Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii Dziecięcej
41-800 Zabrze, ul. 3-go Maja 13/15
tel. 32 370 43 72, fax 32 370 43 79

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha Strojnego

Poszukiwanie potencjalnych wskaźników odległych powikłań przeszczepienia komórek krwiotwórczych u dzieci

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 15 marca 2022 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Oceniając przedłożoną mi rozprawę na stopień doktora nauk medycznych, dokonam jej charakterystyki w zakresie:

1. wartości celu badawczego
2. poprawności metodycznej
3. redakcji przedłożonej pracy
4. znaczenia wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

1. Wartość celu badawczego

Lek. Wojciech Strojny w swojej rozprawie doktorskiej zajął się niezwykle istotnym problemem powikłań po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation - HSCT). HSCT jest jedną z metod radykalnego leczenia nowotworów złośliwych i niektórych chorób nienowotworowych. Odległe powikłania HSCT mogą niekorzystnie wpływać na stan zdrowia i jakość życia wyleczonych pacjentów, co ma szczególne znaczenie u dzieci z uwagi na wykonywanie procedury w wieku rozwojowym i przewidywane długoletnie przeżycie po leczeniu. Jak słusznie Doktorant podsumował, HSCT stanowi potwierdzony czynnik ryzyka rozwoju otyłości, nadciśnienia tętniczego i zespołu metabolicznego, jako częstych odległych powikłań terapii. Ponieważ brakuje wiarygodnych biomarkerów prognostycznych pozwalających na identyfikację w populacji dzieci otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe, w tym HSCT, pacjentów

obciążonych zwiększonym ryzykiem odległych powikłań, lek. Wojciech Strojny za cel badań przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej obrał ocenę wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych i genetycznych u dzieci przed i po leczeniu HSCT z uwzględnieniem ich możliwego potencjalnego wykorzystania jako biomarkerów późnych powikłań leczenia w tym nadciśnienia tętniczego, otyłości i zespołu metabolicznego. Takie nowe wskaźniki pozwoliłyby na wprowadzenie precyzyjnych badań przesiewowych i skutecznej profilaktyki u osób z grup zwiększonego ryzyka i na potencjalną poprawę wykrywalności i wyników leczenia odległych powikłań terapii.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowi cykl trzech publikacji oryginalnych o łącznym wskaźniku Impact Factor: 11,293; łączna punktacja MEiN: 300, których Doktorant jest pierwszym autorem.

We wstępie do cyklu prac Doktorant omówił najczęstsze odległe powikłania po HSCT. Wśród nich dominują otyłość, nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny, które także stanowią narastający problem kliniczny i z zakresu zdrowia publicznego na całym świecie. Z treści wstępu wynika niezbicie, że Doktorant jest bardzo dobrze zaznajomiony z tematyką wykonywanych badań.

2. Poprawność metodyczna

Metodyka badań została opisana w sposób staranny i szczegółowy. Spełnia ona kryteria dobrej praktyki badawczej i laboratoryjnej. Wyniki zostały przedstawione w sposób szczegółowy i staranny.

W pierwszej z prac oryginalnych (Blood Pressure Monitoring 2017, 22:122–130) lek. Wojciech Strojny dokonał optymalizacji metodyki badania różnic ekspresji genów związanych z nadciśnieniem tętniczym u dzieci na podstawie porównania grup pacjentów z otyłością i bez otyłości, pomiaru ciśnienia tętniczego z wykorzystaniem całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego (ambulatory blood pressure monitoring – ABPM) jako narzędzia diagnostycznego u dzieci, a także oceny częstości występowania zespołu metabolicznego w badanej populacji dzieci. Badaniem objęto 49 dzieci z rozpoznaną otyłością prostą i 25 dzieci zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywano metodą klasyczną oraz metodą ABPM. Stosując metodę mikromacierzy oceniano ekspresję genów związanych z nadciśnieniem tętniczym, w tym 12 genów związanych z monogenowymi formami nadciśnienia tętniczego i 45 wariantów genów związanych z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badań potwierdziły, że ABPM jest użyteczną

i wiarygodną metodą badania ciśnienia tętniczego w populacji pediatrycznej, która pozwoliła na wykrycie nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego u ok. 50% dzieci z otyłością, a ponadto stosując powyższą metodologię wykryto cechy zespołu metabolicznego u prawie 1/3 dzieci z tej grupy. Stwierdzono natomiast brak istotnych różnic w ekspresji badanych genów w porównywanych grupach pacjentów.

W drugiej z prac oryginalnych (Scientific Reports 2021: 11; 9303), Doktorant dokonał oceny ciśnienia tętniczego i ekspresji genów związanych z nadciśnieniem tętniczym u dzieci przed i po HSCT w porównaniu z dziećmi z otyłością prostą i dziećmi zdrowymi. W krótkoterminowej obserwacji (mediana 6 miesięcy) wartości ciśnienia tętniczego oceniane metodą klasyczną i za pomocą ABPM nie wykazywały istotnych różnic u dzieci przed HSCT i po HSCT niezależnie od stosowania u nich leków potencjalnie powodujących nadciśnienie tętnicze. Nie stwierdzono także istotnych różnic wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami dzieci leczonych HSCT i dziećmi zdrowymi, natomiast wszystkie parametry ciśnienia tętniczego mierzonego metodą klasyczną i prawie wszystkie parametry mierzone za pomocą ABPM były istotnie niższe w grupach leczonych HSCT w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów otyłych. Doktorant skonkludował, że wartości ciśnienia tętniczego w krótkoterminowej ocenie po HSCT mogą nie być użytecznym markerem nadciśnienia tętniczego jako odległego powikłania tej metody leczenia. Obserwowana nadekspresja niektórych genów związanych z nadciśnieniem tętniczym mogłaby sugerować ich potencjalne wykorzystanie jako wskaźników ryzyka nadciśnienia tętniczego u pacjentów po HSCT w długoterminowej obserwacji.

W trzeciej pracy oryginalnej (Nutrients 2021, 13, 4333) Doktorant dokonał oceny stężeń insulinopodobnych czynników wzrostu 1 i 2 (IGF-1 i IGF-2) oraz ich białek wiążących (IGFBP 1-7) i ekspresji kodujących je genów u dzieci przed HSCT i po HSCT oraz u dzieci zdrowych jako potencjalnych wskaźników odległych powikłań HSCT o charakterze metabolicznym. Oznaczone w pracy stężenia IGF-1, IGF-2 i IGFBP-1-7 nie wykazywały istotnych różnic u dzieci przed HSCT i po HSCT, a ponadto nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie ekspresji kodujących je genów w powyższych podgrupach dzieci, chociaż stwierdzono szereg istotnych korelacji pomiędzy stężeniami IGF i IGFBP a szeregiem parametrów antropometrycznych i biochemicznych, co pozostaje w zgodzie z ich prawdopodobną rolą w regulacji metabolizmu. Uzyskane wyniki nie potwierdziły użyteczności oznaczeń stężeń IGF i IGFBP oraz ekspresji kodujących je genów jako wskaźników odległych powikłań metabolicznych u dzieci leczonych HSCT.

3. Redakcja przedłożonej pracy

Rozprawę rozpoczyna spis treści; następnie typowy układ: wprowadzenie do pracy doktorskiej zawierające 53 pozycje piśmiennictwa: str. 1-14; streszczenie pracy doktorskiej: str. 15-19; streszczenie pracy w języku angielskim: str. 20-24. Do pracy dołączono reprinty trzech opublikowanych prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej wraz z suplementami oraz oświadczenia współautorów potwierdzające wiodącą rolę lek. Wojciecha Strojnego w opracowaniu publikacji. Praca napisana jest poprawnym językiem naukowym i ma staranną szatę graficzną.

4. Wartość wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

Lek. Wojciech Strojny opracował metodologię oceny parametrów klinicznych (ciśnienie tętnicze, parametry antropometryczne), biochemicznych i genetycznych (badanie metodą mikromacierzy), którą następnie zastosowano w cyklu badań. W szczególności opisano zastosowanie techniki analizy mikromacierzy w ocenie genów związanych z nadciśnieniem tętniczym jako potencjalnego biomarkera rozwoju nadciśnienia tętniczego u dzieci z otyłością. Ponadto uzyskano potwierdzenie wykonalności i użyteczności pomiarów ciśnienia tętniczego metodą ABPM w tej grupie pacjentów. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie parametrów ciśnienia tętniczego przed HSCT i w krótkoterminowej obserwacji po HSCT, co sugeruje, że wykorzystanie wczesnej oceny tych parametrów jako wskaźników rozwoju nadciśnienia tętniczego w przyszłości wydaje się niezasadne. W analizie metodą mikromacierzy stwierdzono nadekspresję kilku genów związanych z nadciśnieniem tętniczym u pacjentów leczonych HSCT, zarówno przed, jak i po procedurze. Nie stwierdzono istotnych różnic stężeń IGF i IGFBP w grupie leczonej HSCT przed i po procedurze pomimo szeregu ich korelacji z parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi. Podobnie w analizie metodą mikromacierzy nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ekspresją genów kodujących insulinopodobne czynniki wzrostowe i ich białka wiążące przed HSCT i po HSCT. Doktorant konkluduje, że najbardziej obiecującym kierunkiem przyszłych badań pod kątem wskaźników odległych powikłań HSCT u dzieci wydaje się analiza metodą mikromacierzy genów związanych z nadciśnieniem tętniczym

WNIOSEK KOŃCOWY

Cel pracy wynika z przedstawionych danych z piśmiennictwa, metodyka badań jest nowoczesna i właściwa, a analiza materiału wnikliwa.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy, profil eksperymentalny, wkład pracy, przeprowadzenie wnikliwej dyskusji wyników oraz staranną szatę graficzną, znajdujące odzwierciedlenie w trzech manuskryptach opublikowanych w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej, uważam że 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. - przepisy wprowadzające Ustawę Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Na tej podstawie zwracam się do Pana Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. Wojciecha Strojnego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę oryginalność i innowacyjność przeprowadzonych badań oraz duży wkład pracy Doktoranta włożony w opracowanie rozprawy doktorskiej, mam zaszczyt wnioskować o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii
i Onkologii Dziecięcej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański

Zabrze, 7 czerwca 2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański