



**GDAŃSKI UNIWERSYTET
MEDYCZNY**

Dr hab. Andrzej Mita
Katedra i Klinika Hematologii i
Transplantologii
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk

TEL: +48 58 5844340
email: amital@gumed.edu.pl
www.gumed.edu.pl

Gdańsk, 07.10.20

Prof. dr hab.n.med. Agnieszka Wierzbowska
Dziekan Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja pracy doktorskiej Weroniki Nowak

pt. „Zaburzenia fibrynogenu u chorych na szpiczaka mnogiego i ich wpływ na krzepnięcie krwi i fibrynolizy z uwzględnieniem stresu oksydacyjnego”.

Szpiczak plazmocytowy, według danych Polskiej Grupy Szpiczakowej, jest obecnie trzecią najczęściej występującą chorobą układu limfoidalnego w populacji polskiej, o wzrastającym wskaźniku zachorowalności i umieralności. Poprawa diagnostyki oraz znaczny postęp w terapii szpiczaka plazmocytoowego sprawił, że staje się on chorobą przewlekłą. Istotnym problemem związanym z samą chorobą jak i jej leczeniem są zaburzenia układu hemostazy a w szczególności powikłania zakrzepowo-zatorowe. Pacjenci z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego mają wyższe niż w populacji ogólnej ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej co ma związek z czasem przeżycia. Do znanych czynników związanych ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi u tych chorych należą unieruchomienie związane z chorobą kostną, zwiększona lepkość krwi, niewydolność nerek, zwiększona produkcja cytokin prozapalnych, zwiększona ekspozycja czynnika tkankowego, zwiększona generacja trombiny, obniżona aktywność inhibitorów krzepnięcia, zaburzenia fibrynolizy ale w ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o istotnym znaczeniu nieprawidłowej architektury skrzepu, którego jednym z głównych składników jest fibryna powstająca z fibrynogenu.

Praca doktorska przedstawiona do oceny dotyczy wpływu zaburzeń fibrynogenu na układ hemostazy oraz wpływu stresu oksydacyjnego na fibrynogen. U pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego obserwujemy wzrost stężenia cytokin prozapalnych i zwiększoną aktywność stresu oksydacyjnego ale w piśmiennictwie brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu stresu oksydacyjnego na układ krzepnięcia u tych chorych.

Doktorantka podjęła się trudnego zadania oceny, dotychczas nie publikowanych badań z zakresu układu krzepnięcia u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym wykorzystując tromboelastometrię, badanie turbidymetryczne. Jedną z najbardziej wartościowych i unikatowych elementów pracy jest ocena obecności markerów stresu oksydacyjnego takich jak grupy karbonylowe, substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, tiole, trójnitrozyny, znitrowany fibrynogen i ich wpływu na poszczególne parametry układu krzepnięcia. Należy zaznaczyć i w szczególności podkreślić, że są to badania oryginalne i innowacyjne co znacznie podnosi wartość pracy.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska liczy 86 stron maszynopisu w tym 27 tabel i 12 rycin. Układ pracy jest typowy, z podziałem na wstęp, część teoretyczną, założenia pracy, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski przy zachowaniu właściwych proporcji poszczególnych części. Piśmiennictwo cytowane przez Autorkę, włącznie z najnowszymi doniesieniami, obejmuje 104 pozycje i jest umiejętnie dobrane oraz właściwie wykorzystane w pracy. Praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, ma zwartą, konsekwentną strukturę; jest napisana przystępnym i zrozumiałym językiem.

W doskonale napisanym wprowadzeniu Autorka przedstawiła w sposób bardzo dostępny fizjologię układu hemostazy ze szczególnym uwzględnieniem roli i funkcji fibrynogenu. W interesujący sposób przybliżyła obecny stan wiedzy na temat stresu oksydacyjnego i modyfikacji oksydacyjnych fibrynogenu.

Treść tej części pracy doktorskiej wskazuje na bardzo dobre przygotowanie do pracy badawczej, zawarte informacje zostały przedstawione przejrzysto i wyczerpująco.

W oparciu o omówione we wstępie przesłanki, Autorka poprawnie sformułowała cele badawcze zawarte w tytule pracy. Cele szczegółowe to ocena parametrów tromboelastometrycznych w grupie chorych przed rozpoczęciem leczenia, po leczeniu oraz u osób zdrowych i ocena stężenia parametrów stresu oksydacyjnego w takich samych grupach.

W rozdziale dotyczącym materiału i metod stosowanych podczas realizacji pracy, przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UM w Łodzi.

Do badania włączono 47 chorych (19 mężczyzn, 28 kobiet) z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym (pomiędzy 27 a 85 rokiem życia). 10 chorych miało chorobę łańcuchów lekkich, 1 szpiczaka oligosekrecyjnego, 2- biklonalnego, 5 szpiczaka IgG lambda, 19 IgG appa, 4 IgA lambda, 6 IgA kappa. Oceniano również stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS- większość chorych miała III stopień. Grupa kontrolna stanowiła 30 osób (26 kobiet i 4 mężczyzn) ze średnią wieku 51,7 lat. Dokładnie w sposób szczegółowy opisano oznaczanie parametrów stresu oksydacyjnego, tromboelastometrię, polimeryzację fibryny i fibrylizację metodą turbidymetryczną.

Dane zostały poddane szczegółowej analizie z wykorzystaniem odpowiednich metod statystycznych.

Wyniki przedstawiono bardzo przejrzysto w postaci starannie zaplanowanych i wykonanych tabel i rycin oraz krótkich komentarzy. Odbiór pracy ułatwia zamieszczony na początku rozprawy spis stosowanych skrótów.

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy osobami chorymi a grupą kontrolną w czasie protrombinowym, stężeniu fibrynogenu, skrócenia czasu formowania skrzepu, spójności skrzepu, Lag time, zwiększenia prędkości lizy. Porównując wybrane parametry koagulologiczne pomiędzy osobami chorymi przed i po leczeniu istotnie statystyczną różnicę stwierdzono w zakresie INR, w teście ROTEM (spójność skrzepu, fibrynoliza). Szczególnie interesujące wyniki uzyskano oceniając parametry stresu oksydacyjnego pomiędzy chorymi a grupą kontrolną- istotnie statystyczne: wzrost stężenia znitrowanego fibrynogenu, grup karbonylowych u chorych. W grupie chorych przed i po leczeniu istotnie statystyczne różnice stwierdzono u chorych przed leczeniem w zakresie stężenia trójnitrogliceryny w białkach osocza. W dyskusji Doktorantka wykazała się dużą wiedzą i erudycją na temat będący istotą ocenianej rozprawy.

Dyskusja jest napisana w sposób logiczny i spójny. Uzyskane zależności wnikliwie przedyskutowano i porównano z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy przedstawionymi w światowym piśmiennictwie naukowym. Sposób omówienia uzyskanych wyników, niejednokrotnie pionierskich, świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

W oparciu o zebrane wyniki Doktorantka wysnuła następujące wnioski - (cytuję za rozprawą):

1. U nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim występuje stan nadkrzepliwości (ROTEM)
2. Stwierdzono zwiększoną aktywność oksydacyjną u pacjentów przed leczeniem w porównaniu do osób zdrowych
3. Stwierdzono bezpośredni związek pomiędzy właściwościami skrzepu, wskazującymi na stan nadkrzepliwości a występowaniem stresu oksydacyjnego
4. Stwierdzono rozbieżności pomiędzy wynikami badań metodą turbidimetryczną a tromboelastometrią- może to wynikać z faktu, że oceniają one różne właściwości skrzepu
5. W grupie po leczeniu obserwowano zmniejszenie aktywności prozakrzepowej w porównaniu z wynikami osób przed leczeniem

Wnioski są wyważone i znajdują odpowiednie poparcie w wynikach. Poczynione przez autorkę spostrzeżenia przedstawiają istotną wartość naukową.

Podsumowując niniejszą rozprawę doktorską oceniam bardzo dobrze. Doktorantka Weronika Nowak wykazała dobre przygotowanie teoretyczne, opanowanie warsztatu badawczego i umiejętność analizy uzyskanych wyników. Praca wnosi znaczący i nowatorski wkład w wiedzę na temat zaburzeń krzepnięcia w szpiczaku plazmocytowym co daje duże nadzieje na publikację otrzymanych wyników w impaktowanym międzynarodowym czasopiśmie medycznym. Należy zaznaczyć, że Doktorantka jest pierwszą autorką publikacji wyników pilotażowych, która ukazała się w renomowanym czasopiśmie

Medical Oncology w 2017 roku (Assessment of oxidative/nitrative modifications of plasma proteins, selected ROTEM parameters and kinetics of fibrynogen polymerization in patients with multiple myeloma at diagnosis).

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn.zm.).

Wniosuję zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Weroniki Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wniosuję o uznanie pracy za **wyróżniającą się**.

dr hab. n. med. Andrzej Mital
specjalista chorób wewnętrznych
i hematologii
228 1326

dr hab. n. med. Andrzej Mital

Gdańsk, 07.10. 2020 r.