



Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk

Platforma Badań Translacyjnych w zakresie medycyny regeneracyjnej
dr hab. Anna Sarnowska, prof. IMDiK, Kierownik

tel.: 48 22 608 65 98
e-mail: asarnowska@imdik.pan.pl

Warszawa, dn. 06.03.2024 r.

Kierownik

Platformy Badań Translacyjnych
w zakresie medycyny regeneracyjnej
Dr hab. n. med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

Szanowna Pani
Prof. dr hab. n. med. Edyta Paczkowska
Dziekan Wydziału Medycyny i Stomatologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
tel. 91 48 00 812/809

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Szymona Dawida Wnęka
„Znaczenie wybranych mikroRNA w patogenezie miażdżycy tętnic szyjnych i ich
potencjalna rola jako biomarkera powikłań miażdżycy”**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pana mgr Szymona Dawida Wnęka została wykonana pod kierunkiem dr. hab. n. med. Miłosza Kawy i pod opieką promotora pomocniczego dr n. med. Anny Sobuś w Zakładzie Patologii Ogólnej Katedry Fizjopatologii, Hematologii i Transplantologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Tematem przedstawionej do recenzji rozprawy na stopień doktora nauk medycznych jest ocena znaczenia wybranych mikroRNA, czynników angio-protekcyjnych i enzymów antyoksydacyjnych w patogenezie miażdżycy tętnic szyjnych oraz ich potencjalnej roli jako biomarkera powikłań miażdżycy. Przedstawiony temat jest nie tylko istotny z punktu widzenia poznawczego, ale również odpowiada na praktyczne zapotrzebowanie kliniczne. Pacjenci bez deficytu neurologicznego, natomiast z istotnym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej i zaburzeniem przepływu krwi są najczęściej kierowani na leczenie zabiegowe w trybie planowym (a nie pilnym). W tej grupie osób część doznaje incydentu naczyniowego przed zaplanowanym leczeniem. Określenie biomarkerów w surowicy krwi, które korelowałyby z ryzykiem incydentu mózgowego umożliwiłoby wybranie tych osób, które powinny być poddane pilnemu leczeniu operacyjnemu lub intensyfikacji leczenia z zastosowaniem leków p/płytkowych.

Recenzowana praca zawiera 98 stron maszynopisu, w tym 10 rycin, 2 tabele oraz 83 pozycje piśmiennictwa. Praca zawiera: 1) Stronę tytułową; 2) Spis treści; 3) Wykaz skrótów stosowanych w pracy; 4) Wstęp; 5) Założenia i cel pracy; 6) Materiały i Metody; 7) Wyniki; 8) Dyskusję; 9) Wnioski oraz 9) Bibliografię.

We wstępie doktorant przedstawił zagadnienia ściśle związane z tematem pracy, bez odbiegania od głównego tematu i gubienia głównego wątku. Ta część pracy stanowi obecnie bardzo spójny, wyczerpujący referat dotyczący: patogenezy zmian miażdżycowych, krążenia mózgowego, jak również sposobu diagnostyki zwężeń tętnic dogłowych, leczenia i implikacji klinicznych. Uwagę zwraca logiczne poprowadzenie wyводу, jak również ukierunkowane przedstawienie wybranych czynników genetycznych i białkowych związanych z przedstawionymi w dalszej części pracy wynikami.

Cel pracy doktorskiej został sformułowany w postaci trzech celów szczegółowych do których należały:

- ocena względnego poziomu ekspresji wybranych mikroRNA wewnątrzkomórkowych ustalonych na podstawie funkcji regulacyjnej w określonych procesach związanych z angiogenezą i metabolizmem śródbłonna oraz niedokrwieniem tkankowym, apoptozą, stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym oraz miażdżycą, jak również proliferacją i cyklem komórkowym
- ocena stężenia wybranych osoczowych czynników białkowych o właściwościach angio-protektoryjnych i związanych z homeostazą naczyniowej tkanki łącznej
- ocena antyoksydantów enzymatycznych i nieenzymatycznych osobno w erytrocytach i płytkach krwi, obejmującej aktywność reduktazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, transferazy S-glutationowej, katalazy oraz stężenie glutationu zredukowanego

Opis metodologii i przedstawione wyniki są dokładne i umożliwiają innym badaczom powtórzenie badań w celu weryfikacji wyników na innym materiale. Sposób opisu wyników oraz dalsza ich interpretacja wskazuje, że Doktorant swobodnie i z dużą wiedzą porusza się w tej dziedzinie. Znaleziono jedynie drobne nieścisłości, które jednak nie wpływają na wartość merytoryczną uzyskanych wyników. W pierwszej części rozdziału materiały i metody doktorant podkreślił, że grupę 48 osób zrekrutowaną do badania stanowiło 20 kobiet i 28 mężczyzn. Chwilę później, w opisie grupy badawczej istnieje informacja o podziale pacjentów na kobiety/mężczyźni w proporcji 15/29. O ile część pacjentek mogła zrezygnować z badania lub nie zostać włączona,

zastanawia przyrost pacjentów płci męskiej. Również w kolejnym rozdziale dotyczącym pobierania materiału biologicznego zostały opisane procedury związane z pobieraniem krwi oraz wycinków tkanki zmienionej w procesie chorobowym. Brakuje dość ważnego opisu w jaki sposób i w jakiej odległości od zmienionych chorobowo obszarów pobierane były fragmenty niezmiennych chorobowo naczyń, które stanowiły grupę kontrolną.

Przedstawione wyniki stanowią bardzo ciekawą próbę ustalenia biomarkerów zmian miażdżycowych i ich korelację z ryzykiem potencjalnego incydentu udarowego u pacjentów pozostających dotychczas bez objawów neurologicznych. Doktorant analizował różne czynniki zarówno na poziomie RNA (miRNA), jak również białek t.j. czynniki wzrostowe, cytokiny, chemokiny, czy enzymy.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorant bardzo ciekawie przedyskutował zmiany zachodzące w ekspresji wybranych miRNA i ich zdolność do regulacji licznych genów. Podkreślone zostały również różnice pomiędzy prezentowanymi w pracy wynikami, a doniesieniami literaturowymi, które mogą być związane zarówno z różnicami etnicznymi, osobniczymi, jak również dodatkowymi obciążeniami pacjenta. Niestety w dyskusji zabrakło podobnych odniesień i korelacji z badanymi czynnikami białkowymi i poziomem wybranych enzymów antyoksydacyjnych.

Rozprawę uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim. Streszczenia zamieszczone w języku polskim i angielskim przedstawione są w sposób zwięzły, ale bardzo komunikatywny i umożliwiają szybkie zapoznanie się z problematyką i wynikami pracy.

W związku z pewnymi lukami, które występują w dyskusji, po przeczytaniu pracy nasuwają się następujące pytania:

- Przedstawiona analiza ekspresji osoczowych czynników angio-rotekcyjnych wykazała, że zwężenie ICA związane było ze znamienym obniżeniem EGF, FGFbeta, BMP-2 oraz IL-6. Z czego może wynikać spadek IL-6, wobec opisywanej w zmianach miażdżycowych aktywacji inflamasomu?
- W grupie pacjentów zrekrutowanych do badania, 33% stanowiły osoby czynnie palące. Czy poziom poszczególnych miRNA, czynników angio-rotekcyjnych lub antyoksydacyjnych różnił się u tych pacjentów w stosunku do pozostałej grupy?
- Czy w literaturze poruszony jest problem równie ważny klinicznie, dotyczący biomarkerów powikłań miażdżycy u osób ze zwężeniem ICA < 70%, ale z licznymi zmianami naczyniopochodnymi w mózgu świadczącymi o aktywnym procesie zatorowo-zakrzepowym?



Przedstawione na końcu pracy wnioski są adekwatne do postawionych celów, jak również są tożsame z wnioskami ujętymi w streszczeniach. Do drobnych i nie mających wpływu na całokształt pracy uwag należy sformułowanie drugiego i trzeciego wniosku. We wniosku drugim Doktorant podkreśla, że asymptotyczne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej jest związane **głównie** ze znamienym obniżeniem osoczowych czynników angio-protেকcyjnych, natomiast w trzecim, to samo zjawisko wg Doktoranta jest związane **głównie** ze znamienym obniżeniem poziomów aktywności enzymów związanych z działaniami antyoksydacyjnymi. W czwartym wniosku pada również dość powszechnie używane, błędne sformułowanie „tkanki mózgowej”.

Pracę kończy spis literatury, który zawiera wybrane dane dotyczące przedmiotu badań, w tym również najnowsze pozycje literaturowe.

Przedstawione powyżej nieliczne, drobne uwagi nie umniejszają wartości pracy doktorskiej. Przedstawiona praca nie budzi żadnych wątpliwości co do oryginalności.

Tematyka badawcza rozprawy doktorskiej Pana mgr Szymona Dawida Wnęka jest oryginalna, zagadnienie ważne poznawczo, a treść pracy odpowiada tematowi określoneemu w tytule. Na uznanie zasługuje bardzo celnie napisany wstęp oraz część wynikowa pracy.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę — Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.) i wnoszę o dopuszczenie mgr Szymona Dawida Wnęka do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej przed Radą Naukową Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Z wyrazami szacunku,

Platforma Badań Translacyjnych
w zakresie Medycyny Regeneracyjnej
KIEROWNIK


dr hab. n. med. Anna Sarnowska, prof. IMDiK

