

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska  
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii  
I Katedry Pediatrii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, dn. 27.01.2022 roku

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**lekarza Marcina Kolbuca p.t. „Zaburzenia hemostazy magnezu i kwasu moczowego u dzieci z wadami nerek i układu moczowego na podłożu mutacji genu *HNF1B*”, wykonanej w Katedrze Pediatrii Instytutu Nauk Medycznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego pod kierunkiem dr hab. n. med. Marcina Zaniewa.**

Wrodzone wady nerek i układu moczowego (CAKUT) często są uwarunkowane genetycznie. Mutacje w genie *HNF1B* są jedną z najczęstszych przyczyn tych zaburzeń. Zróżnicowany fenotyp zaburzeń nerkowych oraz pozanerkowych związanych z mutacjami w tym genie utrudniają podjęcie decyzji o przeprowadzeniu diagnostyki genetycznej w tym kierunku. Dotychczas stosowane kryteria opracowane przez Fauger'a i Raaijmakersa i wsp. oparte na fenotypie nerkowych z uwzględnieniem zaburzeń biochemicznych uwzględniają normy stężenia magnezu i kwasu moczowego w surowicy dla dorosłych. Może to utrudnić wyodrębnienie pacjentów pediatrycznych, u których można podejrzewać nefropatię *HNF1B*. Z tego powodu projekt pracy badawczej lekarza Marcina Kolbuca jest w pełni uzasadniony.

Doktorant zaplanował ocenić częstość występowania zaburzeń homeostazy magnezu i kwasu moczowego u dzieci z mutacją genu *HNF1B* w oparciu o najnowsze wartości referencyjne dla stężenia magnezu i kwasu moczowego w surowicy w populacji pediatrycznej. Dodatkowymi celami dysertacji była ocena związku przyczynowego pomiędzy mutacją genu *HNF1B* i hiperurykemią oraz ocena przydatności klinicznej hipomagnezemii i hiperurykემii jako predyktorów nefropatii *HNF1B*.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska obejmuje cykl trzech prac. Doktorant jest pierwszym autorem dwóch prac oryginalnych i autorem korespondencyjnym pracy kazuistycznej:

1. **Kołbuc M**, Leßmeier L, Salamon-Słowińska D, Małecka I, Pawlaczyk K, Walkowiak J, Wysocki J, Beck BB, Zaniew M. Hypomagnesemia is underestimated in children with *HNF1B* mutations. *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct;35(10):1877-1886. doi: 10.1007/s00467-020-04576-6; IF- 3,714; MNiSW 140 pkt.
2. **Kołbuc M**, Bieniaś B, Habbig S, Kołek MF, Szczepańska M, Kiliś-Pstrusińska K, Wasilewska A, Adamczyk P, Motyka R, Tkaczyk M, Sikora P, Beck BB, Zaniew M. Hyperuricemia Is an Early and Relatively Common Feature in Children with *HNF1B* Nephropathy but Its Utility as a Predictor of the Disease Is Limited. *J Clin Med.* 2021 Jul 24;10(15):3265. doi: 10.3390/jcm10153265, IF- 4,241; MNiSW 140 pkt.
3. Motyka R, **Kołbuc M**, Wierzchołowski W, Beck BB, Towpik IE, Zaniew M. Four Cases of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Type 5 Associated with Mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor 1 Beta (*HNF1B*) Gene Presenting in a 13-Year-Old Boy and in Adult Men Aged 33, 34, and 35 Years in Poland. *Am J Case Rep.* 2021 Feb 2;22:e928994. doi: 10.12659/AJCR.928994; IF- 0,74; MNiSW 70 pkt.

Dysertacja składa się z wprowadzenia, celów pracy, komentarzy do 3 publikacji tworzących cykl oraz wniosków.

We Wprowadzeniu syntetycznie przedstawiono fenotyp mutacji w genie *HNF1B* skupiając się na związku tej mutacji z hipomagneznią i hiperurykmią. Doktorant przeprowadził analizę dostępnych publikacji, w których oceniano częstość występowania hipomagnezemu i hiperurykemii u pacjentów z nefropatią *HNF1B*. Zwrócił uwagę, że autorzy cytowanych prac stosowali różne, ale dość niskie wartości odcięcia stężenia Mg.

Pierwsza z włączonych do cyklu prac: "Hypomagnesemia is underestimated in children with *HNF1B* mutations" jest pracą oryginalną. Celem jej była retrospektywna analiza danych klinicznych 14 pacjentów z mutacją w genie *HNF1B* w porównaniu do grupy kontrolnej 110 zdrowych dzieci. Na podstawie badań grupy kontrolnej ustalono zakres referencyjny stężenia magnezu, przyjmując za punkt odcięcia dla hipomagnezemu wartość 2,5 centyla. Przy zastosowaniu tej wartości progowej wykazano, że 12/14 (85,7%) pacjentów miało niskie stężenie Mg, natomiast przy stosowaniu wartości stosowanych w laboratorium ( $sMG < 0,7\text{mmol/l}$ ) tylko 21,4%. Wykazano również, że jednoczesna ocena stężenia Mg w surowicy oraz frakcyjnego wydalania Mg może potwierdzić nerkową przyczynę utraty Mg, co może być również wykorzystane w diagnostyce innych chorób, w których nerkowa hipomagnezemia jest wiodącym objawem.

Druga praca oryginalna "Hyperuricemia Is an Early and Relatively Common Feature in Children with *HNF1B* Nephropathy but Its Utility as a Predictor of the Disease Is Limited" przedstawia wyniki wielośrodkowego, retrospektywnego badania obejmującego dane kliniczne 108 dzieci obserwowanych w kierunku nefropatii *HNF1B*, spośród których u 43 stwierdzono mutację genu *HNF1B*. W przeprowadzonej analizie również uwzględniono najnowsze pediatryczne wartości referencyjne w odniesieniu do stężenia w surowicy Mg oraz kwasu moczowego. Odnotowano 3-krotnie częstsze występowania podwyższonego stężenia kwasu moczowego u pacjentów z mutacją, szczególnie w najmłodszej grupie wiekowej. Wykazano po raz pierwszy obecność związku pomiędzy wysokim stężeniem kwasu moczowego i mutacją w genie *HNF1B*. Jednocześnie nie wykazano różnicy w zakresie frakcyjnego wydalania kwasu moczowego, co nie potwierdza przydatności tego parametru jako dyskryminującego pacjentów z mutacją genu *HNF1B*. W pracy tej potwierdzono również częstsze występowanie hipomagnezemia w osób z mutacją genu *HNF1B*. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że hipomagnezemia i nadczynność przytarczyc są dobrymi predyktorami nefropatii *HNF1B*, w przeciwieństwie do hiperurykemii.

Trzecia praca włączona do rozprawy doktorskiej to praca kazuistyczna "Four Cases of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Type 5 Associated with Mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor 1 Beta (*HNF1B*) Gene Presenting in a 13-Year-Old Boy and in Adult Men Aged 33, 34, and 35 Years in Poland". Celem tej pracy obejmującej 4 pacjentów z *HNF1B*-MODY było zwrócenie uwagi klinicystów na przydatność uwzględniania hipomagnezemia w procesie diagnostycznym u chorych z cukrzycą ze współwystępującą CAKUT.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorat przedstawił 5 wniosków, które raczej są podsumowaniem wyników pracy.

Całość dysertacji doktorskiej lekarza Marcina Kolbuca uzupełnia piśmiennictwo obejmujące 34 pozycje, streszczenie oraz informacje o charakterze udziału współautorów.

Doktorant wykazał się wiedzą teoretyczną dotyczącą prezentowanego zagadnienia, profesjonalną znajomością warsztatu badawczego, rzetelnością i wnikliwością w opracowaniu materiału oraz swobodą argumentacji naukowej w omówieniu wyników w dyskusjach artykułów co świadczy o umiejętności samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych.

W mojej opinii jako recenzenta, omawiana praca spełnia warunki określone w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 lipca 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. Na tej podstawie mam przyjemność przedłożyć Radzie Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi wniosek o przyjęcie rozprawy lekarza Marcina Kolbuca p.t. „Zaburzenia hemostazy magnezu i kwasu moczowego u dzieci z wadami nerek i układu moczowego na podłożu mutacji genu *HNF1B*” i dopuszczenie Kandydata do kolejnych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy ze względu na jej nowatorski charakter oraz wysoki IF opublikowanych prac – prace oryginalne łączny IF – 7,955, a IF trzech artykułów – 8,695.

