

Lublin, 30 maj 2017 r.

Dr hab. n. med. Helena Donica
Zakład Diagnostyki Biochemicznej
Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej
UM w Lublinie

OPINIA
dotycząca rozprawy doktorskiej
mgr Moniki Gudowskiej
na temat:
„Nieinwazyjna ocena stopnia zwłóknienia w marskości wątroby”

Włóknienie wątroby jest procesem towarzyszącym przewlekłym chorobom wątroby niezależnie od ich etiologii. Patofizjologia procesu włóknienia nie jest do końca dobrze poznana. W świetle współczesnej wiedzy w patologiczny proces włóknienia wątroby zaangażowanych jest wiele komórek zatok wątrobowych (sinusoidalnych) oraz macierz zewnątrzkomórkowa. Przyczyną niekorzystnych zmian fibrotycznych zachodzących w wątrobie może być zaburzona równowaga pomiędzy syntezą a degradacją elementów macierzy zewnątrzkomórkowej. Liczne badania doświadczalne i kliniczne z ostatnich lat dostarczają coraz więcej dowodów na udział galektyny-3 (Gal-3) w indukcji i progresji włóknienia. Gal-3 stymuluje miofibroblasty i fibroblasty do syntezy prokolagenu, nieodwracalnie przekształcanego w kolagen, co w konsekwencji skutkuje zwłóknieniem wątroby. Z kolei aktywacja komórek gwiazdzistych, syntezujących kwas hialuronowy, główny glikozoaminoglikan, będący

komponentem macierzy zewnątrzkomorkowej , zapoczątkowuje i towarzyszy procesowi włóknienia.

W oparciu o przytoczone przesłanki, wybór tematu rozprawy doktorskiej „Nieinwazyjna ocena stopnia włóknienia w marskości wątroby” jakiego dokonała mgr Monika Gudowska jest trafny, oryginalny i oprócz walorów poznawczych ma również ogromne znaczenie praktyczne.

Doktorantka przedstawiła do oceny pracę doktorską składającą z 4-ech prac oryginalnych, spójnych tematycznie oraz dwóch artykułów poglądowych uzasadniających wybór tematu:

- 1.Gudowska M, Chrostek L. Galektyna-3 w diagnostyce laboratoryjnej. Pol Merkury Lekarski 2014; 37(222): 348-352.
2. Gudowska M, Gruszewska E, Cylwik B, Panasiuk A, Rogalika M, Flisak R, Szmitkowski M, Chrostek L. Galectin-3 concentration in liver diseases. Ann Clin Lab Sci 2015;45(6): 669-673.
- 3.Gudowska M, Cylwik B, Chrostek L. The role of serum hyaluronic acid determination in the diagnosis of liver fibrosis. Acta Biochim Pol 2017 (manuskrypt przyjęty do druku).
- 4.Gudowska M, Gruszewska E, Panasiuk A, Cylwik B, Flisak R, Świderka M, Szmitkowski M, Chrostek L. Hyaluronic acid concentration in liver diseases. Clin Ex Med. 2016; 16(4): 523-528.
- 5.Gudowska M, Gruszewska E, Panasiuk A, Cylwik B, Świderka M, Flisak R, Szmitkowski M, Chrostek L. Selected non-invasive markers In diagnostics of liver diseases. Lab Med. 2015;47(1); 67-62.
- 6.Gudowska M, Wrona A, Gruszewska E, Panasiuk A, Cylwik B, Świderka M, Flisak R, Szmitkowski M, Chrostek L. Simple non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of liver diseases. Clin Exp Hepatol 2016; 2(4): 149-154.

Publikacje stanowią logiczny wywód obejmujący jedno zagadnienie naukowe ujęte w sposób systematyczny i wzajemnie się uzupełniający oraz pozwalający na traktowanie ich jako jednej pracy naukowej. Większość publikacji ukazała się w latach 2015-2017, co świadczy o systematycznej pracy Doktorantki nad wybranym zagadnieniem. Prace zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku oddziaływania IF-5,414 i 77 punktów wg punktacji MNiSW. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, co oznacza, że jej wkład w wykonanie poszczególnych prac jest dominujący. Udział Doktorantki w przygotowaniu wszystkich publikacji został potwierdzony stosownymi oświadczeniami współautorów zamieszczonymi na końcu pracy. Recenzent stanął przed trudnym zadaniem oceny publikacji, które de facto zostały już ocenione przez recenzentów wyznaczonych przez redakcje czasopism, zakwalifikowane do druku i opublikowane.

Rozprawa doktorska mgr Moniki Gudowskiej pt " Nieinwazyjna ocena stopnia zwłóknienia w marskości wątroby" napisana jest w sposób typowy dla pracy opisującej opublikowane wcześniej prace naukowe. Praca doktorska zawiera 101stron wydruku komputerowego podzielonego na: wprowadzenie, cel pracy, wykaz prac stanowiących rozprawę doktorską , dyskusję, bibliografię, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz suplement zawierający wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, innych publikacji Doktorantki, rozdziałów i doniesień zjazdowych oraz oświadczenia współautorów.

We wstępie Doktorantka podkreśla , iż marskość wątroby dotyka około 0,1% populacji europejskiej. Zwykle rozwija się bezobjawowo. Za złoty standard rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania choroby uznawana jest przezskórna biopsja, która jest metodą inwazyjną, czasami powodującą powikłania. Współcześnie poszukuje się nieinwazyjnych biomarkerów

umożliwiających we wczesnym okresie zdiagnozowanie marskości wątroby i towarzyszących jej zmian fibrotycznych. Stąd też celem pracy doktorskiej mgr Moniki Gudowskiej była ocena stężenia Gal-3, kwasu hialuronowego oraz wyliczenie wartości 11 algorytmów (APRI, GAPRI, HAPRI, FIB-4, Forns index, Bonacini, GUCI, King, HUI, AP index oraz Fibro Q) na podstawie aktywności transaminaz: ALT i AST, GGT, liczby płytek, wskaźnika INR oraz stężenia albuminy, bilirubiny, cholesterolu i kwasu hialuronowego u pacjentów z alkoholową i niealkoholową marskością wątroby. Oceniano też wpływ stopnia zwłóknienia na wartości oznaczanych i wyliczanych parametrów u badanych pacjentów. Ponadto oceniano i porównywano moc diagnostyczną Gal-3 i kwasu hialuronowego oraz algorytmów w marskości wątroby o etiologii alkoholowej i niealkoholowej.

Doktorantka rozpoczęła realizację zadania badawczego od oceny stężenia Gal-3 w surowicy pacjentów z marskością alkoholową i niealkoholową. Uzyskane wyniki wskazują na związek Gal-3 z procesem włóknienia. Stężenie Gal-3 było dwukrotnie wyższe u chorych marskością alkoholową w porównaniu z osobami zdrowymi i korelowało ze stopniem zwłóknienia wątroby określonym kliniczną skalą Childa-Pugha. ***Gudowska M. et al. Galectin-3 concentration in liver diseases. Ann Clin Lab Sci 2015;45(6): 669-67.***

W kolejnym etapie badania Doktorantka oznaczała stężenie kwasu hialuronowego w surowicy krwi u tych samych pacjentów, którego stężenie było znamienne wyższe u chorych z marskością wątroby niezależnie od etiologii, w odniesieniu do grupy kontrolnej. Pacjenci z marskością alkoholową cechowali się dwukrotnie wyższym stężeniem w porównaniu do pacjentów z marskością niealkoholową. Niniejsza praca ***Gudowska M. et al. Hyaluronic acid concentration in liver diseases. Clin Ex Med. 2016; 16(4): 523-528*** miała również na celu ocenę skuteczności wybranych algorytmów zwłóknienia

(APRI, GAPRI, HAPRI ,Fib-4, Forn'a index) w marskości. Wyliczony wskaźnik HAPRI był znamienne wyższy u pacjentów z marskością o etiologii niealkoholowej. Wartość wskaźnika HAPRI była czterokrotnie wyższa u chorych zaliczanych do klasy C skali Childa-Pugha.

W kolejnych oryginalnych pracach: *Gudowska M. et al. Selected non-invasive markers in diagnostics of liver diseases. Lab med. 2015;47(1); 67-62., Gudowska M. et al. Clin Exp Hepatol 2016; 2(4): 149-154.* Doktorantka analizowała przydatność następujących wskaźników : APRI, Fib-4, Fibro Q, GUCI, KING, GAPRI , Forn's index i HUI.

Wartości wszystkich 11-tu wskaźników były wyższe u pacjentów z marskością alkoholową i niealkoholową w porównaniu z osobami zdrowymi. Wartości wskaźników Fibro Q, GAPRI, HAPRI były istotnie wyższe w marskości alkoholowej niż w niealkoholowej. Ponadto dla wszystkich badanych parametrów określano czułość i swoistość diagnostyczną, wartość predykcyjną dodatnią i ujemną wyniku testu oraz moc diagnostyczną.

Na podstawie cyklu publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej Doktorantka wyciągnęła wnioski, które są adekwatne do postawionych celów pracy. Zaobserwowany wzrost stężenia Gal-3, kwasu hialuronowego oraz większości wskaźników (APRI, HAPRI, Forn's, FIB-4, GUCI, Bonacini, King, HUI, Fibro Q) może odzwierciedlać stopień zwłóknienia wg klinicznej skali Childa-Pugha. Stężenie Gal-3, kwas hialuronowy oraz wartości w/w wskaźników mają wysoką moc diagnostyczną zarówno marskości alkoholowej jak niealkoholowej. Najlepszym spośród badanych nieinwazyjnych biomarkerów zwłóknienia okazał się wskaźnik HAPRI wyliczany w oparciu o stężenie kwasu hialuronowego.

Praca mgr Moniki Gudowskiej jest nowatorskim opracowaniem dotyczącym znaczenia diagnostycznego nieinwazyjnych biochemicznych wskaźników: Gal-3, kwasu hialuronowego oraz wyliczanych algorytmów

APRI, GAPRI, HAPRI, FIB-4, Fron's index, Bonacini, GUCI, King, HUI , AP index oraz Fibro Q), do oceny stopnia zwłóknienia wątroby oraz do różnicowania etiologii marskości wątroby we wczesnym okresie choroby. Praca oprócz wartości poznawczej ma znaczenie praktyczne. Istotnym miernikiem ocenianej pracy jest akceptacja serii artykułów w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Należy podkreślić iż oceniana praca wpisuje się w tematykę badawczą realizowaną pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Lecha Chrostka w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późn.zm.

Mam zaszczyt przedstawić prośbę Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Moniki Gudowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zgłaszam wniosek o wyróżnienie recenzowanej dysertacji.

Helena Domańska