



UNIwersYTET
WArMińSKO-MAZUrSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM

WYDZIAŁ LEKARSKI

Katedra Chorób Wewnętrznych

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra Chorób Wewnętrznych

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. med. Tomasz Stompin

ul. Żołnierska 18, 10-5610 Olsztyn

Tel.: 89 5386373 Fax: 89 5386550 e-mail: stompin@mp.pl tomasz.stompor@uwm.edu.pl

Akceptuję

UNIwersYTET WArMińSKO-MAZUrSKI
W OLSZTYNIE
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI
Katedra Chorób Wewnętrznych
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
10-561 Olsztyn, ul. Żołnierska 18
tel. 89 538 63 67, 89 538 62 19

Olsztyn, 06 lipca 2023

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Jadwigi STARZYNSKIEJ - KUBICKIEJ pt.:

„Ocena czynników prognostycznych nefropatii błoniastej”

Nefropatia błoniasta jest chorobą o wielu obliczach i – podobnie jako ma to miejsce w innych chorobach kłębuszków nerkowych – jest raczej „wzorem uszkodzenia”, a nie jednorodnym rozpoznaniem. Różne obrazy nefropatologiczne (mające kilka charakterystycznych cech wspólnych determinujących rozpoznanie) są konfrontowane z różnymi przyczynami i zmiennym obrazem klinicznym (choć zdecydowanie najczęściej choroba przybiera postać zespołu nerczycowego). Choroba rozwija się zarówno w nerkach własnych, jak i w nerce przeszczepionej, a tu z kolei może mieć charakter nawrotu lub wystąpić *de novo*. W ciągu ostatnich lat jesteśmy świadkami ogromnego postępu w rozumieniu etiologii i patogenezy różnych form nefropatii błoniastej, co przekłada się stopniowo na postępy w diagnostyce i co najważniejsze – w terapii. Z powodu złożoności choroby oraz zróżnicowanych zależności patomorfologiczno – klinicznych, a także dużej liczby czynników wpływających na rokowanie (odległa czynność nerek) tak u pacjentów z chorobą w nerkach własnych, jak i w alloprzeszczepie nefropatia błoniasta jest ważnym przedmiotem prac badawczych. Z tego względu za zasadne uznaję podjęcie badań przez Doktorantkę.



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersYTET WArMińSKO-MAZUrSKI W OLSZTYNIE

Dziekanat

al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn

tel. 89 524 61 01 wl@uwm.edu.pl

fax 89 524 55 22 www.wl.uwm.edu.pl

Praca ma typowy dla monograficznych prac doktorskich układ. We Wstępie Autorka omawia epidemiologię, etiologię i patogenezę choroby, dyskutując zarówno prace przeprowadzone w modelach zwierzęcych, jak i nowe odkrycia u ludzi. Zwraca uwagę zarówno na identyfikację rzadkich antygenów będących celem odpowiedzi immunologicznej w MN, jaki i tego spośród nich, który zrewolucjonizował diagnostykę choroby – antygen PLA₂R. Doktorantka bliżej omawia znaczenie tego antygeny (receptora) w fizjologii i patologii, dyskutuje także przypisywaną mu potocznie specyficzność w pierwotnej MN (słusznie stwierdzając, że jego występowanie i powstawanie swoistych przeciwciał nie ma waloru specyficzności dla MN). Omawia także nowo odkryte antygeny indukujące rozwój choroby oraz krótko odnosi się do genetycznych uwarunkowań jej rozwoju. Szczególną uwagę poświęca (co zrozumiałe, biorąc pod uwagę główne cele pracy) opisowi morfologicznemu MN. Choć doktorat jest pisany z punktu widzenia patomorfologa, należało w nich jednak uwzględnić i zacytować nowe wytyczne dotyczące leczenia MN (KDIGO 2021), a nie dokument mocno już nieaktualny (KDIGO 2012); jest to o tyle istotne, że sporo się zmieniło na przestrzeni lat szczególnie w MN. Na tle szczegółowego omówienia MN w nerkach własnych opisowi MN w nerce przeszczepionej poświęcono nieproporcjonalnie mało miejsca. Te dwie uwagi to jedyne krytyczne komentarze do doskonale napisanego wstępu. Na marginesie, kiedy Autorka pisze o „MN jako emanacji procesu autoimmunologicznego”, bezbłędnie pozwala rozpoznać wpływ swojej Promotorki (23). Cele pracy są sformułowane jasno i precyzyjnie, krótkie przedstawienie założeń na podbudowie solidnego wstępu jasno uzasadnia celowość prowadzonych badań.

Odnosząc się do opisu Materiału i Metod mam kilka uwag. Dotyczą one w pierwszym rzędzie grupy kontrolnej. Wydaje mi się, że stwierdzenia o „wyborze losowym” oraz „wyborze wg kolejności rejestrowania materiału” są ze sobą sprzeczne, a przynajmniej niejasne. Podstawową przyczyną niejasności jest (co wiem z doświadczenia własnego oraz współpracy klinicznej z Promotorką pracy) różna jakość i kompletność danych klinicznych towarzyszących nadsyłanym bioptatom. Wybór „losowy” narażałby na dobranie do grupy kontrolnej m.in. takich niekompletnych przypadków (Autorka pisze co prawda o odrzuceniu przypadków niekompletnych w sensie morfologicznym [brak bloczków, obecność wyłącznie stwardniałych kłębuszków w preparatach], ale nie wspomina o kompletności danych klinicznych). O braku „losowości” świadczy także

rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie kontrolnej, który nie wydaje się „losowy”: mam wrażenie nadreprezentacji błoniasto-rozplemowego wzoru uszkodzenia, niedostateczną reprezentację toczniowego zapalenia nerek, całkowity brak zmian z rozplemem zewnątrzwołściakowym. Czyni to grupę kontrolną z jednej strony heterogenną, z drugiej – niereprezentatywną. Nie mam natomiast żadnych zastrzeżeń do sposobu identyfikacji pacjentów/bioptatów z MN w nerkach własnych. Odnośnie do nerek przeszczepionych (tak z MN jak i bez MN) zastanawia brak przypadków nakładania się na siebie różnych patologii, tak przecież powszechnego u pacjentów po transplantacji (zakładam, że Autorka wskazała w Tabeli 2 patologię wiodącą). Szkoda, że w badaniu nie uwzględniono obecności p/ciał anty-PLA₂R, choć oczywiście rozumiem powody tego stanu rzeczy. Ostatnia uwaga krytyczna dotyczy braku informacji na temat pochodzenia bioptatów – wydaje się, że wymienienie w tekście lub osobnej tabeli ośrodków, z których pochodzili pacjenci byłoby dobrze widziane.

Przechodząc do samej metodyki badań morfologicznych: jest doskonała! Ta część jest napisana perfekcyjnie i równie perfekcyjnie zilustrowana doskonałymi, reprezentatywnymi zdjęciami wysokiej jakości.

Wnikliwa, szczegółowa i bardzo kompleksowa analiza histopatologiczna poszczególnych grup pacjentów (MN w nerce własnej vs grupa kontrolna, MN w nerce przeszczepionej vs grupa kontrolna przeszczepiona, MN w nerce własnej vs MN w nerce przeszczepionej) jest najmocniejszą stroną pracy. Za wielką zaletę uważam zamieszczenie po poszczególnych częściach rozdziału „Wyniki” okresowych podsumowań, co pozwala Czytelnikowi uchwycić wiodące i najciekawsze odkrycia Autorki. Korelacje kliniczno – patologiczne odnośnie do odległego rokowania nerkowego muszą być interpretowane z ostrożnością, głównie z powodu braku informacji dotyczących zastosowanych protokołów terapeutycznych, stosowania innych leków o potencjale ograniczającym białkomocz (np. blokada osi RAA), leczenia hipotensyjnego, stopnia wyrównania ciśnienia tętniczego i innych czynników determinujących progresję, poza wyjściowym białkomoczem i czynnością nerek oraz obrazem patomorfologicznym (uwaga ta dotyczy tak nerek własnych, jak i przeszczepionych). Definicja dodatkowych punktów końcowych również nie w pełni odpowiada przyjętym w tym względzie standardom (np. remisja całkowita to nie

całkowita redukcja białkomoczu, w znaczeniu „do zera”; nie uwzględniono pojęcia remisji częściowej; nie uwzględniono pogorszenia definiowanego jako narastanie białkomoczu i/lub pogorszenie wyjściowego GFR).

Moją merytoryczną ocenę można by podsumować następującym stwierdzeniem: praca jest wybitna w swoim wymiarze nefropatologicznym, z niedoskonałościami w wymiarze klinicznym. Niemniej jednak, ocena pozostaje bardzo pozytywna, ponieważ analiza obrazów jest kompleksowa, porównania pomiędzy grupami przyniosły bardzo interesujące wyniki wskazując na nieznane dotąd zależności i różnice, a w badaniu uwzględniono parametry nie stosowane w rutynowej ocenie bioptatów, w tym: CD68, WT1, współczynniki KWM i KWT1 czy też analizę dystrybucji poszczególnych markerów identyfikowanych immunohistochemicznie w strukturach kłębuszkowych. Zaobserwowane zależności patologiczno – kliniczne oceniane na początku obserwacji (czas pobierania bioptatu) są jednoznacznie wiarygodne; te dotyczące odległych losów nerkowych pacjentów muszą być potraktowane z ostrożnością (choć i te wyniki wpisują się w prawidłowości znane z literatury).

Osiem wniosków jest zredagowane nazbyt opisowo i Autorka miała w moim odczuciu problem z wyborem priorytetów, które powinna w nich zawrzeć. Np. wniosek 1 jest bardzo ogólnym stwierdzeniem, nie odnoszącym się wprost do własnych wyników; wniosek 3 jest wobec ugruntowanej od wielu lat wiedzy w tym przedmiocie swoistym truizmem; wniosek 8 to ekwiwalent części pracy, której zabrakło – „*strenghts and weaknesses*” (we wnioskach nie ma bowiem miejsca na dyskusję tego, czego nie zrobiono, choć by się chciało...). „Mocne” wnioski z pracy to: 2, 4, 5, 6 i 7.

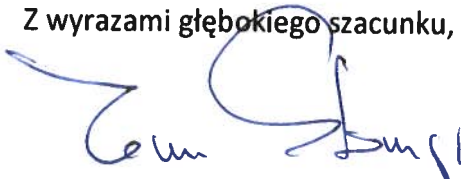
Praca jest napisana niezwykle starannie, świetna edytorsko. Chwaliłem już wcześniej jakość zdjęć; pochwały należą się także wykresom i tabelom (diagramy aluwialne zachwycają treścią, formą i złożonością!). W tabelach przydałoby się zaznaczenie poziomu istotności odmienną (kolorową) czcionką tam, gdzie $p < 0,05$ (aby łatwiej odnaleźć się w gąszczu liczb). Zauważyłem dosłownie kilka niezręczności językowych.

W niniejszej recenzji zawarłem bardzo dużo pochwał i szczyptę krytyki. Chciałbym jednak, aby krytykę tę odczytano jako wnikliwość lektury, fascynację tematem i zainteresowanie przesłaną pracą ale nade wszystko - **ŻYCZLIWOŚĆ** recenzenta w stosunku do Doktorantki; krytyczne, lecz **ŻYCZLIWE** spojrzenie klinicysty na wykonaną

przez Nią pracę. Recenzent pozostaje bowiem w niekończącym się podziwie dla umiejętności i wiedzy nefropatologów – Specjalistów, bez których nefrologia kliniczna nie istnieje.

Wielce Szanowna Pani Wiceprzewodnicząca Rady Dyscypliny, rozprawa doktorska lek. Aleksandry Jadwigi Starzyńskiej – Kubickiej jest przykładem interesującego projektu badawczego, a jej wysoka jakość merytoryczna i poziom naukowy zasługują na uznanie. Dowodzi ona umiejętności realizowania oryginalnych badań, poszukujących odpowiedzi na pytania o wartości naukowej i praktycznej. Z satysfakcją wnoszę do Pani Przewodniczącej o dopuszczenie lek. Aleksandry Jadwigi Starzyńskiej – Kubickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 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. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.),.

Z wyrazami głębokiego szacunku,



Prof. dr hab. med. Tomasz Stompór

KIEROWNIK
Katedra Chorób Wewnętrznych
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór

Katedra Chorób Wewnętrznych
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych
Katedra Chorób Wewnętrznych
Wydział Nauk Medycznych
Uniwersytet Warmińsko – Mazurski w Olsztynie