

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Barbary Moszczuk pt.: „Ocena przydatności genomiki i proteomiki w diagnostyce i monitorowaniu kłębuszkowych zapaleń nerek o różnej etiologii ”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w zakresie medycyny

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Mucha

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska pt.: "Ocena przydatności genomiki i proteomiki w diagnostyce i monitorowaniu kłębuszkowych zapaleń nerek o różnej etiologii" stanowi zbiór trzech opublikowanych w latach 2020-2022 w czasopismach artykułów, uzupełniony o zwięzły opis obserwacji naukowych poczynionych w badaniach stanowiących podstawy publikacji. Sumaryczny wskaźnik oddziaływania „Impact Factor”, liczony dla roku publikacji każdej z prac, wynosi: 25,242 pkt.

W dwóch publikacjach lek. med. Barbara Moszczuk jest pierwszym autorem, a oświadczenia współautorów publikacji wskazują na dominujący udział autorki dysertacji w dominującym udziale 50%. W trzeciej publikacji autorka dysertacji uczestniczyła w badaniu międzyośrodkowym z liderem w postaci Kliniki Nefrologii Uniwersytetu Columbia.

Na cykl publikacji składają się następujące pozycje :

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, Zanoni 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, Durlak M, Mucha K, Moszczuk B, Foronczewicz 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, Bockenhauer 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, Zoledziewska 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.

Przedstawiony cykl publikacji obejmujący dysertację doktorską wsparty przedstawionymi dwoma zgłoszeniami patentowymi, pokazuje przełomowe w nowoczesnej diagnostyce kłębuszkowych zapaleń nerek badania oparte o metody genomiczne i proteomiczne, z wykorzystaniem optymalnej analizy matematycznej i statystycznej do wieloczynnikowej analizy danych.

W pierwszej pracy cyklu opublikowanej w 2021 roku doktorantka na czele z zespołem dokonuje pogładowej analizy w obszarze diagnostyki i monitorowania przebiegu klinicznego nefropatii błoniastej w porównaniu do metod nieinwazyjnych. Autorzy analizy znaczenia allo- i autoantygenów związane z rozwojem tej choroby, akcentując znaczenie seryjnych oznaczeń mianą przeciwciał PLA2R i anty-THSD7A w surowicy i w moczu, w aspekcie podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Ważnym akcentem analizy doniesień literaturowych była próba chronologicznej i szczegółowej roli nowych potencjalnych autoantygenów, potencjalnie związanych z wystąpieniem nefropatii błoniastej (MN), z podkreśleniem roli zastosowania spektrometrii mas w spersonalizowanym monitorowaniu przebiegu zespołu nerczycowego na przykład w przebiegu MN.

W kolejnej pracy o charakterze oryginalnym autorka dysertacji uczestniczyła w perfekcyjnie zorganizowanym badaniu wielośrodkowym kierowanym przez prof. Krzysztofa Kiryluka z Kliniki Nefrologii Uniwersytetu Columbia w Nowym

Dr hab. n. med. Wojciech Zaluska  
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych  
... dr dokł. hipertenzji  
... /transplantologii  
01.11.2021

Jorku, w którym dokonano w oparciu o analizę danych klinicznych i badań genetycznych oceny polimorfizmów u 3782 osób z potwierdzoną biopsyjnie nefropatią błoniastą oraz 9038 osób w grupie kontrolnej, bez potwierdzonej obecności choroby nerek. Nazwa projektu to Genome Wide Association Study (GWAS).

W badaniu dokonano typowania 2 uprzednio nieznanymi loci związane z MN: NFKB1 i IRF4, a także 3 zależne od pochodzenia etnicznego allele: DRB1\*1501 u osób z Azji Wschodniej, DQA1\*0501 u Europejczyków i DRB1\*0301 u obu grup. W oparciu o uzyskane wyniki opracowano model genetycznej skali ryzyka nefropatii błoniastej, wyjaśniający w 32% ryzyka tej choroby w populacji wschodnioazjatyckiej i 25% w europejskiej. Potwierdzając, iż metody serologiczne, w postaci oznaczanie poziomu przeciwciała anty-PLA2R cechują się wysoką specyficznością, ale niską czułością (99-100% vs 51-60%), badanie to wzbogacono o jednoczesne uwzględnienie „alleli ryzyka”. Ta metoda w grupie pacjentów z zespołem nerczycowym wykazywała się wysoką czułością i specyficznością oraz pozwoliła na zakwalifikowanie 20-37% pacjentów z osoczowo PLA2R - negatywną postacią nefropatii błoniastej skorygowanej grupy.

W trzeciej pracy o charakterze oryginalnym obejmującym cykl dysertacji doktorskiej pochodzącej z 2022 roku, autorzy na czele z doktorantką dokonali oceny stężenia osteopontyny w moczu jako potencjalnego markera glomerulopatii. W tej pracy, dokonano analizy porównawczej stężenia osteopontyny w moczu w różnych glomerulopatiach, by stwierdzić, czy może być ona przydatna jako marker różnicujący KZN. W oparciu o wstępne wyniki analiz statystycznych przeprowadzonych metodami tradycyjnymi, autorzy zdecydowali o zastosowaniu modelu matematycznego uczenia maszynowego celem walidacji korelacji klinicznych i biochemicznych w wymienionych grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osobników. Utworzono dwie podgrupy pacjentów, gdzie pierwszą wykorzystano do stworzenia algorytmu „uczącego się” na zasadzie drzewa decyzyjnego, natomiast druga podgrupa stanowiła grupę walidacyjną z wyłączeniem danych o badaniach biopsyjnych.

Bardzo ciekawym nowatorskim spostrzeżeniem tej analizy było stwierdzenie iż stężenie osteopontyny w moczu okazało się wartością najsilniej różnicującą nefropatię IgA od innych badanych nefropatii, a substancja ta przewyższyła czułością i specyficznością peroksyredoksyny (PRDx, Px 1-5),

Analiza z zastosowaniem algorytmu matematycznego oceniającym stężenia osteopontyny w moczu, identyfikujące pacjentów z rozpoznaniem IgAN wykazała wielkość błędu dotycząca jedynie 0.13 z 10 ścieżek, dając 87% poprawnych trafień.

Istotną informacją był fakt, iż wykonane w równoległe prowadzonych badaniach proteomicznych oznaczenia, były częścią 2 zgłoszeń patentowych, z udziałem doktorantki, z 2020 roku o numerach PCT/IB2020/060569 oraz PCT/IB2020/060568 rozpatrywanych obecnie w Europejskim Urzędzie Patentowym.

Tytuł pracy przedstawionej do oceny dysertacji doktorskiej odzwierciedla adekwatnie tematy podjętych badań. We wstępie autorka omawia genetyczne uwarunkowania rozwoju nefropatii IgA (IgAN), nefropatii błoniastej (membranous nephropathy, MN) oraz nefropatii toczniowej (lupus nephritis, LN). Kolejny rozdział poświęcony jest opisowi obszaru nowoczesnej diagnostyki z zastosowaniem genomiki, transkryptomiki oraz proteomik. Badania te jak podkreśla autorka dysertacji mają na celu zespolenie wykorzystania danych demograficznych i biochemicznych z wynikami badań - omicznych w celu wykorzystania nie tylko w badaniach naukowych, jak i codziennej praktyce klinicznej.

Cykl publikacji wchodzący w skład rozprawy doktorskiej stanowi spójny dorobek naukowy autorki. Jest dowodem dojrzałości naukowej autorki rozprawy i jego predyspozycji do działalności naukowo-badawczej, także w aspekcie badań wielośrodkowych. W dyskusjach wchodzących w skład poszczególnych publikacji trafnie zestawiono wyniki własne z uzyskanymi przez innych badaczy.

Wnioski znajdujące się w każdej z dwóch prac oryginalnych odpowiadają na cele pracy i zostały prawidłowo wyprowadzone na podstawie analizy wyników badania. W pracy przeglądowej zamieszczono rzeczowe, krótkie podsumowanie wyników wraz z ich praktycznymi implikacjami. Niezwykle interesujące w mojej opinii są wnioski z badań autorki dysertacji doktorskiej związana z zastosowaniem nauk -omicznych w oparciu o wieloczynnikową analizę dokonywaną z wykorzystaniem uczenia maszynowego. Metoda ta wykazała skuteczność w wielu dziedzinach medycyny, natomiast w nefrologii konieczne są badania na znacznie liczniejszej populacji pacjentów, w celu poszukiwania czułych i specyficznych markerów patologii w postaci kłębuszkowych zapaleń nerek.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Żalaska  
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych,  
nefrologii, hipertensjologii  
oraz transplantologii klinicznej  
0556951

Piśmiennictwo do każdej z prac w większości oparte jest na artykułach z ostatniej dekady lat i zostało przygotowane z zachowaniem jednolitego formatu. Dobór pozycji piśmiennictwa uważam za właściwy.

Streszczenia zarówno w języku polskim jak i angielskim znajdujące się na początku rozprawy stanowi ważne uzupełnienie pracy.

Należy podkreślić bogaty sumaryczny dorobek naukowy autorki rozprawy doktorskiej lek. med. Barbary Moszczuk w postaci 13 publikacji naukowych o sumarycznym IF=52.946, współautorstwie 3 monografii, współudziale w dwóch zgłoszeniach patentowych, dużej aktywności szkoleniowej oraz dydaktycznej.

**Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowiąca spójny zbiór 3 publikacji wzbogacony o ich precyzyjne omówienie stanowi w pełni oryginalne osiągnięcie badawcze autorki dysertacji doktorskiej. Przeprowadzone badania mają istotne walory kliniczne i wymierną wartość naukową i wymiar nowatorski. W mojej opinii, rozprawa doktorska lek. med. Barbary Moszczuk pt.: „Ocena przydatności genomiki i proteomiki w diagnostyce i monitorowaniu kłębuszkowych zapaleń nerek o różnej etiologii” spełnia wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim 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. i dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioszek o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy z uwagi na nowatorską wartość naukową badań doktorantki, potwierdzoną publikacjami o bardzo wysokim wskaźniku oddziaływania (IF).**

Prof. dr hab. Wojciech Załuska

Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 19.04.2022 r.



*Prof. dr hab. n. med. Wojciech Załuska*  
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych  
nefrologii, hipertensjologii  
oraz transplantologii klinicznej  
50 56 9 5 1