



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Opinia dotycząca osiągnięć naukowych dr n. med. Magdy Wiśniewskiej ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, sporządzona na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauki Medyczne PUM w Szczecinie nr 93/21/22 z dnia 25.01.2022 roku o powołaniu na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym.

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych następujących materiałów:

- 1/ dyplom uzyskania stopnia doktora nauk medycznych,
- 2/ autoreferat,
- 3/informacja o osiągnięciach naukowych,
- 4/ analiza bibliometryczna,
- 5/oświadczenia Habilitantki oraz współautorów wskazujące merytoryczny wkład w powstanie pracy naukowej.

Dr n. med. Magda Wiśniewska przedłożyła do oceny dokumenty, zgodne z wymogami formalnymi określonymi Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, wskazując we wniosku jako jednostkę naukową do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego Pomorski Uniwersytet Medyczny.

Ocena osiągnięcia naukowego, które stanowi podstawę postępowania habilitacyjnego

Dr n. med. Magda Wiśniewska wskazała tytuł swojego osiągnięcia naukowego jako: „Renalaza w przewlekłej chorobie nerek“. Na osiągnięcie naukowe Habilitantki składa się cykl 5 prac (czterech oryginalnych i jednej pogładowej), opublikowanych w czasopiśmie znajdujących się w bazie *Journal Citation Report (JCR)*. W 4 pracach jest pierwszym autorem, w jednej – drugim. Łączna punktacja przedłożonego osiągnięcia wynosi IF 13,03 oraz 415 punktów MEiN zgodnie z rokiem opublikowania. Prace wchodzące w skład tego monotematycznego cyklu zostały opublikowane w latach 2019-2021.

Dr n. med. Magda Wiśniewska przedstawiła oświadczenia współautorów prac, zawierające opis czynności wykonanych przez poszczególne osoby – na tej podstawie można uznać, że udział Habilitantki jest wiodący i niepodważalny. Pod względem formalnym, ustawowy wymóg osiągnięcia naukowego został przez Habilitantkę spełniony.

Jednym z głównych problemów klinicznych, którym zajmuje się Habilitantka jest przewlekła choroba nerek. Ta cywilizacyjna choroba dotyka w Polsce, według szacunków, nawet 4.6 mln osób. Prowadzi do konieczności leczenia nerkozastępczego generując ogromne koszty a także szereg powikłań, w tym sercowo-naczyniowych - głównej przyczyny zgonów w tej grupie pacjentów. Częsty bez- lub skąpoobjawowy przebieg w początkowych stadiach jest przyczyną zbyt późnego diagnozowania, dlatego znalezienie sposobów na wczesne rozpoznanie i monitorowanie PChN ma kluczowe znaczenie. Obecnie stosujemy ocenę wielkości przesączania kłębuszkowego, opartą na oznaczeniu stężenia kreatyniny. Do nowych, nie idealnych, ale stwarzających większe możliwości we wczesnym wykrywaniu i określeniu stopnia uszkodzenia należą między innymi cystatyna C, NGAL, KIM-1, L-FABP i IL-18. Potencjalnie kryteria markera oceny i prognozowania rozwoju PChN spełnia renalaza - flawoproteina odkryta w 2005 roku - enzym metabolizujący katecholaminy i substancje katecholaminopodobne. Informacje o znaczeniu renalazy w PChN od momentu jej odkrycia były w piśmiennictwie sprzeczne, co stało się wyzwaniem naukowym dla Habilitantki. Zagadnieniom weryfikacji tych danych poświęcony jest cykl prac stanowiący osiągnięcie naukowe.

Na podstawie pierwszej pracy w prezentowanym cyklu publikacji pt. *„Chronic kidney disease is associated with increased levels of renalase in serum and decreased in erythrocytes”* Habilitantka stwierdziła, że w przewlekłej chorobie nerek stężenie renalazy wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania choroby nerek, niezależnie od przyczyny PChN. Nie potwierdziła jednoznacznie typowej aktywności monoaminooksydazowej, stwierdziła natomiast obniżone stężenie renalazy w erytrocytach, korelujące pozytywnie ze stadium PChN, co jej zdaniem może stanowić wytłumaczenie skróconego czasu przeżycia krwinek czerwonych obserwowanego w PChN. W drugiej pracy cyklu *„Serum-to-urine renalase ratio and renalase fractional excretion in healthy adults and chronic kidney disease patients”* dr n. med. Magda Wiśniewska podjęła próbę oszacowania zależności między stężeniem renalazy w surowicy i moczu w grupie pacjentów z PChN oraz u zdrowych. Przy pomocy 2 wskaźników - frakcjonowanego wydalania renalazy oraz stosunku stężenia renalazy we krwi i moczu wykazała istotnie wyższe stężenia renalazy w surowicy oraz StURR u pacjentów z PChN w porównaniu do zdrowych ochotników. FE było niższe u pacjentów z PChN niż u zdrowych - różnica na granicy istotności statystycznej. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że stężenie renalazy w surowicy jest czynnikiem skorelowanym ze stężeniem w moczu. Wydalanie renalazy u pacjentów z PChN było niższe niż w grupie kontrolnej. Przedstawione wyniki potwierdziły, że renalaza może być wskaźnikiem stopnia zaawansowania PChN. Zmniejszenie wydalania renalazy z moczem w miarę progresji PChN może świadczyć o istnieniu mechanizmów hamujących wydalanie renalazy, być może w celu ograniczenia aktywności współczulnej – wymaga do dalszych badań.

Dwie kolejne prace z cyklu wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dotyczą badania stężenia renalazy u pacjentów dializowanych. W pierwszej *„The effect of bilateral nephrectomy on renalase and catecholamines in hemodialysis patients”* Autorka wykazała istotnie wyższe stężenia renalazy w surowicy u chorych po obustronnej nefrektomii, jak i z PChN w stadium 5 z anurią w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobną zależność zaobserwowała oceniając stężenie renalazy przeliczone na gram hemoglobiny. Stężenie renalazy w surowicy u chorych po obustronnej nefrektomii było niższe niż w stadium 5 PChN, natomiast stężenie w erytrocytach było wyższe u pacjentów po obustronnej nefrektomii niż u pacjentów z anurią. Habilitantka wykazała również, że w grupie pacjentów z prawidłową funkcją nerek i obecnością nadciśnienia tętniczego poziomy renalazy były wyższe. Potwierdza to, że renalaza może być uznana za wskaźnik uszkodzenia nerek oraz że nerki nie są ani jedynym ani głównym źródłem jej wydzielania. Wyniki przedstawione w publikacji pt.: *„Renalase in haemodialysis patients with chronic kidney disease”* pokazują istotnie wyższe stężenia renalazy w surowicy i

moczu pacjentów dializowanych w porównaniu do grupy kontrolnej i odwrotnie - stężenia renalazy w erytrocytach – wśród pacjentów z PChN w stadium 5 były niższe. Stężenia adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy w surowicy chorych dializowanych były istotnie niższe niż u zdrowych, co zdaniem Autorki może świadczyć o ich zwiększonej degradacji przez renalazę. Podwyższone stężenia renalazy są przyczyną nadmiernej aktywacji układu współczulnego u chorych na PChN, a to może przyczyniać się do rozwoju powikłań sercowo – naczyniowych. Dopełnienie cyklu stanowi praca pogładowa zatytułowana „*Renalaza - działanie, aspekty kliniczne i potencjał terapeutyczny*” szczegółowo opisująca mechanizmy działania renalazy z ich klinicznymi implikacjami.

Na podstawie cyklu prac, stanowiących osiągnięcie naukowe dr n. med. Magda Wiśniewska sformułowała następujące wnioski:

1/ U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenia renalazy w surowicy są podwyższone i wzrastają adekwatnie do postępu choroby, co może pozwolić na wskazanie renalazy jako dobrego wskaźnika stopnia uszkodzenia nerek.

2/ Żadna z przyczyn przewlekłej choroby nerek nie ma szczególnego wpływu na stężenie renalazy w surowicy, czynnikiem podwyższającym jej stężenie jest zaawansowanie uszkodzenia nerek, bez względu na jego tło.

3/ Nerki nie są głównym miejscem wydzielania renalazy. Przy ich przewlekłym uszkodzeniu funkcję wydzielniczą na tle kompensacyjnym przejmują prawdopodobnie inne narządy.

4/ Erytrocyty są kolejnym miejscem magazynowania i wytwarzania renalazy.

5/ Podwyższone stężenia renalazy u pacjentów z PChN mogą odpowiadać za wzmożoną aktywność współczulną, a co za tym idzie - wpływać na rozwój powikłań sercowo – naczyniowych w tej grupie chorych

Lektura prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr n. med. Magdy Wiśniewskiej pozostawia dobre wrażenie. Prezentacja wyników jest przejrzysta, a całość przedstawia zwięzłą, a jednocześnie urozmaiconą konstrukcję myślową. Cykl jest zbiorem powiązanych tematycznie ze sobą wątków badawczych i nie ma wątpliwości, że „osiągnięcie naukowe” w postaci opisanych przez Habilitantkę zależności stanowi istotny wkład Autorki w rozwój dyscypliny naukowej, którą reprezentuje.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych w dorobku naukowym

Poza cyklem prac na dorobek Habilitantki składają się liczne prace oryginalne, poglądowe oraz opisy przypadków – publikowane w czasopismach naukowych, znajdujących się w bazie *Journal of Citation Reports* oraz opisy przypadków, prace poglądowe i doniesienia zjazdowe – opublikowane w czasopismach polskich i zagranicznych.

Łącznie punktacja dorobku wynosi 1446 punktów MEiN a wartość współczynnika wpływu (IF) 58.138 punktów. Liczba cytowań wynosi 177 a indeks Hirscha 9 (wg bazy *Web of Science Core Collection*).

Zainteresowania naukowe dr n med. Magdy Wiśniewskiej koncentrują się na kilku wątkach badawczych. Pierwszy z nich, to badania zagadnień związanych z przeszczepianiem nerek i powikłaniami leczenia immunosupresyjnego. Współpraca z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej PUM zaowocowała opracowaniami na temat czynników mogących sprzyjać utracie graftu lub wpływających na skróceniu czasu jego przeżycia. Wpływ polimorfizmu genów odpowiadających za stres oksydacyjny i reakcje wolnorodnikowe na czynność nerki przeszczepionej to kolejny podejmowany przez dr n. med. Magdę Wiśniewską temat. Ocena polimorfizmów genów odpowiedzialnych za regulację komórek T, biorących udział w immunologicznej odpowiedzi humoralnej stanowi temat 3 kolejnych prac, których Habilitantka jest współautorem. Następne prace obejmowały ocenę wpływu molekuł adhezyjnych ICAM1 (*immunoglobulin-like molecules intercellular adhesion molecule-1*) i VCAM1 (*vascular adhesion molecule-1*) na rozwój przewlekłej nefropatii graftu. Autorka oceniała także wpływ płytek krwi na odpowiedź immunologiczną po przeszczepieniu nerki, stwierdzając, że ich liczba koreluje z liczbą komórek odpowiedzialnych za indukcję i efektorowe mechanizmy nabytej odpowiedzi komórkowej. Dr n. med. Magdalena Wiśniewska uczestniczyła także w badaniu wpływu IL 17 i jej polimorfizmów na funkcję przeszczepionych narządów – na tej podstawie powstała publikacja.

We współpracy z Zakładem Fizjologii PUM stworzyła prace na temat polimorfizmu genu VAV1, czyli wewnątrzkomórkowego białka transdukcyjnego w komórkach T. W analizie wieloczynnikowej Autorka wykazała, że większa częstość allelu rs2546133 T może chronić przed występowaniem epizodów ostrego odrzucania.

Drugi wątek, któremu poświęcone są publikacje Habilitantki to powikłania przewlekłej choroby nerek i leczenia nerkozastępczego. W kilku publikacjach Autorka przedstawiła wyniki badań związku zaburzeń metabolicznych, które pojawiają się wraz z progresją choroby nerek ze zmianami kostnymi oraz wpływ nowych czynników z rodziny FGF19, FGF21 i FGF23 a także

polimorfizmów kodujących je genów na przebieg choroby nerek (między innymi białka Klotho, FGF23, leptyny, adiponektyny, osteokalcyny).

We współpracy z Zakładem Biochemii PUM powstały publikacje, których celem było określenie potencjału regeneracyjnego płytek krwi u pacjentów z PChN na podstawie analizy zależności między substancjami o potencjalnym działaniu regeneracyjnym, a także analizy wpływu rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej na regenerację płytek krwi. W tej samej grupie badanej pacjentów Autorka określała rolę pochodnych kwasu arachidonowego (AA) w PChN.

Dr n. med. Magda Wiśniewska jest także autorką i współautorką prac obejmujących inne obszary nefrologii i ogólnie medycyny, w tym układowych zapaleń naczyń, oraz autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek. Publikacje habilitantki powstawały również w oparciu o współpracę z innymi uniwersytetami medycznymi, w tym w Warszawie i Wrocławiu.

Habilitantka, jako wyraz doświadczeń nabytych podczas kierowania Szpitalem Tymczasowym opublikowała prace dotyczące niewydolności oddechowej w COVID-19 oraz efektów współpracy wielośrodkowej między 3 oddziałami leczącymi COVID-19 w Szczecinie.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy naukowej

W 1999r Habilitantka uzyskała z wyróżnieniem dyplom lekarza w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

W 2004r został jej nadany stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pod tytułem: „Immunosupresja po przeszczepieniu nerki jako czynnik indukujący hiperglikemię – próba optymalizacji schematów leczenia”.

W 2007r uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, w 2010 w dziedzinie nefrologii, w 2014 – diabetologii, a w 2017r – w dziedzinie transplantologii klinicznej.

W latach 2001 – 2004 – była uczestnikiem studiów doktoranckich w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, następnie została zatrudniona w tej jednostce na etacie asystenta (2007 – 2009), adiunkta (2009 – 2016), a od 29.05.2017 do chwili obecnej – starszego wykładowcy.

Dr n. med. Magda Wiśniewska prowadzi zajęcia dydaktyczne – wykłady, seminaria, ćwiczenia kliniczne dla studentów III roku z przedmiotu propedeutyka chorób wewnętrznych oraz z przedmiotów transplantologia i nefrologia dla V roku kierunku lekarskiego w Klinice Nefrologii, Transplantologii Chorób Wewnętrznych. Uczestniczy w ocenie efektów końcowych

nauczania na III roku przedmiotu propedeutyka chorób wewnętrznych na Wydziale Medycyny i Stomatologii.

Była kierownikiem specjalizacji 3 lekarzy z chorób wewnętrznych i 1 z zakresu nefrologii.

Habilitantka sprawowała opiekę w charakterze promotora pomocniczego nad doktorantami:

1/Natalia Serwin, tytuł rozprawy: „*Renalaza w przewlekłej chorobie nerek - potencjalny marker uszkodzenia oraz stanu zapalnego*”. Obroniona w dniu 20.06.2017 roku.

2/ Wojciech Knop, tytuł rozprawy: „*Renalaza a ryzyko chorób sercowo –naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek*”. Dysertacja w trakcie realizacji.

3/ Aleksandra Gomółka, tytuł rozprawy: „*Renalaza jako wczesny marker przewlekłego odrzucania przeszczepionej nerki u pacjentów stosujących wybrane schematy leczenia immunosupresyjnego*”. Dysertacja w trakcie realizacji.

Habilitantka skończyła studia podyplomowe:

1/ „Planowanie i zarządzanie w ochronie zdrowia”. 2000 – 2001. Wyższa Szkoła Menedżerów Warszawa.

2/ „MBA w sektorze ochrony zdrowia”, 2000 – 2021. Pomorski Uniwersytet Medyczny w ramach projektu finansowanego ze środków UE pn. „Procuratio - rozwój osób wykonujących czynności administracyjne i zarządcze w systemie ochrony zdrowia”

Była wielokrotnie nagradzana przez Nagrody Rektora PUM za osiągnięcia naukowe.

Dr n. med. Magdalena Wiśniewska od wielu lat aktywnie pracuje na rzecz samorządu a także administracyjnie. W czasie studiów w Pomorskiej Akademii Medycznej przez 2 lata była przewodniczącą Parlamentu Studentów PAM (jako pierwsza i do tej pory jedyna kobieta), a od rozpoczęcia stażu podyplomowego jest związana z Okręgową Izbą Lekarską w Szczecinie. W latach 2001 – 2005 (IV kadencja samorządu lekarskiego) była zastępcą sekretarza Okręgowej Rady Lekarskiej oraz członkiem Prezydium Okręgowej Rady Lekarskiej. W V kadencji (lata 2005 – 2009) członkiem Naczelnej Rady Lekarskiej, w VI (lata 2009 – 2013) wiceprezesem Okręgowej Rady Lekarskiej, a od 2013 do tej pory (kadencja VII i VIII) jest Prezesem Okręgowej Rady Lekarskiej w Szczecinie. Nieprzerwanie od 2001 roku jest delegatem na Krajowy Zjazd Lekarzy. W latach 2013 – 2021 była członkiem Naczelnej Rady Lekarskiej, a w latach 2017 – 2021 Przewodniczącą Konwentu Prezesów Okręgowych Rad Lekarskich.

Jest również członkiem w Krajowej Radzie Transplantacyjnej nieprzerwanie od 2017 roku, w tej samej Radzie członkiem Komisji ds. Etyki.

Pracuje jako członek w Radach Społecznych podmiotów leczniczych; od 2018 roku w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Szczecinie i Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej MSWiA w Szczecinie, a od 2020 roku - Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie.

Działa również aktywnie w macierzystym Uniwersytecie. W latach 2004 – 2008 była członkiem Rady Wydziału Lekarskiego PUM, a w latach 2012 - 2020 (przez 2 kadencje) członkiem Senatu.

W macierzystej jednostce, czyli Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 2 (SPSK – 2) w Szczecinie prowadzi aktywną działalność administracyjną. W okresie 06. - 07.2017 pełniła funkcję p.o Dyrektora SPSK – 2 w Szczecinie, od 20.07.2017 jest zastępcą Dyrektora ds. Lecznictwa oraz nieprzerwanie od 23.12.2020 Kierownikiem Szpitala Tymczasowego w Szczecinie.


Wniosek końcowy:

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. med. Magdy Wiśniewskiej w postaci 5 publikacji dotyczących badań nad znaczeniem klinicznym renalazy w przewlekłej chorobie nerek stanowi istotny wkład Autorki w rozwój wiedzy.

Biorąc pod uwagę osiągnięcie naukowe i pozostałą aktywność naukową wraz z innymi elementami działalności uważam, że dr n. med. Magda Wiśniewska spełnia wymagane kryteria, dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Magdy Wiśniewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Wrocław 18.03.2022

prof. dr hab. med. Magdalena Krajewska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCZYNY TRANSPLANTACYJNEJ
Kierownik

prof. dr hab. Magdalena Krajewska