



Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Łukasza Supronowicza pt.: „Zastosowanie nieinwazyjnych biomarkerów do diagnostyki alkoholowych chorób wątroby” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Lecha Chrostka.

Wątroba jako jeden z najważniejszych narządów, ze względu na swoje liczne funkcje narażona jest na działanie substancji toksycznych w wyniku czego może dochodzić do jej uszkodzenia. Mimo dużych zdolności regeneracyjnych narządu niektóre z tych zmian prowadzą do nieodwracalnych uszkodzeń komórek. Alkoholowe uszkodzenie wątroby rozwijające się w wyniku nadużywania etanolu jest najbardziej widocznym objawem w obrazie klinicznym. Powstające zmiany określane jako alkoholowe choroby wątroby (ALD) w zależności od czasu, ilości spożywanego alkoholu oraz uwarunkowań genetycznych mogą przyjmować postać: zapalenia, stłuszczenia a nawet jej marskości. W ocenie stopnia włóknienia i aktywności zapalno-martwiczej zmian biopsja wątroby mimo wielu ograniczeń jest „złotym standardem”. W przypadku alkoholowej marskości natomiast, do ustalenia rozpoznania biopsja wątroby najczęściej nie jest potrzebna, ze względu na możliwość uzyskania istotnych informacji w badaniach nieinwazyjnych. W ostatnich latach podejmowane są próby opracowania panelu nieinwazyjnych biomarkerów, które umożliwiłyby ocenę zaawansowania zaburzeń wątroby. Dotychczas powstało kilka algorytmów wykorzystujących różnorodne biomarkery, np. FibroTest i FibroMax, które okazały się skutecznym narzędziem diagnostycznym, ale też umożliwiającym monitorowanie leczenia chorych. Przedstawiona do recenzji rozprawa wpisuje się w ten profil badań.

Praca liczy 130 stron i składa się z 6 rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Na początku rozprawy Doktorant zamieścił wykaz stosowanych

skrótów i przejrzysty spis treści, na końcu pracy streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz piśmiennictwa, a także spis tabel i rycin. Układ pracy jest zgodny z wymaganiami dotyczącymi rozpraw doktorskich.

We wstępie liczącym 38 stron Doktorant w sposób wyczerpujący wprowadza w temat rozprawy, wspierając się aż o 84 pozycje piśmiennictwa. Opisuje w oparciu o obowiązujące definicje objawy zespołu uzależnienia od alkoholu oraz zachodzący w wątrobie proces jego metabolizmu. Następnie omawia zaburzenia funkcji wątroby w wyniku nadmiernego spożycia alkoholu, co prowadzi do rozwoju alkoholowej choroby wątroby (ALD). Doktorant szczegółowo charakteryzuje najczęściej występujące postacie ALD: alkoholowe stłuszczenie, zapalenie, stłuszczeniowe zapalenie, zwłóknienie, marskość i raka wątroby. Przedstawia metody diagnostyki laboratoryjnej ALD tj. możliwości wykorzystania nieinwazyjnych markerów włóknienia wątroby, które mogłyby zastąpić biopsję, jako metodę inwazyjną. Omawiając cechy idealnego markera wskazuje na brak takich parametrów. W związku z powyższym obecnie prowadzone są badania i poszukiwania adekwatnych wskaźników. Charakteryzuje następnie, stosowane w praktyce algorytmy, które są wyliczane na podstawie połączenia kilku biomarkerów, co daje możliwość oceny stopnia zwłóknienia wątroby. W tej części pracy są drobne błędy edytorskie (str. 14, 15, 17, 21, 37). Pominięte zostały 2 pozycje piśmiennictwa, numer 15 i 16, których Doktorant nie zacytował a umieścił w wykazie.

Celem badań prezentowanej rozprawy była ocena częstości występowania ALD za pomocą złożonych algorytmów opartych o panele badań laboratoryjnych wraz z oszacowaniem i porównaniem ich mocy diagnostycznej.

W rozdziale „Materiał i metody” lek. Łukasz Supronowicz krótko opisuje grupę badaną podając jej liczebność i przedział wiekowy oraz podstawy rozpoznania ALD. Jednakże brakuje w pracy dokładnej charakterystyki tej grupy. W moim odczuciu, stwierdzenie „w niektórych przypadkach wykonano badania obrazowe” jest niewystarczające. Następnie bardzo

szczegółowo omawia metodykę oznaczeń poszczególnych składowych stosowanych testów. Moim zdaniem w tej pracy bardziej trafne byłoby omówienie sposobu oceny zaawansowania zmian tj. stopnia stłuszczenia lub zwłóknienia wątroby.

W rozdziale „Wyniki” Doktorant kolejno prezentuje statystyczne opracowanie wyników przeprowadzonych testów: Steatotest, Fibrotest, Ashtest, Nashtest i Actitest, wykazując, że uzyskane wartości korelują z zaawansowaniem procesu chorobowego. Następnie, zgodnie z założonym celem, prezentuje wyniki dotyczące częstości występowania w badanej grupie chorych poszczególnych zaburzeń i stopnia ich nasilenia: stłuszczenia, zwłóknienia, stłuszczeniowego alkoholowego i niealkoholowego zapalenia wątroby. W ten sam sposób przedstawia wyniki stosowanych, nieopatentowanych wskaźników: APRI, FIB-4, Fornsa, API, GAPRI i Hepascore. We fragmencie dotyczącym oznaczeń kwasu hialuronowego Doktorant porównuje średnie stężenie HA uzyskane w grupie badanej do jego wartości w grupie kontrolnej, chociaż w części „Materiał i metody” grupa kontrolna nie została opisana. Nasuwa się pytanie; czy była to grupa, u której oznaczono tylko HA, czy też była grupą porównawczą do innych analiz?. W końcowej części rozdziału „Wyniki” Doktorant podejmuje się, na podstawie analizy krzywych ROC, oceny wartości diagnostycznej testów, poszczególnych składowych FibroMax i wskaźników zwłóknienia wątroby. Dokonuje także porównań uzyskanych wartości AUC, w zależności od stosowanych punktów odcięcia wykazując dobrą lub zadawalającą moc diagnostyczną dla większości testów (z wyjątkiem AshTestu) i stosowanych algorytmów zwłóknienia wątroby (z wyjątkiem wskaźnika API). Doktorant wykazał ponadto, 100% zgodność literaturowych punktów odcięcia według, których jak rozumiem, dyskryminował zaawansowanie zaburzeń wątroby, z własnymi tj. punktami proponowanymi przez krzywe ROC. Moim zdaniem pojawia się tu pewna wątpliwość, że były to być może te same punkty, ponieważ punkty literaturowe stosowano do różnicowania chorych w zależności od zaawansowania zmian, co wpłynęło na przebieg krzywych ROC. W tej części

pracy brakuje więc informacji, jakie grupy chorych były uwzględniane do analizy poszczególnych krzywych ROC? Część opisową tego rozdziału uzupełnia 36 rycin i 13 tabel. We fragmentach tekstu dotyczących rycin 11 i 12 wystąpiły niezgodności opisu z prezentacją graficzną oraz drobny błąd w tytule ryciny 19 i pomyłka na str 83 w odniesieniu do tabeli 9, zamiast do tabeli 13.

W części „Dyskusja” liczącej 30 stron, Doktorant w oparciu o 56 pozycji piśmiennictwa ściśle związanych z tematem rozprawy, przeprowadził obszerną dyskusję, analizując wyniki własne na tle doniesień innych autorów. Uzyskane wyniki były częściowo zgodne, jak i rozbieżne z obserwowanymi w literaturze. Doktorant w tej części pracy dokonał szczegółowej analizy i wyjaśniał przyczyny uzyskania sprzecznych rezultatów. Niektóre wyniki omawiane w tym rozdziale nie były opisane w części „Wyniki”. Na koniec dysertacji lek. Łukasz Supronowicz sformułował 8 wniosków, w których podsumował przeprowadzone badania.

Zebrane piśmiennictwo obejmuje 140 pozycji z przewagą publikacji ostatnich lat, które Doktorant trafnie wykorzystał w swojej dysertacji.

Podsumowanie:

Przedłożona do recenzji dysertacja jest dobrze przygotowana i zawiera wszystkie wymagane elementy związane z rozprawą doktorską. Wyniki badań przedstawione w sposób konsekwentny potwierdzają umiejętność Doktoranta w projektowaniu prac badawczych. Drobne nieścisłości, błędy i usterki redakcyjne nie ujmują wartości rozprawy.

Biorąc pod uwagę włożoną pracę i zaangażowanie Doktoranta, które przełożyło się na efekt końcowy, stwierdzam, że rozprawa ta spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 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). W związku z powyższym praca autorstwa lek. Łukasza Supronowicza pt. „Zastosowanie nieinwazyjnych

biomarkerów do diagnostyki alkoholowych chorób wątroby” jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina biologia medyczna. Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lekarza Łukasza Supronowicza do dalszych części przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Beata Kotowicz

Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej

Pracownia Markerów Nwotworowych

Centrum Onkologii-Instytut

Warszawa, 22.07.2018