



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Warszawa, 20 stycznia 2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek Pauli Wildner pt. „Analiza molekularnych i radiologicznych markerów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w stwardnieniu rozsianym i układowych chorobach zapalnych z zajęciem mózgowia i rdzenia kręgowego”

Promotor: dr hab. n. med. Mariola Świderek-Matysiak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Małgorzata Siger

Stwardnienie rozsiane (SM) jest uznawane za najczęściej występującą, nabytą, przewlekłą chorobę demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego. Przez długie lata wskazywano na fakt, że prawdopodobnie w zakresie tego rozpoznania mieszczą się także schorzenia o podobnym przebiegu choć nieco odmiennej patogenezie. Ze względu jednak na ograniczoną wiedzę na temat ich patogenezy i brak możliwości diagnostycznych nie można było ich wyodrębnić z grupy stwardnienia rozsianego. Niewątpliwie przełomem w tym zakresie było wydzielenie niezależnej od SM jednostki chorobowej jaką jest zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych, początkowo określonego mianem neuromyelitis optica (NMO), a wraz z postępem możliwości diagnostycznych – NMOSD czyli spektrum zapalenia rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Biorąc pod uwagę różne doniesienia literaturowe szacuje się, że u od 30% do nawet 67% chorych, którzy zgłaszają się do specjalistycznych ośrodków w podejrzeniu stwardnienia rozsianego takie rozpoznanie nie zostaje potwierdzone.

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel
ul. Banacha 1b; 02-097 Warszawa
tel. 022 116 6116, faks: (+48) 022 116 6202
sekretariat tel. (+48) 022 116 6160
e-mail: dagmara.mirowska-guzel@wum.edu.pl
www.wum.edu.pl

Zmiany w zakresie możliwości właściwego rozpoznawania stwardnienia rozsianego i chorób, które przez wiele lat były diagnozowane jako SM są możliwe dzięki rozwijającym się bardzo dynamicznie metodom diagnostyki molekularnej i obrazowej. Niemniej jednak nadal trwają intensywne badania nad poszukiwaniem markerów zarówno diagnostycznych, jak i prognostycznych. Jest to niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia ponieważ pozwala nie tylko na lepsze i bardziej adekwatne rozpoznawanie różnych chorób na pozór do siebie podobnych, ale także umożliwia prowadzenie właściwego postępowania terapeutycznego. Ma to kluczowe znaczenie, szczególnie w obecnej sytuacji, w której z jednej strony jesteśmy świadkami dynamicznego rozwoju w zakresie leczenia stwardnienia rozsianego, prowadzenia badań na szeroką skalę i rejestrowania kolejnych produktów leczniczych, z drugiej natomiast wiemy, że w przypadku chorób „podobnych” do SM stosowanie niektórych leków może być nie tylko nieskuteczne, ale wręcz pogarszać przebieg schorzenia, tak jak ma to miejsce w przypadku NMO/NMSD. W związku z powyższym sam wybór tematu oraz badania zaplanowane i przeprowadzone przez Doktorantkę są niezwykle ważne i stanowią nie tylko uzupełnienie badań prowadzonych na całym świecie, ale mieszczą się w ich głównym nurcie.

Celem przedstawionej mi do recenzji pracy jest analiza molekularnych i radiologicznych markerów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w stwardnieniu rozsianym i układowych chorobach zapalnych z zajęciem mózgowia i rdzenia kręgowego. Na podkreślenie i docenienie zasługuje fakt, że Doktoranta podjęła się niezwykle ambitnego i wymagającego zadania jakim było znalezienie i wyodrębnienie różnych grup pacjentów, począwszy od chorych ze stwardnieniem rozsianym, przez grupę chorych z SM oraz chorobami dodatkowymi z kręgu zapalnych, na chorych z innymi niż SM chorobami zapalnymi kończąc. Ponadto na uwagę zasługuje bogaty wachlarz badań diagnostycznych poczynając od laboratoryjnych po obrazowe, w tym optyczną koherentną tomografię siatkówki. Niewątpliwie wymagało to od Doktorantki czasu oraz poznania i zrozumienia zasad przeprowadzania wymienionych badań, a co ważniejsze interpretowania ich wyników.

Rozprawa ma typowy układ monografii doktorskiej. Liczy 142 strony, składa się z następujących rozdziałów: Wstęp, Założenia i cele pracy, Metodyka badań, Wyniki, Wnioski, Dyskusja, Ograniczenia prowadzonych badań, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Spis rycin (łącznie 43) i spis tabel (łącznie 13). Dodatkowo na początku monografii znajduje się wykaz skrótów.

Wstęp stanowi przejrzyste, zwarte opracowanie bieżącej wiedzy dotyczącej zagadnień, którym poświęcona jest rozprawa doktorska. Zwięzłość niektórych części należy uznać za



atut biorąc pod uwagę obszerność tematyki poruszanej w dysertacji. W tej części brakuje mi jednak kryteriów wyboru biomarkerów oznaczanych przez Doktorantkę oraz jasnego uzasadnienia jej decyzji w tym zakresie. Proszę Autorkę o wskazanie jaki był klucz wyboru biomarkerów molekularnych. Ponadto, czytelnik może odczuwać niedosyt dotyczący podrozdziału Immunopatogeneza, który zajmuje zaledwie pół strony maszynopisu. Biorąc pod uwagę złożoność procesów patogenetycznych SM naturalnym jest oczekiwanie obszerniejszego wprowadzenia w tematykę, choćby z uzupełnieniem tekstu o rycinę opatrzoną stosowanym komentarzem.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jasno i jednoznacznie.

Kolejną częścią dysertacji jest metodyka badań. W podrozdziale 3.2. Analiza obrazu klinicznego wystąpiła drobna niezręczność. Do pytania o objawy zostało włączone pytanie o przebieg objawów i analiza współistniejących chorób autoimmunologicznych. Domyślam się, że dwa ostatnie punkty powinny być umieszczone jako niezależne. Myślę, że dla przejrzystości opracowania lepszym byłoby załączenie kwestionariusza, który wypełniali pacjenci i przedstawienie go w formie załącznika oraz dodatkowe opisanie jego zawartości w tekście, niż tylko jego opisywanie w treści rozdziału.

Moją wątpliwość budzi fakt, że jak napisała Doktorantka, wybrane przez nią markery molekularne były oceniane w płynach biologicznych (surowica i płyn mózgowo-rdzeniowy) pozyskiwanych w trakcie procesu diagnostycznego. Brakuje mi w opisie metodyki badań warunków pobierania tych płynów, to znaczy wskazania czy chorzy byli w okresie remisji, czy materiał mógł być pobierany np. w czasie zaostrzenia przebiegu choroby w tym np. w trakcie stosowania glikokortykosteroidów, co mogłoby mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki niektórych parametrów i wpłynąć na jednoznaczność badań i zaburzać wnioskowanie. Proszę Doktorantkę o komentarz w tej sprawie.

Wyniki zostały obszernie przedstawione na 30 stronach, bogato ilustrowanych rycinami i tabelami. Moim zdaniem nie ma konieczności powtarzania tych samych danych w tabeli i na rycinie, co ma miejsce w przypadku tab. 2 i ryc. 15. Na rycinach przygotowanych w programie Statistica® brakuje wskazania wartości p we właściwych miejscach tam, gdzie stwierdzono różnice istotne statystycznie, np. ryc. 17., podczas gdy na innych rycinach, np. ryc. 19 – 22 i dalej z pominięciem ryc. 23 taka informacja się znajduje. Wartość p w tekście została przedstawiona z dokładnością do 3. miejsca po przecinku, natomiast na rycinach do 4. miejsca po przecinku. Utrudnia to zorientowanie się w tych wartościach. Ponadto, w mojej ocenie ryciny są dość ubogo opisane i w każdym przypadku wymagają od czytelnika sięgania do tekstu, aby w pełni zrozumieć ich znaczenie. Ryciny 29

do 42 przedstawiają stężenia poszczególnych badanych w pracy markerów w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Nie jest jasne co oznaczają liczby przedstawione na osi x mieszczące się w zakresie od 0 do 70. Nie odzwierciedlają one liczby pacjentów i prawdopodobnie w ogóle nie powinny widnieć na wykresie, a znalazły się tam jedynie przez nieuwagę. Proszę Doktorantkę o wyjaśnienie.

Wnioski przedstawione przez Doktorantkę stanowią w części podsumowanie wyników, które wymaga dalszego wnioskowania. Myślę, że z korzyścią dla pracy i znacznym ułatwieniem dla czytającego byłoby przedstawienie podsumowania wyników, następnie dyskusji, a dopiero na końcu wyciągnięcie ostatecznych wniosków, które mogą być bardzo przydatne w codziennej praktyce klinicznej (np. te wynikające w przeprowadzonych badań obrazowych).

Dyskusja została napisana rzetelnie, sprawnie i konsekwentnie. Świadczy o dojrzałości Doktorantki jako badacza, umiejętności odwoływania się do wyników innych naukowców, także dyskutowania z nimi oraz wskazywania mocnych i słabych stron badań własnych. W tym miejscu warto odnotować trafne obserwacje Autorki w zakresie ograniczenia prowadzonych przez nią analiz, które mogły mieć znaczenie dla ostatecznie uzyskanych danych.

Chociaż stężenia badanych biomarkerów molekularnych nie różniły się istotnie między grupami czyli chorymi z SM, chorymi z SM i schorzeniami współistniejącymi oraz innymi niż SM chorobami zapalnymi przebiegającymi z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, co podkreśla w dyskusji (być może trochę z żalem) Autorka, to ta część pracy jest ważnym jej elementem i warto ją kontynuować. Mam nadzieję, że podczas obrony rozprawy doktorskiej Autorka przedstawi swoje plany w tym zakresie.

Pomimo widocznej staranności w przygotowaniu rozprawy pod względem edytorskim Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów typu literówki, nieużywanie spacji w miejscach tego wymagających, np. po „tj.”, zamienne wykorzystanie łącznika i myślnika czy zamienne używanie skrótu MS (ang. multiple sclerosis) i SM (łac. sclerosis multiplex), np. w części Cele i założenia pracy. Wszystkie wymienione niedociągnięcia są jednak drobne, nie wpływają na merytoryczną stronę opracowania i zostały wskazane jedynie z obowiązku recenzenta.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że doktorantka jest pierwszą autorką dwóch publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej dotyczących tematyki zawartej w rozprawie doktorskiej. Świadczy to o dojrzałości w zakresie wyboru materiału stanowiącego podstawę publikacji z obszernego materiału przedstawionego w rozprawie doktorskiej oraz umiejętności

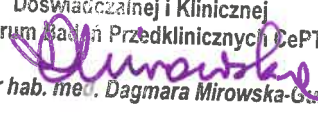


przygotowania opracowania naukowego, przeprowadzenia merytorycznej dyskusji z recenzentami i krytycznego myślenia. Wszystkie te elementy stanowią podstawę do uznania umiejętności Doktorantki w zakresie planowania, prowadzenia oraz ogłaszania wyników badań naukowych, także budzących zainteresowanie w środowisku międzynarodowym.

Rozprawę lek. Pauliny Wildner oceniam bardzo dobrze. Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami.

Wobec powyższego rekomenduję Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dopuszczenie lek. Pauliny Wildner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę szerokie wykorzystanie przez Doktorantkę metod molekularnych i obrazowych oraz fakt opublikowania 2 prac w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania, w których Doktorantka jest pierwszą autorką wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych CePT

Prof. dr hab. med. Dagmara Mirowska-Guzel