

Gdańsk dnia 12.04.2022 r.

Prof. dr hab. med. Marcin Renke
Prodziekan
Wydział Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. BARBARY MOSZCZUK
ZATYTUŁOWANEJ: „OCENA PRZYDATNOŚCI GENOMIKI I PROTEOMIKI W
DIAGNOSTYCE I MONITOROWANIU KŁĘBUSZKOWYCH ZAPALEŃ NEREK O
RÓŻNEJ ETIOLOGII”.**

Ocena formalna rozprawy

Rozprawa doktorska została przygotowana w ramach badań przeprowadzonych na grupie pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek będących pod opieką Poradni Nefrologiczno-Transplantacyjnej UCK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Część eksperymentalna badań prowadzona była wielośrodkowo we współpracy z:

- Kliniką Nefrologii Uniwersytetu Columbia w Nowym Jorku (Prof. Krzysztof Kiryluk) - asocjacyjne badania genomu (GWAS)
- Instytutem Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk (Prof. Michał Dadlez) - oznaczenia białek wymienionych w zgłoszeniach patentowych
- Instytutem Informatyki Uniwersytetu w Białymstoku, (Prof. Witold Rudnicki) - algorytmy uczenia maszynowego

oraz w macierzystej Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych - oznaczenia osteopontyny

Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Krzysztof Mucha.

Doktorantka postawiła sobie za cel prowadzonych badań potwierdzenie przydatności wykorzystania metod -omicznych (genomiki i proteomiki) w diagnostyce kłębuszkowych zapaleń nerek w przebiegu nefropatii IgA, błoniastej i toczniowej. Osiągnięcie złożonego celu głównego zostało umożliwione poprzez realizację celów szczegółowych:

- 1) Poszerzenie wiedzy na temat postępów w diagnostyce, monitorowaniu i leczeniu, a także przydatności metod -omicznych w diagnostyce i monitorowaniu nefropatii IgA, błoniastej i toczniowej;
- 2) Identyfikacja genetycznych czynników ryzyka dla nefropatii błoniastej;
- 3) Ocena stężenia osteopontyny - wybranego markera proteomicznego – w moczu pacjentów z PChN w przebiegu nefropatii IgA, błoniastej lub toczniowej.
- 4) Analiza statystyczna i zastosowanie metod uczenia maszynowego, celem weryfikacji

możliwości wykorzystania oznaczeń stężenia osteopontyny jako potencjalnego markera w nieinwazyjnej diagnostyce i/lub monitorowaniu pacjentów z PChN w przebiegu nefropatii IgA, błoniastej lub toczniowej.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w latach 2020-2022 w postaci dwóch prac doświadczalnych i jednej poglądowej. Doktorantka jest pierwszym autorem w dwóch pracach o łącznym IF 10,323 i 240 punktów MEiN oraz współautorem w pracy wielośrodkowej opublikowanej w Nature Communication (IF 14,919 i MEiN 200), wszystkie powyżej wymienione stanowią składowe cyklu:

1. **Moszczuk B, Kiryluk K, Pączek L, Mucha K.**

Membranous Nephropathy: From Research Bench to Personalized Care.

J Clin Med. 2021; 10 (6): 1205 - IF 4,242 MEiN 140

2. Xie J, Liu L, Mladkova N, Li Y, Ren H, Wang W, Cui Z, Lin L, Hu X, Yu X, Xu J, Liu G, Caliskan Y, Sidore C, Balderes O, Rosen RJ, Bodria M, Zaroni F, Zhang JY, Krithivasan P, Mehl K, Marasa M, Khan A, Ozay F, Canetta PA, Bomback AS, Appel GB, Sanna-Cherchi S, Sampson MG, Mariani LH, Perkowska-Ptasinska A, Durluk M, Mucha K, **Moszczuk B**, Foroniewicz B, Pączek L, Habura I, Ars E, Ballarin J, Mani LY, Vogt B, Ozturk S, Yildiz A, Seyahi N, Arikan H, Koc M, Basturk T, Karahan G, Akgul SU, Sever MS, Zhang D, Santoro D, Bonomini M, Londrino F, Gesualdo L, Reiterova J, Tesar V, Izzi C, Savoldi S, Spotti D, Marcantoni C, Messa P, Galliani M, Roccatello D, Granata S, Zaza G, Lugani F, Ghiggeri G, Pisani I, Allegri L, Sprangers B, Park JH, Cho B, Kim YS, Kim DK, Suzuki H, Amoroso A, Cattran DC, Fervenza FC, Pani A, Hamilton P, Harris S, Gupta S, Cheshire C, Dufek S, Issler N, Pepper RJ, Connolly J, Powis S, Bockenbauer D, Stanescu HC, Ashman N, Loos RJJ, Kenny EE, Wuttke M, Eckardt KU, Köttgen A, Hofstra JM, Coenen MJH, Kiemeny LA, Akilesh S, Kretzler M, Beck LH, Stengel B, Debiec H, Ronco P, Wetzels JFM, Zoledziwska M, Cucca F, Ionita-Laza I, Lee H, Hoxha E, Stahl RAK, Brenchley P, Scolari F, Zhao MH, Gharavi AG, Kleta R, Chen N, Kiryluk K.

The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis.

Nature Communication 2020; 11(1): 1600 - IF 14,919 MEiN 200

3. **Moszczuk B, Krata N, Rudnicki W, Foroniewicz B, Cysewski D, Pączek L, Kaleta B, Mucha K.**

Osteopontin—A Potential Biomarker for IgA Nephropathy: Machine Learning Application.

Biomedicines 2022; 10(4): 734 - IF 6,081 MEiN 100

Opublikowanie wyników badań w czasopismach o wysokim czynniku oddziaływania, łączny IF cyklu ponad 25 dobrze świadczy o ich dużym i aktualnym znaczeniu. Natomiast fakt, że Doktorantka jest pierwszym autorem w większości z nich potwierdza Jej wiodącą rolę w planowaniu, wykonaniu i opracowaniu wyników.

Ocena merytoryczna rozprawy

Rozprawę rozpoczyna wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską i z całkowitego dorobku Doktorantki przygotowany przez bibliotekę WUM, a na kolejnych stronach zamieszczony jest życiorys naukowy Doktorantki. Na stronie 19 znajdujemy spis treści ułatwiający poruszanie się po manuskrypcie. Po nim następuje jasny spis skrótów. Kolejnym elementem są streszczenia w języku polskim i angielskim.

Doktorantka przypomina, że trzecią co do częstości przyczyną schyłkowej niewydolności nerek są kłębuszkowe zapalenia (KZN). Wśród typów KZN wyróżniamy pierwotne i wtórne, a podział ten opiera się głównie na charakterystyce klinicznej, chorobach towarzyszących oraz badaniach dodatkowych. Obecnie wykorzystywane metody diagnostyki i monitorowania KZN nie są wystarczająco czułe i specyficzne. Opóźnia to rozpoznanie, rozpoczęcie leczenia a w efekcie podnosi koszt opieki. Celowość podjęcia tego tematu uzasadnia zresztą w sposób przekonujący Autorka rozprawy w liczącym 10 stron **Wstępie**. Wykazuje Ona przy tej okazji głęboko przemyślaną wiedzę dotyczącą tych zagadnień. Zakres przedstawionych we wstępie wiadomości bardzo dobrze świadczy o wiedzy Doktorantki oraz umiejętności przedstawienia bardzo różnych wiadomości począwszy od kwestii rozpowszechnienia KZN, metod diagnostyki i monitorowania Przewlekłej Choroby Nerek (PChN) w przebiegu KZN, po przedstawienie roli metod -omicznych (genomiki i proteomiki) w medycynie oraz zasadności oznaczania osteopontyny. Ciekawym uzupełnieniem wstępu jest uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji, w którym Doktorantka wyjaśnia motywy swojego postępowania podkreślając zasadność prowadzenia nowoczesnej diagnostyki KZN opartej na zastosowaniu genomiki i proteomiki.

Założenia i cele pracy zostały w sposób jasny i precyzyjny omówione na kolejnych stronach rozprawy. Następnie zamieszczone są kopie opublikowanych prac oraz dwa zgłoszenia patentowe będące rezultatem prowadzonych badań. Ciekawym i potrzebnym z punktu widzenia recenzenta są rozdziały **Podsumowanie** oraz **Wnioski** w których Doktorantka przedstawiła swoje opinie oraz wnioski z prowadzonych badań. Podkreśliła, że coraz powszechniejsze stosowanie metod -omicznych jest przyszłością nowoczesnej i nieinwazyjnej diagnostyki w medycynie, w tym pacjentów z

przewlekłą chorobą nerek praktycznie o każdej etiologii. Jednocześnie w sposób bardzo dojrzały wyjaśnia, że pomimo bardzo obiecujących wyników prac własnych, konieczna jest ich walidacja na większych grupach pacjentów, najlepiej z oceną całego proteomu moczu, co pozwoli kompleksowo scharakteryzować opisane kłębuszkowe zapalenia nerek. Trzeba podkreślić, że częścią przedstawionej rozprawy jest imponująca lista dotychczasowych dokonań Doktorantki zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień zjazdowych. Świadczy on o dużym zaangażowaniu Doktorantki w pracę naukową, łączny dorobek naukowy to blisko 53 IF i 1231 punkty MEiN.

Z obowiązku recenzenta pragnę przedstawić kilka uwag krytycznych dotyczących nielicznych niedoskonałości pracy lub też popełnionych przez Autorkę niezręczności:

1. Nie wszystkie skróty użyte w pracy zostały zawarte w wykazie skrótów stosowanych w pracy, objaśnione lub przetłumaczone na język polski (np. KZN, KDIGO, DZM) Dodatkowo nie zawsze raz zastosowany skrót był konsekwentnie używany w dalszej części pracy w zastępstwie pełnej nazwy (dotyczy to np. nefropatii błoniastej – MN)
2. Szkoda, że Doktorantka powołuje się we wstępie tylko na dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia PChN w populacji amerykańskiej, pomijając dane dotyczące populacji europejskiej, czy badania przeprowadzone w Polsce np. PolNef, PolSenior
3. Pewne niewielkie uwagi można mieć do stylu wypowiedzi:
 - „przewlekłe podwyższenie....?.....(czego) koreluje z pogorszeniem prognozy zdarzeń sercowo-naczyniowych” może ..”z częstszym występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych”
 - Nadciśnienie tętnicze trudno nazwać „objawem” KZN lepiej użyć pojęcia „obraz kliniczny” KZN - strona 26
 - Również na stronie 26 wśród wymienionych „objawów KZN” zabrakło moim zdaniem krwimoczu, który występuje w nefropatii IgA omawianej w rozprawie
 - słowo „marker”, można zastąpić polskim wyrazem „wskaźnik”.

Wyżej wymienione uwagi nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej przeprowadzonych badań, ogromnej pracy włożonej przez doktorantkę w ich zaplanowanie, przeprowadzenie analiz, obliczeń statystycznych i przygotowanie publikacji. Doktorantka wykazała się szeroką wiedzą, dużą dojrzałością w zakresie przeprowadzania badań i analizowania uzyskanych wyników. Przedstawiona do oceny **Rozprawa zdaniem recenzenta spełnia 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. Zm.) , posiada też dużą wartość poznawczą jak i praktyczną. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Barbary Moszczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo ze względu na praktyczny charakter przeprowadzonych badań, wysoki współczynnik oddziaływania opublikowanego cyklu, a także efekty pod postacią zgłoszeń patentowych dotyczących badania obecności i stężenia wybranych białek, jako wskaźników określających wystąpienie danego KZN wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

prof. Marcin Renke

**Marcin
Renke** Elektronicznie
podpisany przez
Marcin Renke
Data: 2022.04.15
11:56:48 +02'00'

