

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Karoliny Marii Gawryś „Ocena zmienności proteomu i funkcji płytek krwi u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu”

Udar mózgu to jedno z najbardziej groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Udar mózgu związany jest z dużą śmiertelnością, a u znaczącego odsetka chorych prowadzi również do trwałego inwalidztwa i zespołu otępiennego. U części chorych w różnym czasie od wystąpienia pierwszego epizodu mózgowego dochodzi do kolejnego.

Czynniki ryzyka udaru mózgu – modyfikowalne oraz niemodyfikowalne – są celem leczenia zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu. Profilaktyka pierwotna ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego udaru mózgu i polega na oddziaływaniu na czynniki ryzyka poprzez modyfikację stylu życia i leczenie chorób prowadzących do zwiększonej zapadalności na udar mózgu.

Profilaktyka wtórna polega natomiast na zapobieganiu ponownemu udarowi mózgu lub epizodowi TIA (przemijającemu niedokrwieniu mózgu). Przyjmuje się, że po udarze niedokrwiennym ryzyko nawrotu może sięgać 10–12% w pierwszym roku (przy największym ryzyku bezpośrednio po udarze, wynoszącym 3% w ciągu 30 dni) i 5–8% w każdym kolejnym roku. Oszacowano, że skumulowane ryzyko ponownego udaru w ciągu 5 lat wynosi 30–40%.

Nowym kierunkiem badań w medycynie są badania oparte na analizie proteomu. Proteomika, to nowa dziedzina badań umożliwiająca badania białek pełniących funkcję strukturalne, regulatorowe i przekaźnikowe. Zastosowanie tej metody umożliwia wyszukiwanie różnic pomiędzy proteomem komórek u osób zdrowych i chorych. Porównanie różnic może dostarczyć informacji o jego zmianach w toku rozwoju choroby co może rzucać nowe światło na patogenezę chorób. Zastosowanie tej metody może również pomóc w poszukiwaniu biomarkerów chorób, co może przełożyć się na lepszą ocenę ryzyka ich rozwoju, szybszą diagnostykę, i monitorowania skuteczności leczenia, a także umożliwia wyodrębnienie nowych potencjalnych punktów uchwytu dla działania leków.

Należy odnotować, że w dostępnej literaturze istnieje stosunkowo niewielka liczba doniesień oceniających w warunkach klinicznych zmiany proteomu płytek krwi w przebiegu niedokrwiennego udaru mózgu - dlatego zatem wobec tak aktualnej i ważnej problematyki, badania lekarz Karoliny Gawryś posiadają ważne znaczenie poznawcze.

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt. „Ocena zmienności proteomu i funkcji płytek krwi u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu”



napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorantka w szerokim zakresie przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący występowania, obrazu klinicznego i leczenia niedokrwiennego udaru mózgu, a następnie skupia się na omówieniu roli płytek krwi w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, a także na omówieniu wybranych biomarkerów chorób układu sercowo-naczyniowego. Doktorantka nie unika, co dowodzi dojrzałości naukowej Doktorantki, krytycznego spojrzenia na wyniki opublikowanych dotychczas badań.

Ponadto we Wstępie Doktorantka szczegółowo omawia podstawy teoretyczne i metodykę badań proteomicznych. Należy podkreślić że omówienie stanu wiedzy z zakresu poruszanych zagadnień jest nowoczesne i aktualne, a także przejrzyste w sposobie prezentacji. Wstęp wzbogacony jest czytelnymi i dydaktycznymi rycinami, które ułatwiają zrozumienie poruszanych zagadnień.

W uzasadnieniu dla przeprowadzenia badań Doktorantka podkreśla, że płytki krwi są jednym z głównych czynników odgrywających rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym w patogenezie niedokrwiennego udaru mózgu. Stanowią punkt uchwytu leków stosowanych w leczeniu oraz w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru mózgu. Doktorantka zaznaczyła, że badania nad proteomem płytek krwi mogą umożliwić poznanie fenotypu płytek krwi związanych z wyższym ryzykiem zdarzeń zakrzepowych w łożysku tętniczym ośrodkowego układu nerwowego. Rezultatem tego może być zwiększenie skuteczności profilaktyki oraz leczenia udaru niedokrwiennego mózgu.

Doktorantka wysunęła następnie uzasadnione pytanie badawcze czy istnieją różnice w proteomie płytek krwi chorych z udarem niedokrwiennym mózgu w porównaniu z proteomem płytek krwi w grupie kontrolnej.

Do szczegółowych celów pracy należała ocena dynamiki zmian w proteomie płytek krwi chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, a także ocena różnic w funkcji płytek krwi między osobami z grupy kontrolnej i chorymi oraz w obserwacji.

Doktorantka opiera swoją pracę na starannie przedstawionym planie, a próbę badaną stanowiło 61 chorych: 32 chorych w wieku 29-80 lat ze świeżo rozpoznany niekardiogenym udarem niedokrwiennym mózgu, hospitalizowanych w Klinice Neurologii 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu oraz 29 ochotników, stanowiących grupę kontrolną, dobranych pod względem demograficznym. Osoby te były hospitalizowane w trybie planowym w Klinice Chorób Wewnętrznych wymienionego wyżej szpitala. Należy podkreślić w tym miejscu trafny dobór badanych grup pod względem charakterystyki klinicznej.

Protokół badania obejmował pobranie w badanej grupie krwi w celu wykonania badań biochemicznych, agregometrycznych oraz proteomicznych. Pobranie krwi odbywało się w trzech punktach czasowych: 1., 3., i 7. dobie. W grupie kontrolnej przeprowadzono jednokrotne pobranie krwi.

Opis części metodycznej jest przejrzysty - Doktorantka między innymi dokładnie opisała poszczególne metody. Z obowiązku recenzenta należy jedynie zauważyć, że opis części metodycznej mógłby zostać uzupełniony o liczbę chorych rozważanych wyjściowo do włączenia do badania i wykluczonych na poszczególnych etapach sprawdzania kryteriów włączenia – liczby te wzbogaciłyby rycinę 16. Zastosowane metody statystyczne nie budzą wątpliwości.

Wyniki pracy są obszernie i przejrzysto przedstawione, poparte są licznymi tabelami i rycinami.

Dyskusja jest obszerna, świadczy o doskonałej znajomości przez lekarz Karolinę Gawryś omawianej problematyki. Na odnotowanie zasługują zwłaszcza części omawiające związek pomiędzy 10 białkami lub grupami białek, których stężenia w płytkach krwi istotnie różniły się między grupami a patogenezą udaru mózgu. Doktorantka szeroko omawia mechanizmy mogące tłumaczyć w jaki sposób poszczególne białka mogą być potencjalnymi markerami świeżego udaru niedokrwiennego mózgu, a także nowymi punktami uchwytu leków o działaniu neuroprotektynym.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

1. Stwierdzono różnice w proteomie płytek krwi u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu w porównaniu z grupą kontrolną. Wyodrębnione białka lub grupy białek mogą pełnić rolę potencjalnych wskaźników dużego ryzyka zdarzenia niedokrwiennego. Ponadto, mogą okazać się nowymi punktami uchwytu nowych leków przeciwplatekcyjnych o potencjalnym działaniu neuroprotektynym. Uzyskane obserwacje wymagają jednak dalszych badań oceniających ich wartość predykcyjną i skuteczność w praktyce klinicznej.

2. Wykazano dynamikę zmian w proteomie płytek krwi u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu w okresie hospitalizacji, co wskazuje na ich związek z dynamiką choroby. Białka te mogą stanowić marker, świadczący o czasie wystąpienia epizodu niedokrwiennego i rokowaniu pacjenta, ale także mogący pomóc określić ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu.

3. Stwierdzono istotne różnice w funkcji płytek krwi pomiędzy chorymi z udarem mózgu i osobami z grupy kontrolnej oraz w określonym czasie trwania choroby. Może to wskazywać na fakt, że zmiany funkcji płytek krwi u osób z udarem niedokrwiennym mózgu są ważnymi elementami jego patofizjologii.



Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarz Karoliny Gawryś należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań nad zagadnieniem będącym przedmiotem jeszcze niewielkiej liczby doniesień. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie wysoce oryginalnych wyników i co ważne - kolejne etapy badań były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanego protokołu oraz uważnej analizy uzyskiwanych wyników.

Uważam, że jednym z najważniejszych dokonań Doktorantki jest wyodrębnienie 10 białek lub grup białek płytkowych które mogą mieć znaczenie w patogeniezie i przebiegu niedokrwiennego udaru mózgu. Niezmiernie interesujący jest również wykazanie dynamiki zmian tych białek w przebiegu niedokrwiennego udaru mózgu. Przedstawiona praca niewątpliwie otwiera nowy kierunek badań w zakresie proteomiki niedokrwiennego udaru mózgu i stanowi zaczyn do dalszych badań w tym kierunku i dyskusji podsumowujących posiadany stan wiedzy.

Uważna lektura rozprawy doktorskiej nasuwa kilka uwag, które nie umniejszają jednak bardzo wysokiej oceny:

- W części wyników, przy prezentacji charakterystyki klinicznej badanych grup nie znalazłem wskaźnika masy ciała,
- Jak wiadomo chorzy po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu charakteryzują się bardzo dużym ryzykiem kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w bardzo krótkim okresie czasu po udarze mózgu – w okresie dni i tygodni. Czy doktorantka przeprowadziła lub zamierza przeprowadzić analizę odległą tych chorych? Byłoby to interesujące w odniesieniu do obserwowanych zmian w proteomie płytek.

Zakres i tematyka pracy doktorskiej wpisują się w wybitne osiągnięcia promotora pracy prof. dr hab. n. med. Arkadiusza Derkacza. Praca powstała w ramach projektu realizowanego na podstawie grantu Iuventus Plus finansowanego ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, którego kierownikiem był prof. UMW dr hab. Adrian Doroszko, który należy do wąskiego grona wybitnych badaczy z zakresu proteomiki i mikrokążenia układu sercowo-naczyniowego. Badanie lekarz Karoliny Gawryś nad proteomiką płytek krwi u chorych ze świeżym niedokrwiennym udarem mózgu stanowi przykład logicznej kontynuacji działalności badawczej w jednym Ośrodku naukowym, a także może być przykładem współpracy naukowo-klinicznej pomiędzy różnymi Ośrodkami.

Należy zwrócić uwagę na całość i układ pracy doktorskiej - przejrzysty, metodyczny i dokładny w formułowaniu celów, dyskusji i wniosków. Jak już wspomniano, Wstęp jest napisany

ciekawie i nowocześnie, Doktorantka wyselekcjonowała liczne badania stanowiące klasyczne opracowania w poszczególnych, omawianych zagadnieniach. Dyskusja wskazuje, jak nietłatwe zagadnienia można poddać starannej analizie i poprzeć logicznym rozumowaniem.

Uważam, że praca lekarz Karoliny Gawryś stanowi bardzo interesujące studium oparte na rzetelnym i bardzo nowoczesnym ‘warsztacie’ naukowym i niewątpliwie pogłębia naszą wiedzę o omawianym zagadnieniu i będzie zaliczana do ważnych opracowań w tej dziedzinie.

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Karoliny Gawryś do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chciałbym podkreślić wysoką jakość naukową recenzowanej rozprawy doktorskiej oraz nowatorski charakter przeprowadzonych badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).



Prof. dr hab. m. med. Aleksander Prejbisz

Warszawa, 5 października 2020 r.