



dr hab. n. med. Jolanta Masiak Prof. UM w Lublinie

II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Recenzja pracy doktorskiej lek. Karoliny Wilczyńskiej

pt. „Ocena przydatności oznaczeń markerów amyloidowych, białka tau i YKL-40 we krwi w różnicowaniu i monitorowaniu przebiegu otępień”.

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Wilczyńskiej dotyczy oceny przydatności oznaczeń markerów amyloidowych, białka tau i YKL-40 we krwi w różnicowaniu i monitorowaniu przebiegu otępień.

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Wilczyńskiej ma formę spójnego tematycznie cyklu dwóch publikacji, obejmujących jedną pracę teoretyczną, opisującą przegląd badań dotyczących przydatności diagnostycznej wybranych osoczowych biomarkerów demencji: amyloidu β -40, amyloidu β -42, tau proteiny i YKL-40 ; praca oryginalna dotyczyła badania oceny przydatności diagnostycznej i w monitorowaniu demencji wybranych osoczowych biomarkerów demencji: tau proteiny i YKL-40.

Sumaryczna punktacja cyklu prac wynosi 8,399 IF oraz 240 MNiSW; w obu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Rozprawa doktorska liczy 80 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji -zawiera wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, kopię pracy przeglądowej, kopię publikacji oryginalnej, streszczenie

w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, uchwałę komisji bioetycznej, informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich, oświadczenia o zgodzie na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej, zestawienie piśmiennictwa cytowanego w rozprawie

Rozprawa pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

We wstępie, Autorka w bardzo logiczny i uporządkowany sposób przedstawiła charakterystykę kliniczną otępień, rolę amyloidu w otępieniach, znaczenie białka tau w otępieniach, a także przegląd dotychczasowych badań w zakresie YKL-40 jako markera zapalnego otępienia oraz biomarkerów otępienia. Autorka uwzględniła aktualne piśmiennictwo tematu.

W kolejnej części rozprawy Doktorantka przedstawiła cele badania (strona 12), które obejmowały: ocenę przydatności oznaczeń w surowicy stężeń wybranych białek związanych z patogenezą otępień jako prostych, niedrogich badań przesiewowych, które mogłyby być zlecane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej pacjentom z grup ryzyka, w celu identyfikowania osób wymagających dalszej specjalistycznej diagnostyki. Cele szczegółowe pracy obejmowały: 1) ocenę przydatności A β 1-40, A β 1-42, t-tau i YKL-40 w diagnostyce występowania otępienia. 2) ocenę przydatności A β 1-40, A β 1-42, t-tau i YKL-40 w różnicowaniu otępienia alzheimerowskiego, naczyniopochodnego i mieszanego, 3) ocenę korelacji stężeń A β 1-40, A β 1-42, t-tau i YKL-40 ze stopniem zaawansowania otępienia, 4) ocenę zmian stężeń A β 1-40, A β 1-42, t-tau i YKL-40 po czterech tygodniach hospitalizacji.

W kolejnej części rozprawy Doktorantka opisała wyczerpująco i szczegółowo materiał, metodykę oraz wyniki badania, które przedstawiła w pracy oryginalnej zawartej w cyklu rozprawy doktorskiej. Omówienie w rozprawie doktorskiej badań wykonanych przez lek. Karolinę Wilczyńską jest poprawne. „Materiał i metody” Doktorantka opisała także satysfakcjonująco w pracy oryginalnej, uzupełniła opisy rycinami i tabelami.

Doktorantka przeprowadziła dwukrotne oznaczenia stężeń badanych biomarkerów we krwi żyłnej w grupach badanych stężenia biomarkerów oznaczano w dwóch próbkach pobieranych w odstępie 4 tygodni, a w grupie kontrolnej w pojedynczych próbkach. Stężenie YKL-40, t-tau, A β 1-42 i A β 1-40 Doktorantka oznaczała metodą immunoenzymatyczną ELISA z zastosowaniem gotowych zestawów laboratoryjnych USCN Life Science (Wuhan, Chiny), użytych zgodnie z zaleceniami producenta, absorbancję mierzyła czytnikiem mikropłytek Infinite M200 PRO Multimode Microplate Reader (Tecan). Wszystkie oznaczenia przeprowadziła w podwójnych próbach.

Uzyskane wyniki zostały klarownie przedstawione. Szczególnie interesujące wydają się być: YKL-40 okazał się czułym i specyficznym markerem rozróżniającym zdrową grupę kontrolną z otępieniem wczesnym (MD).

Analiza ROC wskazuje na wysoką czułość i swoistość YKL-40 w różnicowaniu między otępieniem a kontrolą. YKL-40 jest najbardziej diagnostyczny dla AD i VaD, nieco mniej dla MxD.

Stężenie YKL-40 korelowało ze stężeniami t-tau, A β 1-42/A β 1-40, nasileniem otępienia mierzonym skalą MMSE oraz stężeniem CRP.

Stężenie t-tau korelowało ze stężeniem YKL-40 i punktacją w MMSE.

W porównaniu pomiędzy grupami z MD i MSD diagnostyczny okazał się jedynie YKL-40 wykazując czułość i specyficzność powyżej 76%.

Wiek i płeć badanych nie miały wpływu na stężenia biomarkerów. Stężenia YKL-40 i t-tau były zależne od nasilenia otępienia ocenianego na podstawie wyniku MMSE.

Białko tau wykrywało występowanie AD i MxD z czułością 75% i specyficznością 70%. T-tau okazało się nieprzydatne w diagnostyce VaD. Umiarkowaną przydatność w wykrywaniu wczesnych otępień wykazuje również t-tau.

Analiza ROC nie potwierdziła przydatności markerów amyloidowych w monitorowaniu nasilenia otępienia.

W dyskusji Doktorantka porównała wyniki własnych badań z dotychczasowymi badaniami. Zwróciła uwagę że według definicji idealny biomarker powinien być powiązany z neuropatologią choroby, nie powinien ulegać zmianom pod wpływem leczenia objawowego oraz powinien wykazywać przynajmniej umiarkowaną czułość i wysoką (>85%) specyficzność. Materiał w którym materiał do oznaczany byłby ten marker powinien być łatwy do pozyskania za pomocą prostej i niekosztownej metody i niskiego kosztu oznaczenia, oraz zapewniać powtarzalność uzyskiwanych wyników. Doktorantka podkreśliła w dyskusji, że YKL-40 w surowicy jako biomarker do wykrywania otępienia we wczesnym stadium spełnia wszystkie wspomniane warunki.

Doktorantka syntetycznie sformułowała adekwatne wnioski wynikające z jej badań własnych (strona 29 rozprawy doktorskiej):

- Stężenia YKL-40 korelowały ze stężeniami innych markerów, CRP i punktacją w skali MMSE. Stężenia YKL-40 i t-tau były niezależne od płci i wieku;
- YKL-40 może być przydatny w diagnostyce wszystkich rodzajów otępień, natomiast t-tau - w diagnostyce otępień z komponentą alzheimerowską.
- Nie wykazano przydatności żadnego z biomarkerów w różnicowaniu otępień.
- YKL-40 może być przydatne w wykrywaniu otępień wczesnych i monitorowaniu progresji otępienia.
- T-tau może być przydatne w diagnostyce wczesnego otępienia, szczególnie gdy zastosowanie YKL-40 będzie ograniczone przez współchorobowość.
- Po czterech tygodniach hospitalizacji zaobserwowano istotny statystycznie spadek stężeń A β 1-42 w grupie z AD, mający najprawdopodobniej charakter nieswoisty, wtórny do poprawy ogólnego stanu zdrowia.

Podsumowując, badania podjęte przez lek. lek. Karolinę Wilczyńską są w pełni uzasadnione, zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób prawidłowy metodologicznie, a w sposób bardzo dojrzały Doktorantka przedyskutowała uzyskane wyniki. Doktorantka wykazała także szeroką znajomość literatury z zakresu zagadnień dotyczących tematu pracy. Nieliczne uwagi zostały dokonane z obowiązku recenzowania i nie mają kardynalnego wpływu na całościową ocenę rozprawy.

Reasumując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Karolinę Wilczyńską, zawiera dane o istotnym znaczeniu naukowym i praktycznym, a uzyskane wyniki stanowią znaczący wkład do dotychczasowej wiedzy na temat oceny przydatności oznaczeń markerów amyloidowych, białka tau i YKL-40 we krwi w różnicowaniu i monitorowaniu przebiegu otępień.

Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, Doktorantka odpowiedziała i zrealizowała wszystkie postawione pytania i cele badawcze, wykazała się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych; tym samym rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021r., poz. 478) i spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom promocyjnym na stopień doktora.

W związku z tym, zwracam się z wnioskiem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o **dopuszczenie** lek. Karoliny Wilczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie jej.

Kierownik
II Kliniki Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Jolanta Masiak
dr hab. n. med. Jolanta Masiak
Profesor uczelni