy wnioskiem, że badanie wykazało istotną przydatność w przewidywaniu wystąpienia AKI, zarówno stężenia netryny-1, jak i semaforyny 3A w moczu oznaczanych w 2 godz. po zakończeniu OLT, porównywalną do przydatności uznanego już biomarkera, jakim jest NGAL.

Jest to pierwsze badanie oceniające wartość predykcyjną netryny-1 i semaforyny 3A w tej populacji. Interesującym spostrzeżeniem wydaje się też fakt, że stężenia netryny-1 (ale nie semaforyny 3A) były już wyjściowo względnie wyższe w grupie, w której doszło do rozwoju AKI co jak podkreśla doktorantka wymaga dalszych badań.

Praca została oceniona przez recenzentów zanim była opublikowana, stąd mogę tylko pogratulować przyjęcia pracy do uznanego czasopisma.

Druga praca zatytułowana "Urinary and serum biomarkers for the prediction of acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation" została opublikowana w *Ann Transplant* w 2019 roku i jest pracą poglądową. Udział Doktorantki w opublikowaniu pracy wynosi 80%. W pracy dokonano systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego biomarkerów dotychczas badanych u pacjentów poddawanych zabiegom OLT. Najwięcej miejsca Autorka poświęciła NGAL, który jest najczęściej badanym biomarkerem związanym z uszkodzeniem cewek nerkowych i okazał się przydatny w przewidywaniu wystąpienia AKI u chorych poddawanych OLT. Wspomina o KIM-1, S-transferazie glutationu, L-FABP i interleukinach (IL-6, IL-8, IL-18), przytacza również swoje wyniki opublikowane w *PLoS One*. Autorka podsumowuje pracę stwierdzeniem, że poszukiwania wiarygodnych biomarkerów trwają. Trudność w ich znalezieniu tłumaczy heterogenną populacją chorych poddawanych OLT i tym samym złożoną patogenezą AKI. Sugeruje, że identyfikacja grupy wysokiego ryzyka rozwoju AKI będzie musiała opierać się na jednoczesnym pomiarze i ocenie większej liczby markerów. Analizując liczne biomarkery Doktorantka wykazuje się znajomością piśmiennictwa i właściwą jego interpretacją. Przyjęcie pracy do druku potwierdza jej wartość merytoryczną.

W tym miejscu nasuwa mi się pytanie: czy Doktorantka w okresie od opublikowania pracy oryginalnej kontynuowała swoje badania dotyczące markerów AKI po OLT?

Kolejny rozdział to piśmiennictwo: składa się ze 100 aktualnych i dobrze dobranych pozycji.



Podsumowując ocenę uważam, że przedstawiona do recenzji praca zwraca uwagę na ważne zagadnienie kliniczne, jakim jest zbadanie u chorych po OLT występowania czułych i specyficznych biomarkerów umożliwiających wcześniejsze rozpoznawanie AKI, a także pozwalających na określenie stopnia uszkodzenia nerek i przydatnych w prognozowaniu rokowania, w tym zagrożenia rozwojem przewlekłej choroby nerek.

Zdaniem recenzenta praca spełnia warunki określone stawiane rozprawom doktorskim w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z póź. zm.).

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Lidii Lewandowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień