Dr hab. med. Piotr Rozentryt
III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii,
Śląskie Centrum Chorób Serca,
Zabrze 41-800,
Ul. Curie – Skłodowskiej 9

Zabrze 15.5.2016 r.

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Katarzyny Ptaszyńskiej - Kopczyńskiej pt.:
"Regulacja odpowiedzi zapalnej u pacjentów z niewydolnością serca w zależności od stanu klinicznego z uwzględnieniem leczenia resynchronizującego"

Promotor pracy: prof. dr hab. med. Karol Kamiński

Przedstawiona do recenzji praca liczy 71 stron i jest podsumowaniem wyników 2 prac oryginalnych opublikowanych przez Autorkę w czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

- Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska, Anna Szpakowicz, Marta Marcinkiewicz - Siemion, Anna Lisowska, Ewa Waszkiewicz, Marcin Witkowski, Piotr Jakim, Bogdan Galar, Włodzimierz J. Musiał, Karol A. Kamiński. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. Archives of Medical Science, 2016; DOI: 1O.5114/aoms.2016.58635

  IF - 2.030, MNiSW - 25
- Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska, Marta Marcinkiewicz-Siemion, Anna Lisowska, Ewa Waszkiewicz, Marcin Witkowski, Małgorzata Jasiewicz, Paula Mikłasz, Piotr Jakim, Bogdan Galar, Włodzimierz J. Musiał, Karol A. Kamiński. Alterations of soluble TWEAK and CD 163 concentrations in patients with chronic heart failure. Cytokine 2016;80:7-12.

  IF-2.664, MNiSW - 25

oraz pracy przeglądowej przyjętej do druku w piśmiennictwie polskim:

- Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska, Karol A. Kamiński, Włodzimierz J. Musiał. Cytokiny jako mediatory stanu zapalnego w niewydolności serca. International Review of Allergology and Clinical Immunology in Family Medicine 2016.

  MNiSW-6.

Kompozycja pracy

Praca ma charakter nieklasyczny i stanowi podsumowanie zainteresowań i osiągnieć Autorki udokumentowanych w opublikowanych pracach.

Na pracę składają się następujące elementy:

- strona tytułowa, strona poświęcona źródłom finansowym badań oraz podziękowania (str. 1-4),
- spis treści pracy (str. 5),
- rozdział 1 zawierający wykaz prac stanowiących rozprawę doktorską i wykaz dorobku naukowego Doktorantki (str. 6-7),
- rozdział 2, w którym umieszczono wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń (str. 8-9),
- rozdział 3 stanowiący wstęp, z podrozdziałami dotyczącymi poruszanych w pracy zagadnień (str. 10-14),
- rozdział 4, w którym zawarte są cele pracy, opisany materiał badawczy i stosowane metody, przedstawione zostały metody statystyczne, następnie wyniki oraz wnioski (str. 15-22),
- rozdział 5 zawierający in extenso 3 publikacje włączone do przewodu doktorskiego (str. 23-56),
- rozdział 6 stanowiący streszczenie w języku polskim (str. 57-58),
- rozdział 7 zawierający streszczenie w języku angielskim (str. 59-60),
- rozdział, który zawiera spis piśmiennictwa (str. 61-68),
- oświadczenia współautorów prac włączonych do przewodu doktorskiego potwierdzający ich indywidualny udział. Udział doktorantki w tych pracach wynosi od 50-70% (str. 69-71).

Pomimo nieklasycznego układu, dysertację czyta się dobrze, praca ma jasno zarysowany wątek wiodący, a odnalezienie potrzebnych w danym momencie informacji nie nastręcza trudności.

Tematyka badań

Praca podejmuje zagadnienie aktywacji zapalnej w przebiegu niewydolności serca. Istotność procesu zapalnego w progresji patologicznej przebudowy układu krążenia, w tym szczególnie serca znana jest od dawna, jednakże szczegółowe mechanizmy wiążące poszczególne komponenty odpowiedzi zapalnej z odpowiedzią tkankową bądź kliniczną pozostają dalekie od pełnego wyjaśnienia. Poza układem krążenia proces zapalny odgrywa także ważną rolę w generowaniu katabolizmu i tą drogą przyczynia się do postępu objawów niewydolności serca, utraty sprawności czynnościowej narządów, zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Patofizjologia tych procesów jest również słabo poznana.

Testowane dotąd leczenie anty-cytokinowe nie przyniosło spodziewanych wyników, co jak się przyjmuje, jest w znacznie większej mierze konsekwencją zbyt słabego poznania złożonych mechanizmów regulujących zapalenie w niewydolności serca, niż niesłuszności samej koncepcji takiego leczenia.

Z tych powodów badanie procesów zapalenia w niewydolności serca, w tym modyfikacji różnych jego komponentów przez uznane terapie niewydolności serca, jest

problemem skupiającym uwagę wielu badaczy.

Podjęcie przez Autorkę badań w tym zakresie jest jak najbardziej uzasadnione i celowe. Szczególnie docenić należy badanie przez Doktorantkę nieklasycznego przekaźnictwa dokomórkowego sygnału interleukiny 6, drogą tak zwanego trans-signalingu oraz badanie rzadko analizowanych w niewydolności serca: cytokiny TWAEK, białka CD 163 i rozpuszczalnej formy gp130. Podjęcie badań tych cząsteczek skłoniło Doktorantkę do włączenia dla porównań także osób bez niewydolności serca, porównywalnych pod względem chorób towarzyszących oraz grupy osób zdrowych, co uważam za istotny walor tej pracy.

Wykonane przez Doktorantkę prace dokumentujące zachowanie się interleukiny 6, jej rozpuszczalnego receptora oraz rozpuszczalnej formy glikoproteiny sgp130 u chorych poddanych terapii resynchronizującej, w grupach pacjentów z pozytywną i negatywną odpowiedzią na taką terapię należą, zgodnie z moją wiedzą do pionierskich i wartych odnotowania.

Założenia i cele pracy

Założenia i cele pracy są sformułowane w klarowny sposób i obejmują zarówno udokumentowanie charakterystyki klinicznej, czynnościowej i biochemicznej pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu do chorych odpowiednio dobranych pod względem chorobowości towarzyszącej, ocenę wpływu terapii resynchronizującej na stan kliniczny i biochemiczny chorych oraz analizę związków pomiędzy stężeniami wybranych parametrów zapalenia a charakterystyką kliniczną pacjentów.

Osobnym celem uczyniła Doktorantka badania zachowania się układu sygnałowego interleukiny 6 u pacjentów z niewydolnością serca poddanych terapii resynchronizującej, biorąc przy tym pod uwagę zmiany zachodzące u pacjentów z pozytywną odpowiedzią kliniczną na to leczenie oraz chorych bez takiej odpowiedzi.

Grupa badana

Do pracy włączono w sumie 150 osób. Spośród nich 88 pacjentów z niewydolnością serca, 35 chorych bez niewydolności serca, ale porównywalnych pod względem chorób towarzyszących oraz referencyjną grupę 27 osób zdrowych. Wśród pacjentów z niewydolnością serca 45 było poddanych terapii resynchronizującej, z dobrą odpowiedzią kliniczną u 30 osób i jej brakiem u 15 pacjentów.

Stosowane metody badawcze

W swoich badaniach Doktorantka wykorzystała nowoczesne testy czynnościowe służące wszechstronnej ocenie zaawansowania klinicznego i laboratoryjnego niewydolności serca. Na szczególną uwagę zasługuje wykorzystanie poszerzonego zestawu wyników analizy spiroergometrycznej, w tym analizy wentylacji, których związek z procesami zapalanymi był podnoszony we wcześniejszych badaniach, nadal pozostaje niejasny.

W badaniach parametrów zapalnych Doktorantka wykorzystała komercyjnie dostępne zestawy testów opartych o technologię ELISA, każdorazowo precyzyjnie opisując stosowany

zestaw diagnostyczny.

Opracowanie statystyczne

Statystyka zastosowana w pracy nie budzi zastrzeżeń. Autorka właściwie testuje charakter rozkładów badanych zmiennych, opisuje badane grupy z wykorzystaniem właściwych miar statystycznych. Dokonywane przez Autorkę porównania grup są zasadne, a testy użyte w tych analizach każdorazowo poprawnie dobrane. Doktorantka bada także relacje pomiędzy różnymi zmiennymi. Wykorzystane tutaj techniki statystyczne nie budzą wątpliwości.

Interpretacja wyników

Interpretacja danych zgromadzonych w 2 pracach oryginalnych jest właściwa, Doktorantka logicznie analizuje zgromadzone dane, wnioski znajdują pokrycie w zgromadzonych wynikach.

Bibliografia

Bibliografia składa się 66 pozycji, z których 37 pochodzi z ostatnich 10 lat. Wśród nich są także prace najnowsze co dowodzi, że Doktorantka dokonała skrupulatnej analizy bibliograficznej interesującej Ją tematyki. Dobór cytowanych prac nie budzi zastrzeżeń, Autorka zidentyfikowała i przywołuje najistotniejsze prace dotyczące poruszanych zagadnień. Bibliografia skonstruowana jest zgodnie z uznanymi zasadami.

Dorobek Doktorantki

Odnotować należy znaczący dorobek Doktorantki, na który składają się: 11 pełnych publikacji (nie podano udziału prac oryginalnych) oraz 31 streszczeń zjazdowych, o łącznej punktacji MNiSW = 177 i IF = 11,644.

Ograniczenia i niedostatki

Pomimo niewątpliwych walorów merytorycznych i istotnego wkładu poznawczego w podejmowanym obszarze dociekań, prezentowana praca nie jest wolna od ograniczeń i słabości.

Do najistotniejszej zaliczyłbym niewielką liczebność badanej populacji. Szczególnie w podgrupach o różnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą ta liczebność budzi niepokój ze względu na ryzyko przypadkowości dokonanych obserwacji, nawet w przypadku istotności statystycznej. Jej źródłem może być naturalna duża zmienność stężeń parametrów zapalnych.

Na wykresie 1 (str. 16) błędnie wskazano liczebność pacjentów z niewydolnością serca leczonych wyłącznie farmakologicznie (33 zamiast 43). Błąd ten ma chyba charakter „literówki", nie powinien się jednak przytrafić w pracy doktorskiej.

Praca napisana jest klarownym językiem, jednakże w kilku przypadkach Doktorantka używa slangu niezgodnego z prawidłową nomenklaturą fizjologią (np. rzut serca zamiast pojemność minutowa).

Nie wszystkie skróty użyte w tekście pracy są wyjaśnione w poświęconej temu sekcji (FGF, TRAIL i inne). Użycie przecinków w całym tekście, generalnie zbyt rzadkie, pozostaje

czasami w niezgodzie z regułami języka polskiego.

Wnioski są w pewnej części powieleniem wyników i nieco zabrakło mi szerszej, bardziej śmiałej próby interpretacji obserwowanych zjawisk. Na przykład próby choćby podania hipotezy tłumaczącej relacje pomiędzy stężeniami TWEAK, a parametrami wentylacyjnymi. Z drugiej strony, to konserwatywne podejście świadczyć może o dyscyplinie badawczej Doktorantki, co warte jest odnotowania.

Powyższe uwagi krytyczne nie umniejszają wartości całości przedstawionej pracy, która przekonująco dokumentuje umiejętność Doktorantki trafnego formułowania problemu badawczego, właściwego doboru metod ich analizy, logicznego wyciągania wniosków z uzyskanych wyników oraz klarownego ich przedstawienia.

Podsumowując wszystkie części rozprawy doktorskiej lek. Med. Katarzyny Ptaszyńskiej - Kopczyńskiej stwierdzam, że praca została właściwie zaplanowana i przeprowadzona pod względem metodycznym. Autorka właściwie zinterpretowała i przedstawiła uzyskane wyniki.

Recenzowana rozprawa spełnia wymogi ustawowe określone dla prac doktorskich i stanowi wartościową pozycję w obszarze dociekań klinicznych nad udziałem odpowiedzi zapalnej w patofizjologii niewydolności serca.

Mając powyższe na uwadze, przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Ptaszyńskiej - Kopczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Piotr Rozentryt