



50 lat

**Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk**

Zastępca Dyrektora ds. Naukowych

Prof. dr hab. Andrzej Ziemba

Tel: (48 22) 668-52-50, 48 606-192-100

Fax: (48 22) 668-55-32

e-mail: ziemba@imdik.pan.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Tomasza Konończuka
pt. „Rola sfingolipidów w patogenezie ostrego zapalenia trzustki”**

Przedmiot rozprawy i jego znaczenie naukowe

Niekwestionowany jest kluczowy wkład Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w światowe piśmiennictwo dotyczące roli ceramidów i sfingomielinowego szlaku transdukcji sygnałów w rozwoju insulinooporności. Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest kontynuacją tego tematu i dotyczy roli sfingolipidów w patogenezie ostrego zapalenia trzustki. Wybór tematu godny pochwały. Zapalenie trzustki jest bowiem chorobą stosunkowo powszechną o niewyjaśnionych biochemicznych przyczynach i wysokiej śmiertelności obejmującej 10-30% przypadków. Zatem wszelkie badania opisujące zmiany związane z biochemicznymi zmianami leżącymi u podstaw zapalenia trzustki przybliżają do opracowania metod terapeutycznych tego schorzenia.

Podstawą podjętego celu badawczego była analiza piśmiennictwa i wykazanie roli sfingolipidów w patomechanizmie chorób układu pokarmowego w tym chorób wątroby, nowotworów okrężnicy, niealkoholowej choroby tłuszczowej wątroby. Główny mediator transdukcji sygnału w tym szlaku – ceramid bierze udział w procesach proliferacji i różnicowania komórek, ich apoptozie czy wywoływaniu stanu zapalnego. Autor rozprawy zadał zatem trafne i nie dostrzeżone do tej pory pytanie: jaka jest rola szlaku sfingolipidowego w zmianach

zachodzących podczas ostrego zapalenia trzustki. Postawienie tego problemu jest zatem jak najbardziej uzasadnione tym bardziej, że dostępne piśmiennictwo światowe nie daje odpowiedzi na to pytanie. Zatem już w samym założeniu praca stawia problem nieznany, niezwykle istotny z punktu widzenia zarówno nauk badań podstawowych jak i ewentualnie w odległej perspektywie praktycznego zastosowania.

Charakterystyka i ocena strony formalnej pracy.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowią trzy prace opublikowane w znaczących czasopismach zagranicznych o międzynarodowym zasięgu i posiadających istotny współczynnik wpływu (IF). Są to - Int J Mol Sci (IF= 3,687), i Pancreas (IF=2,958). Doktorant włączył do rozprawy również jedną pracę o charakterze przeglądowym, która obecnie znajduje się w druku w Medycynie Rodzinnej. Sumaryczny współczynnik wpływu składających się na dysertację wynosi IF= 6,645 (67 punktów MNiSW).

Manuskrypt rozprawy zawiera niezbędne oświadczenia współautorów prac stwierdzające wiodący udział Doktoranta w ich powstaniu.

Podkreślić należy, że nie są jedyne prace Doktoranta. Jego cały dotychczasowy dorobek zamyka pięcioma pracami o łącznym IF= 8,7 (96 punktów MNiSW), co z dużą nawiązką wypełnia ustawowe wymagania stawiane osobom ubiegającym się o tytuł doktora.

Na tekst rozprawy składają się trzy części. Pierwsza część jest omówieniem publikacji zamieszczonej w Int J Mol.Sci i jej celem było opisanie aktywności sfingomielinowego szlaku transdukcji sygnałów w osoczu u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki. Praca ta wykonana zastała na materiale pobranym od ludzi. W drugiej części Doktorant omawia wyniki pracy zamieszczonej w Pancreas, a jej celem było określenie zmian stężenia związków sfingomielinowego szlaku transmisji

sygnałów w przebiegu ostrego zapalenia trzustki wywołanym iniekcją ceruleiny u szczurów. Trzecia część rozprawy dotyczy epidemiologii i etiologii ostrego zapalenia trzustki i stanowi cenne uzupełnienie wstępu do rozprawy.

Opisany wyżej układ pracy sprawia, że poruszanie się po rozprawie jest nieco utrudnione. Jednak Autor jest całkowicie usprawiedliwiony, ponieważ jak rozumiem w Jego zamyśle leżało oddzielenie wyników uzyskanych u ludzi i z badań na zwierzętach.

Uzyskane wyniki i wnioski.

Autor rozprawy przedstawił wnioski szczegółowe, w których opisuje uzyskane wyniki, a także wysnuwa trzy wnioski ogólne. Tym samym umknął sprytnie krytyki tych, którzy przedstawiają wyniki jako wnioski. Chwali mu się to wielce pomimo, że dostrzegłem pewną niewielką niekonsekwencję – otóż wniosek szczegółowy nr 1 jest tożsamy z jego skróconą wersją pierwszego wniosku ogólnego. W stosunku do pozostałych wniosków ten nieistotny i całkowicie usprawiedliwiony dysonans nie zachodzi.

Podstawowym odkryciem Doktoranta opisanym po raz pierwszy w piśmiennictwie światowym jest stwierdzenie, że aktywność sfingomielinowego szlaku transdukcji sygnałów i zawartości ceramidu w osoczu ulega zmianie w przebiegu Ostrego Zapalenia Trzustki i zależy od stopnia rozwoju choroby. Opisany przez Autora przebieg zmian stężenia zawartości ceramidu jest niezwykle interesujący – w łagodnym i umiarkowanym przebiegu choroby stężenie tego związku występuje istotnie obniżone, zaś w ciężkiej postaci stężenie wzrasta powracając po kilku dniach do normy, niezależnie od stopnia ciężkości choroby. Jak słusznie zauważa Autor rozprawy wskazuje na hamowanie *de novo*

syntezy ceramidu w łagodnych i umiarkowanych postaciach choroby, co nie ma miejsca w ciężkich przypadkach.

Dalece ważniejsze wydaje się inne oryginalne odkrycie Doktoranta, które dotyczy zmian sfingolipidowego przekazywania sygnałów w Ostym Zapaleniu Trzustki. Dotyczy ono opisu zmian stężenia poszczególnych metabolitów sfingozyny i sfingozyno -1- fosfatazy (S1P) na szlaku transdukcji. Po raz pierwszy opisano bowiem istotne podwyższenie S1P w Ostym Zapaleniu Trzustki o łagodnym i umiarkowanym natomiast w ciężkim przebiegu ulega ono redukcji w pierwszych dobach choroby. Niezwykle interesujące jest również zjawisko powrotu badanych wskaźników w siódmej dobie niezależnie od stopnia ciężkości choroby. Również zmianom takim ulega stężenie sfingozyny i sfingaminy. Zmiany stężenia tych związków również podlegają rytmowi w czasie w zależności o stopnia ciężkości choroby. Te fluktuacje zmian zależne od czasu i stopnia zaawansowania choroby muszą mieć jakieś znaczenie biologiczne. Być może tu tkwi poszukiwane ich znaczenie terapeutyczne. Zatem muszę stwierdzić, że Doktorant swoimi wynikami otworzył kolejne drzwi w do poszukiwania prawdy. Spekulacji może być wiele, materia jest bowiem skomplikowana..

Zmiany w szlaku sfingomielinowym, które zostały opisane przez doktoranta stwierdzone zostały zarówno w miększu trzustki jak i w osoczu.

Uważam opisane przez Autora zmiany występujące w sfingomielinowym szlaku transdukcji sygnałów za doniosłe odkrycie naukowe o trudnym do przewidzenia znaczeniu i ewentualnych skutkach terapeutycznych. jednak już na tym etapie praca odnosi swój sukces praktyczny, który doktorant

zawarł we wniosku trzecim: już teraz związki sfingolipidowe mogą służyć jako markery Ostrego zapalenia Trzustki.

Uwagi krytyczne

Moje uwagi krytyczne są nieliczne i dotyczą:

1. Spis skrótów nie zawiera wszystkich skrótów stosowanych przez autora.
2. W pracy zabrakło wspólnej dyskusji dotyczącej prac wchodzących w skład rozprawy. Wprawdzie znajdują się one w załączonych publikacjach, ale wspólna dyskusja, nawet krótka ułatwiła by czytelnikowi poruszanie się po całej dysertacji. Załączona praca przeglądowa roli tej nie spełnia traktuje bowiem głównie o przyczynach OZT
3. Ta uwaga jest bardziej podyktowana zainteresowaniem niż krytyką. Doktorant zamieścił odbitkę z International Journal of Molecular Sciences, w której znalazł się dość nietypowy układ rozdziałów, otóż po wynikach znajduje się dyskusja, a dopiero potem opis materiałów i metod. Jest to kolejność zdumiewająca, ale też może wynikać z mojej niewiedzy tego czasopisma.

Podsumowanie

Podstawą przedstawionej pracy doktorskiej są publikacje zamieszczone w czołowych czasopismach naukowych charakteryzujących się znaczącym współczynnikiem wpływu (IF). Tym samym zostały już osądzone pozytywnie, znalazły należne im miejsce w piśmiennictwie światowym, a rola polskiego recenzenta sprowadza się na ogół do oceny formalnej przedstawionej pracy. Stwierdzam zatem, że praca ma rangę międzynarodową i stanowi istotny wkład do wiedzy o roli

sfigomielinowego szlaku indukcji sygnałów oraz jest cennym uzupełnieniem wiedzy o znaczeniu klinicznym.

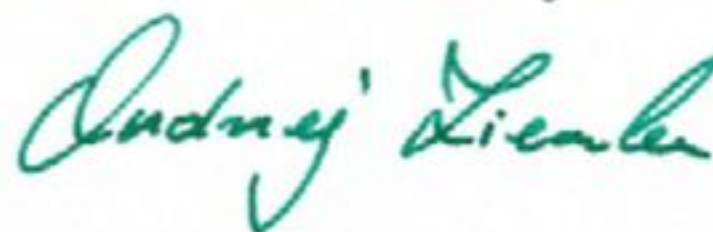
Nieliczne uwagi krytyczne nie mają najmniejszego znaczenia dla ogólnej celującej oceny przedstawionej rozprawy.

Wniosek końcowy

Zdaniem recenzenta przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) stawiane rozprawom doktorskim.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Tomasza Konończuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Ziemia



Warszawa, dnia 31 grudnia 2018