

Prof. dr hab. n. med. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 28.12.2020

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Gawryś pt.
„Wpływ wewnątrz-płytkowej regulacji biodostępności tlenu azotu
na reaktywność płytek krwi na leki przeciw-agregacyjne u chorych
z cukrzycą typu 2”**

**Promotor: dr hab. n. med. Adrian Doroszko, prof. nadzw. UM we
Wrocławiu**

*Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącego Rady
Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
nr RN-BM/1563/2020 z dnia 24.11.2020 i przekazana rozprawa doktorska.*

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska była finansowana przez
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu w ramach prac statutowych
o numerach: STM.A210.18.026 and ST-A210.17.057 (praca oryginalna) oraz
Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach projektu SIMPLE ST. A
210.17.057 (praca pogładowa).

1. Ocena merytoryczna

Na podstawie art.187.1 ust. 3 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie
wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm rozprawa doktorska Jakuba
Gawryśa pt. „Wpływ wewnątrz-płytkowej regulacji biodostępności tlenu azotu na
reaktywność płytek krwi na leki przeciw-agregacyjne u chorych z cukrzycą typu 2”
ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów (jednego oryginalnego oraz pracy
poglądowej, które zostały opublikowane w roku 2020 o łącznym współczynniku
oddziaływania IF=10,152 w momencie składania dysertacji i MNiSW= 200,00.

W pracach tych lek. Jakub Gawryś jest pierwszym autorem. Potwierdza to wiodącą rolę Autora w realizację badania.

Są to publikacje:

1. Jakub Gawryś, Damian Gajecki, Ewa Szahidewicz-Krupska, Adrian Doroszko.

Intraplatelet L-Arginine-Nitric Oxide Metabolic Pathway: From Discovery to Clinical Implications in Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders

Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2020, Article ID 1015908 DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1015908>.

IF2019: 5.076 pkt MNiSW: 100.000

1.2. Jakub Gawryś, Jerzy Wiśniewski, Ewa Szahidewicz-Krupska, Damian Gajecki, Julia Leśniewska, Filip Majda, Paulina Fortuna, Karolina Gawryś, Piotr Młynarz, Adrian Doroszko.

Increased intraplatelet ADMA level may promote platelet activation in diabetes mellitus

Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2020, Article ID 6938629 DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/6938629>.

IF2019: 5.076 pkt MNiSW: 100.000

Rozprawa doktorska lek. Jakuba Gawryś składa się z listy prac wchodzących w skład zbioru, ich omówienia, załączonych publikacji, oświadczeń współautorów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zgody komisji bioetycznej. Całość rozprawy napisana jest w przejrzysty i zrozumiały sposób, a jednocześnie poruszający niezbędne zagadnienia związane z tematem pracy.

a) Trafność podjętej problematyki i jej oryginalność

Na podstawie danych z dostępnej literatury można stwierdzić, że leczenie przeciwplateletowe stosowane rutynowo w ramach profilaktyki pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych nie przynosi oczekiwanych korzyści w grupie chorych z cukrzycą typu 2. Jako czynniki, które mogą być odpowiedzialne za powstawanie

naczyniowych powikłań cukrzycy wymienia się zwiększoną aktywność i agregację płytek krwi oraz zmiany w interakcji pomiędzy trombocytami i komórkami śródbłonna naczyniowego. Dlatego, w świetle powyższego, wybór tematu pracy Doktoranta uważam za aktualny i uzasadniony.

W pierwszej pracy pt. ***"Intraplatelet L-Arginine-Nitric Oxide Metabolic Pathway: From Discovery to Clinical Implications in Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders"*** przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat wewnątrz-płytkowego szlaku metabolizmu tlenu azotu oraz złożoność mechanizmów wpływających na jego metabolizm. Należy podkreślić, że praca ta stanowi jeden z niewielu dostępnych w literaturze przekrojowych zbiorów informacji dotyczących roli tlenu azotu w utrzymaniu homeostazy wewnątrznaczyniowej oraz zaburzeń jego biotransformacji w niektórych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Ponadto, wart jest podkreślenia również fakt, że powyższa praca pogładowa przedstawia i systematyzuje zapoczątkowane przez zespół prof. Adriana Doroszko, promotora niniejszej rozprawy doktorskiej, badania w zakresie biotransformacji tlenu azotu w płytkach krwi, przedstawiając potencjalne implikacje w praktyce klinicznej.

Druga praca pt. ***"Increased intraplatelet ADMA level may promote platelet activation in diabetes mellitus"*** jest pierwszym w Świecie dostępnym w literaturze naukowej oryginalnym doniesieniem opisującym ekspresję osi biotransformacji tlenu azotu w płytkach krwi osób z cukrzycą typu 2 w odniesieniu do zdrowej grupy kontrolnej.

Do badania zostało włączonych 31 osób z cukrzycą typu 2, w fazie leczenia doustnego, bez klinicznie istotnych powiązanych z cukrzycą uszkodzeń narządowych. Natomiast grupę kontrolną (n=30 osób) stanowili zdrowi ochotnicy, dopasowani demograficznie do grupy badanej, u których wykluczono zaburzenia metabolizmu glukozy (cukrzycę, nieprawidłową glikemię na czczo, nieprawidłową tolerancję glukozy, insulinooporność). Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej oceniono osoczowe i wewnątrz-płytkowe elementy osi biotransformacji NO, funkcję agregacyjną płytek oraz nasilenie demograficznych, biochemicznych i zmierzonych

za pomocą badań czynnościowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – to jest oceny nieinwazyjnej funkcji wazodylatacyjnej śródbłonna naczyniowego zależną od tlenu azotu za pomocą przepływomierza laserowego (Laser-Doppler) oraz przy użyciu tonometrii tętnic obwodowych (EndoPAT2000).

W pracy tej wykazano znamienne wyższe stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) – kompetycyjnego inhibitora syntazy tlenu azotu - wewnątrz trombocytów z towarzyszącą zwiększoną agregacją płytek przy stymulacji ADP oraz niższą reaktywnością mikronaczyniową w odpowiedzi na bodziec termiczny wśród osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu do grupy kontrolnej.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Rozprawa doktorska posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat ekspresji osi biotransformacji tlenu azotu w płytkach krwi osób z cukrzycą typu 2. Wyższe stężenie wewnątrzpłytkowego ADMA w porównaniu z osobami zdrowymi, może skutkować upośledzeniem wytwarzania płytko-pochodnego tlenu azotu i tym samym sprzyjać zwiększonej reaktywności trombocytów wyrażonej jako agregacja indukowana ADP. Może być to jedną z przyczyn zmniejszonej skuteczności kwasu acetylosalicylowego w zarówno pierwotnej, jak i wtórnej farmakoprophylaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych z cukrzycą typu 2.

Zatem rozprawa doktorska lek. Jakuba Gawryś pozwoliła na sprecyzowanie na poziomie molekularnym nowego celu terapeutycznego w leczeniu przeciwapagregacyjnym osób z cukrzycą typu 2, co w przyszłości może mieć istotne implikacje w codziennej praktyce lekarskiej i zwiększyć skuteczność leczenia przeciwplatek w tej grupie chorych.

Ponieważ wyniki pracy mogą mieć szerokie implikacje w praktyce klinicznej, proszę Doktoranta o:

- przedyskutowanie dalszych kroków dotyczących weryfikacji i walidacji uzyskanych wyników podczas publicznej obrony.
- Czy doktorant dostrzega jakieś ograniczenia uzyskanych wyników?

- Czy uzyskane rezultaty, w opinii Doktoranta, stanowią krok w kierunku personalizacji terapii?

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Doktorant posługuje się poprawnym słownictwem charakterystycznym dla prac naukowych, medyczny język angielski i polski jest prawidłowy. Praca doktorska napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym.

2. Ocena metodologiczna

a) dobór literatury, umiejętności, wykorzystanie źródeł

Piśmiennictwo jest aktualne, ściśle związane z tematem pracy doktorskiej i umiejętnie zacytowane. Autor posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

b) poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Cele i hipotezy badawcze zostały sformułowane prawidłowo, a wnioski każdej z prac odpowiadają ściśle postawionym celom pracy i znajdują podparcie w przedstawionych wynikach.

c) trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Opis metodyki prac zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorant zastosował odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność i powtarzalność uzyskanych wyników oraz wykorzystał odpowiednie metody statystyczne.

d) poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Układ pracy i struktura podziału treści pracy odpowiada standardom prac doktorskich. Rozprawa doktorska może mieć formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopiśmie naukowych, z ich opisem w języku polskim i angielskim (art. 187.1, ust. 3 i 4), i taką formę dysertacji wybrał Doktorant.

3. Wniosek końcowy

Przystępując do oceny całości stwierdzam, praca doktorska lek. Jakuba Gawryś stanowi bardzo wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Autor wykazał się znajomością piśmiennictwa z zakresu pracy, w sposób umiętny przeprowadził eksperyment, którego wyniki starannie udokumentował, a w ich omówienie i dyskusję wniósł oryginalne elementy. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc nowe informacje na temat ekspresji osi biotransformacji tlenu azotu w płytkach krwi osób z cukrzycą typu 2. Należy podkreślić, że obie prace z cyklu wskazują na ważną rolę tlenu azotu w płytkach krwi w skuteczności leczenia przeciwplatekowego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Jakuba Gawryś spełnia warunki kryteriów wyznaczonych przez aktualnie obowiązujące przepisy określone art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm) w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie dysertacji pt. „Wpływ wewnątrz-płytkowej regulacji biodostępności tlenu azotu na reaktywność płytek krwi na leki przeciw-agregacyjne u chorych z cukrzycą typu 2” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.

