Dr hab. n. med. Ewa Wysocka
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Wydział Lekarski I
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 9 sierpnia 2017 roku

Recenzja
rozprawy przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych
przez mgr Pawła Muszyńskiego
pt. Znaczenie białka YKL-40 w patogenezie choroby Alzheimera

Promotor: prof. dr hab. n. med. Barbara Mroczko
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Lekarski

Podstawę rozprawy doktorskiej mgr Pawła Muszyńskiego, zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 28 czerwca 2017 r., stanowią dwie publikacje przyjęte do druku o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 7.673 i punktacji MNiSW = 65, wg przedstawionych danych z Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 14.06.2017 r., w których Doktorant jest pierwszym autorem:

1. Praca poglądowa: Muszyński P, Groblewska M, Kulczyńska-Przybik A, Kułakowska A, Mroczko B. YKL-40 as a potential biomarker and a possible target in therapeutic strategies of Alzheimer's disease. Current Neuropharmacology, 2017; IF 3.753 i MNiSW 35 pkt.
2. Praca oryginalna: Muszyński P, Kulczyńska-Przybik A, Borawska R, Litman-Zawadzka A, Słowik A, Klimkowicz-Mrowiec A, Pera J, Dziedzic T, Mroczko B. The relationship between markers of inflammation and degeneration in the central nervous system and the blood-brain barrier impairment in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 2017; IF 3.920 i MNiSW 30 pkt.

W czasie przygotowywania recenzji, prace zostały opublikowane z następującymi danymi bibliometrycznymi:

Ad.1. Current Neuropharmacology, 2017, 15 (6), 906-917; IF=3.365 i MNiSW=35 pkt .
Ad.2. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 59 (3), 903-912; IF=3.731 i MNiSW=30 pkt.

Przedstawiona do oceny praca doktorska liczy 85 stron, składa się z kilku części: spisu treści, wykazu skrótów, wykazu publikacji stanowiących rozprawę doktorską i ogólnego zestawienia bibliometrycznego Autora, rozprawy doktorskiej o typowym układzie dla prac w formie cyklu publikacji, potwierdzenia przyjęcia pracy poglądowej do publikacji i maszynopisu pracy poglądowej,

potwierdzenia przyjęcia pracy oryginalnej do publikacji i maszynopisu pracy oryginalnej, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykazu piśmiennictwa.

Informacje o udziale współautorów w powstaniu publikacji zostały przedstawione w maszynopisach artykułów według wymogów poszczególnych czasopism. Recenzent przyjmuje, że procentowy udział doktoranta w ww. pracach naukowych według oświadczenia współautorów (*Uchwała nr 30/2014 Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 27 marca 2014 r.*) jest znany Wysokiej Radzie, a Uchwała Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 28 czerwca 2017 r. gwarantuje spełnienie wymogu formalnego.

Dorobek publikacyjny Kandydata, nie włączony do rozprawy doktorskiej, obejmuje 3 pozycje o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = 9.894 i punktacji MNiSW = 100 oraz 8 polskich streszczeń zjazdowych i 8 zagranicznych streszczeń zjazdowych, wg przedstawionych danych z Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 14.06.2017 r.

Rozprawa doktorska dotyczy patobiochemii choroby Alzheimera, która ze względu na wydłużanie czasu życia człowieka, stanowi coraz większy problem wśród chorób cywilizacyjnych. Z danych szacunkowych Światowej Organizacji Zdrowia wynika, że w 2020 roku ogólna liczba ludzi w wieku powyżej 60 lat osiągnie 1 miliard, w tym przeszło 700 milionów w krajach najbogatszych tj. około 30% całej populacji. Zaobserwowano, że po 65 roku życia częstość występowania otępienia w chorobie Alzheimera podwaja się co 4,5 roku. Opublikowane wyniki badań biochemicznych, immunologicznych i genetycznych, nadal nie dostarczają kategorycznych patomechanizmów i biomarkerów tej choroby. Najlepiej poznanymi markerami procesu neurodegeneracyjnego w chorobie Alzheimera, które można oznaczać w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi, są β-amyloid, białko tau i fosforylowane białko tau. Współczesna medycyna stoi przed istotnym wyzwaniem kliniczno-laboratoryjnym dla wcześniejszych rozpoznań i działań terapeutycznych w chorobie Alzheimera.

Kandydat umiejętnie przedstawił aspekty epidemiologiczne, kliniczne i laboratoryjne chorób neurodegeneracyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Alzheimera, krytycznie odnosząc się do możliwości diagnostycznych. Mgr Paweł Muszyński syntetycznie i komunikatywnie przedstawił poglądy dotyczące patogenezy i dotychczasowy udział medycyny laboratoryjnej w tym schorzeniu. Szczegółowe omówienie tego zagadnienia stanowi praca poglądowa pt. „YKL-40 as a potential biomarker and a possible target in therapeutic strategies of Alzheimer's disease.", wchodząca w skład rozprawy doktorskiej. Metodologia zastosowana w pracy jest właściwa. Imponuje wnikliwa analiza wyników dotychczasowych badań dotyczących procesu zapalnego i neurodegeneracyjnego, sugerująca możliwość odwracania skutków neurodegeneracji dzięki nowoczesnemu leczeniu przeciwzapalnemu. Doktorant wykazał potrzebę badań nad rolą neurozapalenia i poszukiwania jego biomarkerów, które prezentują potencjalne znaczenie w procesie diagnostycznym i leczeniu choroby Alzheimera.

Celem podjętych badań była analiza stężeń białka YKL-40 w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) trzech grup pacjentów: z rozpoznaną chorobą Alzheimera, z łagodnymi zaburzeniami

poznawczymi i u osób bez zaburzeń funkcji poznawczych, w odniesieniu do wyników stężeń markerów neurodegeneracji oraz wyników oceny odpowiedzi immunologicznej i funkcji bariery krew-mózg(płyn mózgowo-rdzeniowy, PMR) w badanych grupach. Szczegółowe przedstawienie celu pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji oraz wniosków, stanowi praca oryginalna pt. „The relationship between markers of inflammation and degeneration in the central nervous system and the blood-brain barrier impairment in Alzheimer's disease", wchodząca w skład rozprawy doktorskiej.

Badaniami objęto 86 osób: 45 pacjentów z chorobą Alzheimera, 18 chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych i 23 osoby bez takich zaburzeń. Metodologia zastosowana w pracy oryginalnej jest poprawna. Dobór metod analitycznych w pracy eksperymentalnej był właściwy.

Oceniono stężenia markerów funkcji bariery krew-mózg(PMR): albumin i immunoglobulin w surowicy i PMR, markerów neurodegeneracji: stężenia różnych form amyloidu beta i białka tau w PMR oraz stężenia potencjalnych biomarkerów: neurozapalenia – białka YKL-40 i neurodegeneracji – białka VILIP-1. W przyjętej do druku pracy, dla metod oceniających stężenia proponowanych biomarkerów (YKL-40 i VILIP-1), nie zamieszczono współczynników zmienności, wewnątrzseryjnej i międzyseryjnej, co dodatkowo charakteryzowałoby wartość uzyskanych wyników.

Metodyka badania w analizowanej pracy oryginalnej zawiera m.in. podstawowe informacje o stosowanych klinicznych skalach oceny pacjentów i sposobie stawiania rozpoznania choroby Alzheimera, łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych i braku takich zaburzeń, np. Algorytm Erlangen, wraz ze stosownymi odnośnikami literaturowymi. Wyniki poszczególnych składowych algorytmu zostały przedstawione w tabeli, z pominięciem oceny końcowej. Natomiast wszystkie te dane zostały poddane analizie statystycznej i zaprezentowano je w pracy, np. korelacja pomiędzy YKL-40 i „Erlangen Score" . Umieszczenie w rozprawie doktorskiej zwięzłych zasad stosowania algorytmu i jego końcowego mierzalnego efektu, umocniłoby kliniczne znaczenie uzyskanych wyników.

Wnioski rozprawy doktorskiej zostały poprawnie sformułowane i odpowiadają postawionym celom. Uzyskane wyniki pokazują najwyższe stężenia białka YKL-40 (parametr neurozapalenia) w PMR pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, istotnie różniące się od stężeń w grupie kontrolnej. Przy okazji warto podkreślić zaobserwowanie najwyższego stężenia białka VILIP-1 (parametr neurodegeneracji) w PMR pacjentów z chorobą Alzheimera. Układ stężeń tych parametrów w PMR oraz ich korelacje z markerami odpowiedzi zapalnej i funkcji bariery krew-PMR oraz wynikami badania przy użyciu algorytmu Erlangen, potwierdzają sugerowany przez Doktoranta biochemiczny scenariusz rozwoju choroby Alzheimera i znaczenie markerów neurozapalenia w trudnym procesie diagnostyki różnicowej okresu poprzedzającego pełnoobjawową chorobę.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, na którą składają się 2 publikacje przyjęte do druku, w tym 1 praca poglądowa i 1 artykuł oryginalny, dokumentuje znaczenie medycyny laboratoryjnej w praktyce klinicznej i wpisuje się w nurt poszukiwań biomarkerów chorób cywilizacyjnych. Doktorant wykazał się znajomością zagadnień diagnostyki laboratoryjnej w chorobie

Alzheimera oraz umiejętnością posługiwania się nowoczesnym warsztatem badawczym. Zrealizował założone cele, a uzyskane wyniki wzbogacają dotychczasową wiedzę i wzmacniają pozycję diagnostyki laboratoryjnej w chorobach neurodegeneracyjnych. Sformułowane przez Kandydata wnioski stanowią ważne przesłanie kliniczno-laboratoryjne dla diagnostyki i leczenia łagodnych zaburzeń poznawczych i choroby Alzheimera.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej, stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. z 2016 r. poz. 882)*. Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, o dopuszczenie mgr Pawła Muszyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej
Ewa Wysocka
dr hab. n. med. Ewa Wysocka