Warszawa, 01.06.2022r.

Dr hab. n. med. Tadeusz Pietras, prof. IPiN

II Klinika Psychiatryczna

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Recenzja pracy doktorskiej 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 traktuje o przydatności oznaczania markerów amyloidowych, białka tau i YKL-40 we krwi w celu różnicowania i monitorowania przebiegu otępień.

Zespoły otępienne charakteryzują się globalnym, trwałym spadkiem sprawności intelektualnej, w wyniku rozlanego, nieodwracalnego uszkodzenia mózgu. Ich typowymi objawami są narastające ograniczenia w zapamiętywaniu i uczeniu się, zdolności rozumowania, liczenia, abstrahowania, pojmowania nowych sytuacji, planowania działań, kompetencji językowej i komunikacyjnej oraz orientacji w czasie, przestrzeni, sytuacji i własnej tożsamości. Dochodzi również do zmiany uczuciowości i motywacji, co skutkuje zmianami osobowości oraz postępującym spadkiem samodzielności. Otępienia mogą być konsekwencją chorób zwyrodnieniowych mózgu, takich jak: choroba Alzheimera, choroba Picka, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, choroba rozsianych ciał Levy'ego; chorób nabytych mózgu, do których należą: otępienia naczyniopochodne, otępienia w przebiegu urazowych uszkodzeń mózgu, otępienia związane z guzami mózgu, zespół Hakima czy choroba Creutzfeldta-Jakoba oraz w innych, potencjalnie odwracalnych chorobach mózgu, związanych z zaburzeniami metabolicznymi, toksycznymi czy związanych z infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi. Najczęstszymi przyczynami otępień, występującymi wśród zespołów otępiennych pierwotnie zwyrodnieniowych są, choroba Alzheimera oraz choroba rozsianych ciał Levy'ego, a wśród tzw. otępień wtórnych, otępienie naczyniopochodne. Przyczynami tych postaci zespołów otępiennych są: złogi amyloidu, splątki białka tau, zmiany naczyniowe, obecność złogów α-synukleiny oraz zmiany zapalne. Fakt, że otępienie globalnie występuje u około 10% osób w wieku powyżej 65 r.ż., jest potwierdzeniem istotności tego problemu, generującego duże koszty ekonomiczne oraz społeczne. Z kolei zazwyczaj postępujący i nieodwracalny przebieg zespołów otępiennych, wiąże się z cierpieniem pacjentów, tracących tożsamość oraz z cierpieniem ich rodzin i opiekunów, którzy są obciążeni fizycznie, poprzez konieczność

opieki nad pacjentem, ale także poznawczo i emocjonalnie, poprzez obserwację regresji intelektualnej i emocjonalnej bliskich osób. Wobec tego zasadnym jest poszukiwanie coraz nowszych metod leczniczych, ale także udoskonalanie diagnostyki i metod przesiewowych, pozwalających na rozpoznanie procesu otępiennego na jego wczesnym etapie, co może przyczynić się do wydłużenia czasu życia pacjentów w zadowalającej kondycji psychofizycznej oraz poprawy jakości życia ich i ich rodzin. Podjęty przez Doktorantkę temat oceny przydatności Aβ1-40, Aβ1-42, t-tau i YKL-40 w diagnostyce, różnicowaniu oraz ocenie zaawansowania otępień alzheimerowskiego, naczyniopochodnego i mieszanego, których ocena stężenia mogłaby posłużyć, jako metoda przesiewowa w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej do identyfikacji osób, wymagających dalszej diagnostyki w kierunku otępień, jest wobec tego interesujący i ważny z klinicznego punktu widzenia.

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Wilczyńskiej ma formę cyklu dwóch publikacji, obejmujących jedną pracę teoretyczną - opisującą przegląd badań klinicznych dotyczących wybranych stężeń biomarkerów (Aβ40, Aβ42, t-tau i YKL-40) oraz ich kombinacji w surowicy pacjentów z otępieniem i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz pracę oryginalną - traktującą o biomarkerach amyloidu w surowicy, białku Tau i YKL-40 w diagnostyce, różnicowaniu i monitorowaniu otępień.

Sumaryczna punktacja cyklu prac wynosi 8,399 IF oraz 240 MNiSW; w obydwu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Rozprawa doktorska liczy 80 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji - zawiera spis treści, wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, zestawienie publikacji Doktorantki, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, kopie prac przeglądowej i oryginalnej, streszczenia w języku polskim i angielskim, uchwałę komisji bioetycznej, informacje o charakterze udziału współautorów w publikacjach wraz z szacunkowym określeniem procentowego wkładu każdego z nich, oświadczenia o zgodzie na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej oraz piśmiennictwo.

Rozprawa napisana jest jasno i zwięźle, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń, a proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są odpowiednio zachowane.

We wstępie Autorka przedstawiła definicję i charakterystykę kliniczną otępień, rolę amyloidu beta i białka tau w patogenezie tych schorzeń, YKL-40 jako markera zapalnego otępień. Omówiła Ona również wybrane markery otępień uznane za diagnostyczne lub mogące kandydować do tej roli białka. Należy zwrócić uwagę na bogaty przegląd aktualnej literatury dotyczącej tych zagadnień, którym posłużyła się Autorka, zarówno w rozprawie doktorskiej, jak i w publikacjach.

W kolejnej części rozprawy Doktorantka przedstawiła cele prac, które obejmowały: określenie w publikacji poglądowej roli oceny biomarkerów otępień oraz korzyści klinicznych i zdrowotnych, wynikających z wczesnych badań przesiewowych, a w pracy oryginalnej:

1. Ocenę przydatności Aβ1-40, Aβ1-42, t-tau i YKL-40 w diagnostyce występowania otępienia.
2. Ocenę przydatności Aβ1-40, Aβ1-42, t-tau i YKL-40 w różnicowaniu otępienia alzheimerowskiego, naczyniopochodnego i mieszanego.
3. Ocenę korelacji stężeń Aβ1-40, Aβ1-42, t-tau i YKL-40 ze stopniem zaawansowania otępienia.
4. Ocenę zmian stężeń Aβ1-40, Aβ1-42, t-tau i YKL-40 po czterech tygodniach hospitalizacji.

Następny rozdział został poświęcony materiałom, metodyce i opracowaniu statystycznemu zebranych danych. Badaniem objęto 60 pacjentów z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniopochodnym oraz postacią mieszaną otępienia bez współistniejących chorób autoimmunologicznych, zapalnych i nowotworowych. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników powyżej 60 r.ż. Kwalifikacja oraz diagnostyka różnicowa pacjentów z różnymi rodzajami otępienia, zostały wykonane przy pomocy uznanych metod psychometrycznych oraz badań laboratoryjnych i obrazowych. Grupę badanych z otępieniem podzielono na dwie grupy: grupę pacjentów z otępieniem łagodnym oraz grupę z otępieniem umiarkowanym do ciężkiego. Następnie we wszystkich grupach dokonano dwukrotnego pobrania krwi, do oznaczenie biomarkerów w odstępie 4 tygodni. W grupie kontrolnej dokonano jednego pobrania krwi.

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła uzyskane wyniki. Pokazały one, że stężenie YKL-40 korelowało ze stężeniami t-tau, Aβ1-42/Aβ1-40, nasileniem otępienia mierzonym skalą MMSE oraz stężeniem CRP, z kolei stężenie t-tau korelowało ze stężeniem YKL-40 i punktacją w MMSE, a stężenia YKL-40 u pacjentów ze wszystkimi podtypami otępienia, były istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej, wobec tego może ono być przydatne w diagnostyce otępień. Białko tau wykrywało występowanie AD i MxD z czułością 75% i specyficznością 70%, wykazywało ono również umiarkowaną przydatność w wykrywaniu wczesnych otępień. Nie wykazano przydatności żadnego z biomarkerów w różnicowaniu otępień.

Rozdział 7. to dyskusja wyników w kontekście dostępnych danych literaturowych. Dyskusja ta jest poprawna i ciekawa, właściwie określająca znaczenie kliniczne podjętych badań.

Nie mam uwag krytycznych. Życzyłbym sobie, żeby wszystkie doktoraty reprezentowały tak wysoki poziom.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. Karoliny Wilczyńskiej, na którą składają się dwie publikacje, które zostały opublikowane w międzynarodowych i renomowanych czasopismach, zawiera dane o istotnym znaczeniu naukowym i praktycznym, a uzyskane wyniki stanowią znaczący wkład do dotychczasowej wiedzy na temat roli oceny biomarkerów w diagnostyce, różnicowaniu i predykcji 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 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.) 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.

Tadeusz Pietras

Kierownik
II Kliniki Psychiatrycznej
dr hab. n. med. Tadeusz Pietras