



**Katedra i Klinika Nefrologii,  
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych  
Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2021,08,05

**Ocena rozprawy doktorskiej**

**Magister Aleksandry Bednarz**

**„ Rola nerek w procesie neutralizacji hemu i metabolizmie żelaza w przebiegu hiperbilirubinemii noworodków – badania prowadzone na modelu mysim”**

Żelazo jest czwartym pod względem występowania pierwiastkiem skorupy ziemskiej. Jest jednym z najbardziej potrzebnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Jest pierwiastkiem niezbędnym dla prawidłowego rozwoju organizmu zarówno w okresie płodowym jak i w późniejszym życiu człowieka i innych ssaków. Żelazo jest kluczowym elementem dla wszystkich żywych organizmów, jednak jego niektóre właściwości fizykochemiczne znacznie ograniczają możliwości wykorzystania przez ustrój oraz leżą u podstaw jego toksyczności. Dlatego konieczna jest bardzo precyzyjna regulacja gospodarki żelazowej i w tym celu organizmy wyższe wytworzyły specyficzne białka odgrywające rolę w pozyskiwaniu, przechowywaniu i jego utylizacji. W organizmie ludzkim ponad 2/3 ustrojowego żelaza (tj. ok. 3 g u dorosłych) jest włączane do hemoglobiny (hem) w komórkach szlaku erytropoetycznego. Nerki odgrywają istotną rolę w metabolizmie żelaza. Jednak jest to problem słabo zbadany szczególnie w przypadku osobników młodych i bardzo młodych.

Hiperbilirubinemia (żółtaczką) noworodków jest przejściowym zjawiskiem fizjologicznym spowodowanym wzmożonym rozpadem erytrocytów płodowych. Niestabilność hemoglobiny płodowej w środowisku o wysokim stężeniu tlenu

przyczynia się do rozpadu erytrocytów, a jednym z produktów rozpadu hemoglobiny płodowej jest hem.

Celem pracy doktorantki było zbadanie na modelu mysim mechanizmów molekularnych leżących u podstaw procesów neutralizacji przez nerki szkodliwych produktów hemolizy noworodkowej, resorpcji żelaza z przesącza pierwotnego w formie zarówno hemowej jak i niehemowej oraz procesów recyrkulacji tego pierwiastka. Badania przeprowadzono na modelu zwierzęcym-mysim.

Jest to cel jak najbardziej interesujący, nadal mało poznany i warty podjętych badań.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl 2 spójnych prac zgodnych z postawionymi celami opublikowanych w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej o sumarycznym IF około 10 oraz 280 pkt według obecnej punktacji MNiSW. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem.

Artykuły zostały omówione w rozprawie doktorskiej liczącej 85 stron i 10 rozdziałów. Praca jest uzupełniona zgodami współautorów publikacji. Układ pracy jest typowy dla tego typu rozprawy.

Największą część pracy zajmuje wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl i komentujący problematykę metabolizmu żelaza ze szczególnym uwzględnieniem roli nerek na tle dotychczasowego stanu wiedzy oraz kopie publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

Pierwsza praca z cyklu opublikowana w 2019 roku jest praca pt. „Role of the kidney in the redistribution of heme-derived iron during neonatal hemolysis in mice”. Opublikowana w *Scientific Reports* stanowi odpowiedź na pierwszą hipotezę czy nerki pełnią znaczącą rolę w metabolizmie żelaza w przebiegu hemolizy/żółtaczką noworodkowej u myszy o genotypie dzikim. Uzyskane wyniki badań pozwoliły na sformułowanie 4 wniosków. Doktorantka wykazała iż procesy resorpcji w nerkach zapobiegają utracie tego pierwiastka z moczem. Wykazała, iż ochronna aktywność oksygenazy hemowej 1 umożliwia nerkom rozkład i neutralizację cząsteczek hemu, a uwolnione żelazo może zostać ponownie wykorzystane. Badania wykazały także, iż transport żelaza z komórek kanalików nerkowych przebiega dzięki aktywności ferroportyny. Ostatni 4 wniosek z tej pracy to, iż procesy recyrkulacji w nerkach

sprzyjają zatrzymywaniu żelaza w organizmie noworodków i dzięki temu można uniknąć braku żelaza w okresie noworodkowym, gdy ilość żelaza w pokarmie zwykle jest niewystraczająca.

W drugiej pracy z cyklu, zatytułowanej „Exacerbation of neonatal hemolysis and impaired renal iron handling in heme oxygenase-1 -deficient mice”, opublikowanej w piśmie *International Journal of Molecular Sciences* (IF=5,908) dokonano oceny drugiej hipotezy badawczej czy brak aktywności oksygenazy hemowej 1 wpływa na przebieg hemolizy/żółtaczkę noworodkowej i procesy resorpcji żelaza w nerkach. Badania przeprowadzone na noworodkach myszy z wyłączonym genem *Hmox1* kodującym oksygenazę hemową wykazały że brak aktywności tego enzymu prowadzi do wydłużenia i bardziej nasilonego procesu hemolizy noworodkowej oraz że w komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych jest przesunięta w czasie ekspresja kompleksu białkowego megalina/kubulina odpowiedzialnego za resorpcję żelaza z moczu pierwotnego. Doktorantka wykazała również obniżenie aktywności ferroportyny, co powoduje upośledzenie eksportu żelaza z komórek kanalików nerkowych do krwiobiegu.

Uzyskane wyniki wykazały bardzo ważną rolę nerek w detoksykacji i odzyskiwaniu żelaza w okresie hemolizy noworodkowej.

W obszernej dyskusji stanowiącej omówienie swoich publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej Doktorantka oceniła i porównała wyniki uzyskane przez siebie z wynikami i danymi literaturowymi. Opisała je w sposób rzetelny i odpowiednio krytycznie odnosząc się do własnych wyników i ograniczeń wynikających grup badanych. Świadczy to o dużej wiedzy doktorantki jak również o umiejętności interpretacji.

Piśmiennictwo wykorzystane w podsumowaniu cyklu prac to aż 141 pozycji. Większość cytowanych artykułów pochodzi z piśmiennictwa anglojęzycznego.

Należy podkreślić, iż badania na której podstawie opublikowano prace zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach grantu PRELUDIUM 10 nr 2015/19/N/NZ4/00998.

### **Podsumowanie recenzji**

Przedstawiony do recenzji doktorat składający się z 2 monotematycznych publikacji opublikowanych w renomowanych czasopismach, stanowi przekrojową analizę roli nerek w detoksykacji i odzyskiwaniu żelaza w okresie żółtaczkę/hemolizy

noworodkowej. Uzyskane wyniki uzyskane dzięki bardzo nowoczesnym badaniom z wykorzystaniem modelu mysiego wskazują na bardzo dużą rolę nerek w metabolizmie żelaza w okresie noworodkowym.

Recenzja w przypadku takiego doktoratu jest zdecydowanie ułatwiona ze względu na wcześniejsze recenzje publikacji przez recenzentów renomowanych czasopism w których te prace były opublikowane.

Zaprezentowane wyniki badań są bardzo ciekawe i wnoszą bardzo dużo wiadomości do roli nerek w metabolizmie żelaza. Prace doktorantki na pewno przyczyniają się do poznania mechanizmów rządzących metabolizmem żelaza w okresie noworodkowym. Należy podkreślić nowatorstwo pracy, bardzo nowoczesny asortyment badań, rzetelność jej wykonania, umiejętność skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi oraz potencjalne aspekty praktyczne i kliniczne tej pracy.

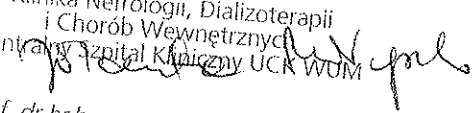
Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi istotny przyczynek do poznania wiedzy o metabolizmie żelaza i jego różnych aspektach we wczesnych okresach życia osobniczego, szczególnie o roli nerek w tych procesach.

Rozprawa doktorska magister Aleksandry Bednarz spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) 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.)

Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Biologicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr Aleksandry Bednarz do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

Ze względu na wysokie wartości merytoryczne, publikacje w czasopismach o wysokim wskaźniku oddziaływania, wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.

WARSZAWSKI  
UNIwersytet Medyczny  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a

KIEROWNIK  
Klinika Nefrologii, Dializoterapii  
i Chorób Wewnętrznych  
Centralny Szpital Kliniczny UCK WdM  
  
prof. dr hab. n. med. Jolanta Malyszko