

**Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław; tel. 71 395-75-49, tel./fax 71 325-52-42

Kierownik: prof. dr hab. Brygida Knysz

e.mail: brygida.knysz@umw.edu.pl

Wrocław, dnia 05 08 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych

lek. Kacper Gan

**OCENA STĘŻENIA TRANSFERYNY I JEJ IZOFORM ORAZ BIAŁEK OSTREJ
FAZY U CHORYCH NA COVID-19**

Pomimo świadomości (dane WHO) o zagrożeniu, jakie mogą stanowić dla ludzkości koronawirusy, pojawienie się SARS-CoV-2 stanowiło duże zaskoczenie. Doświadczaliśmy szybkiego rozprzestrzeniania się nowego koronawirusa wśród wrażliwych na zakażenie populacji całego świata. W ciągu kilku lat dowiedzieliśmy się bardzo dużo na temat wirusa, jego wariantów, przebiegu choroby, rokowania i następstw zakażenia. Pojawiły się leki przeciwwirusowe, a przede wszystkim szczepionki. W krótkim czasie ludzkość osiągnęła bardzo wiele w odniesieniu do profilaktyki, diagnostyki zakażenia SARS-CoV-2 oraz leczenia. Pojawiły się tysiące publikacji, zawierających istotne informacje. Jednak wydaje się, że to jeszcze nie koniec walki z SARS-CoV-2. Jest to nadal wirus tajemniczy w odniesieniu do patogenezы zakażenia i jego następstw. Co więcej, ustalono że nietoperze są rezerwuarem wielu innych koronawirusów, w tym takich z dużym potencjałem do przełamania bariery gatunkowej i zakażenia ludzi. Powinniśmy być przygotowani lepiej na nowe zagrożenia infekcyjne, w tym związane z koronawirusami.



Z tego powodu tak ważne są wszelkie informacje dotyczące zjawisk związanych z przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2 wśród ludzi i ich zrozumienie.

Doktorant przygotowując rozprawę, podjął się ciekawego tematu dotyczącego związku białek ostrej fazy z przebiegiem COVID-19; w szczególności zachowania transferyny i jej izoform.

Przedstawiona do oceny praca liczy 118 stron i zawiera wszystkie elementy rozprawy doktorskiej. Podzielona jest na rozdziały uzasadnione metodologicznie. Obszerne wiadomości związane z tematem rozprawy Doktorant opracował na podstawie 107 pozycji piśmiennictwa, właściwie dobrane tematycznie i aktualnego. Istotne informacje ogólne oraz wyniki badań zostały przedstawione na 8 rycinach i aż w 36 tabelach.

Wstęp jest podzielony na uzasadnione tematycznie rozdziały i podrozdziały.

Metody badawcze zostały zastosowane prawidłowo, zgodnie z celami rozprawy.

We wstępie Doktorant, w oparciu o dane literaturowe, w sposób wyczerpujący przedstawił istotne informacje dotyczące historii pandemii COVID-19, budowy i roli SARS-CoV-2 w patogenezie choroby, sposobu zakażenia komórek, zmienności molekularnej wirusa i aktualnych jego wariantów. Następnie opisał mechanizmy burzy cytokinowej, a także COVID-19 z uwzględnieniem skal oceniających ciężkość przebiegu choroby. Zwrócił też uwagę na objawy rozwijające się po przebyciu COVID-19, tzw. zespół pokowidowy, określane również terminem Long COVID. Ten element, prawdopodobnie związany z przetrwaniem wirusa, jest obecnie przedmiotem intensywnych badań.

W dalszym ciągu wstępu lek. Kacper Gan zaprezentował szczegółowo wybrane białka ostrej fazy, które stały się przedmiotem badań Doktoranta. W przypadku każdego z białek przedstawił jego budowę, miejsca syntezy i rolę. Jako pierwszą opisał transferynę, zwracając uwagę na jej funkcje takie, jak transport żelaza, zapobieganie tworzeniu się wolnych rodników, udział w nieswoistych mechanizmach odpowiedzi immunologicznej. Przedstawił izoformy transferyny związane ze zmiennością budowy w obrębie łańcucha polipeptydowego oraz oligosacharydowego.

Inne białka ostrej fazy, na które Doktorant zwrócił uwagę to: CRP, α 1-kwaśna glikoproteina, α 1-antytrypsyna, haptoglobina, ferrytyna, fibrynogen.

Zakres wiedzy zawartej we wstępie jest uzasadnieniem do przeprowadzenia zaplanowanych przez Doktoranta badań.

Celem pracy była ocena stężenia transferyny i jej izoform oraz białek ostrej fazy u chorych na COVID-19 w zależności od:

- stopnia ciężkości przebiegu COVID-19,
- stosowanej tlenoterapii,
- obecności burzy cytokinowej,
- chorób przewlekłych,
- szczepień przeciw COVID-19,
- losów pacjentów,
- zmodyfikowanej skali wczesnego ostrzegania MEWS.

Do badania lek. Kacper Gan zakwalifikował 96 chorych na COVID-19, obojga płci w wieku od 22 do 89 lat, hospitalizowanych w Oddziale Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Wewnętrznych oraz Oddziale COVID Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Białymstoku, w okresie od listopada 2021 do marca 2022. U wszystkich włączonych do badania krew pobierano w pierwszej dobie hospitalizacji, a u części (40 chorych) również w 9 dobie od momentu przyjęcia do oddziału. Doktorant w grupie badanej wyróżnił choroby współistniejące i odniósł się także do przebiegu choroby (potrzeba zastosowania tlenoterapii, stopień ciężkości choroby, zgony z powodu COVID-19).

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych pacjentów w wieku od 21 do 84 lat, obojga płci, u których wykluczono zakażenie SARS-CoV-2.

Doktorant szczegółowo przedstawił metodykę badań laboratoryjnych wraz z opisem aparatury badawczej.

W analizie statystycznej zastosował program Statistica, w tym testy odpowiednie do analizowanych danych. Za statystycznie istotne uznano wartości $p < 0,05$.

Wyniki badań Doktorant przedstawił niezwykle szczegółowo w 25 tabelach i na 3 rycinach.

Wykazał, że wartość stężenia białek ostrej fazy zależy od przebiegu COVID-19, stopnia nasilenia burzy cytokinowej, stosowanej tlenoterapii. Doktorant stwierdził wyższe stężenia CRP, prokalcytoniny, haptoglobiny, α 1- kwaśnej glikoproteiny i α 1- antytrypsyny oraz niższe stężenie transferyny u chorych wymagających leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej, w porównaniu z badaną grupą leczonych na Oddziale Gastroenterologii.

Ponadto wykazał, że stężenie prokalcytoniny było niższe, a stężenie transferyny wyższe u pacjentów, którzy przeżyli w porównaniu do grupy chorych, którzy zmarli.

Zgodnie z celem badań lek. Kacper Gan zwrócił uwagę na zachowanie się izoform transferyny. Zaobserwował wyższe stężenie 5-sialoTRF u pacjentów z niepomyślnym przebiegiem COVID-19 i zgonem, w porównaniu z chorymi, którzy przeżyli. Recenzent zgadza się z Doktorantem, który wskazuje na aspekt praktyczny obserwacji i sugeruje możliwość zastosowania 5-sialoTRF jako markera prognostycznego u pacjentów z COVID-19 o ciężkim przebiegu. Jest to najbardziej interesujący wynik rozprawy doktorskiej lek. Kacpra Gana o znaczeniu praktycznym, być może również do zastosowania do oceny rokowania u pacjentów z innymi chorobami zakaźnymi.

Całość obserwacji Doktorant podsumował następującymi pięcioma wnioskami, z których najważniejsze są, zdaniem recenzenta 2,3,4:

2. Prokalcytonina, transferyna oraz jej izoforma 5-sialoTRF mogą być markerami prognostycznymi przeżycia chorych z COVID-19, a dodatkowo izoforma 5-sialoTRF może być przydatnym wskaźnikiem stopnia nasilenia choroby.
3. Szczepienia przeciwko COVID-19 nie mają wpływu na stężenie białek ostrej fazy, w tym na transferynę i jej izoformy.
4. Choroby przewlekłe mają wpływ na przebieg i rokowanie u osób z COVID-19, a towarzyszą im zmiany stężenia izoform 5-sialo oraz 4-sialo transferryn.

Choć rozprawa doktorska została przygotowana bardzo szczegółowo, to jednak mam uwagi. Odniosłam wrażenie, że lek. Kacper Gan przygotowywał tekst w pośpiechu, o czym świadczą liczne błędy literowe, nieprawidłowości interpunkcji i nieprawidłowy szyk zdań. Oto kilka przykładów:

-Zmiana ta znajduje odzwierciedlenie w całkowitym stężeniu transferyny, które w stanie krytycznym jest mniejsza niż u chorych o umiarkowanym przebiegu choroby.

-dotychczas nie znany koronawirus beta,

-delecja i insercja.

-stopień ciężkości choroby,

-obserwowana jest gorączka,

-chorobą zakaźną wywoływano przez ..

-Gram-dodatnich i Gramujemnych

-Uumiarkowany, C-ciężki, K-krytyczny

-Wykazano że, CRP jest

-Czynnikami predysponujące do zwiększonej

-porfiri skórnej późnej

-Uzyskane wyniki uzyskano w obu pobraniach

-bakteriemia

-wyższy poziom ALT i GGT w dziewiątej dobie

-całkowite stężenie transferyny,

-Zaobserwowałem zmianę stężenie białek

- Zmiana ta znajduje odzwierciedlenie w całkowitym stężeniu transferyny, które w stanie krytycznym jest mniejsza niż u chorych o umiarkowanym przebiegu choroby.

Myślę, że Doktorant planuje przygotowanie publikacji do recenzowanego czasopisma; sugeruję znaczne skrócenie liczby tabel i uwzględnienie tylko najistotniejszych wyników.

Grupa kontrolna składała się z osób w wieku od 21 do 84 lat. Lek Kacper Gan podaje, że były to osoby zdrowe. Zdaniem recenzenta, brakuje informacji o chorobach współistniejących w grupie kontrolnej. Biorąc pod uwagę zakres wieku, do 84 lat, należy przypuszczać, że jednak były w tej grupie choroby wynikające choćby z wieku badanych osób.

Uwagi te nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej lek. Kacpra Gana.

Doktorant posiada dobrą znajomość zagadnień związanych z zakażeniem SARS-CoV-2 i porusza się swobodnie w opracowanym temacie.

Rozprawa lek. Kacpra Gana pt. OCENA STĘŻENIA TRANSFERYNY I JEJ IZOFORM ORAZ BIAŁEK OSTREJ FAZY U CHORYCH NA COVID-19 spełnia wszystkie wymogi formalne i merytoryczne pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska lek. Kacpra Gana spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 , poz. 742, z późn. zm).
Zwracam się z uprzejmą prośbą do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Kacpra Gana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz

prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz
lekarz chorób wewnętrznych
specjalista chorób zakaźnych

3624440