

Katowice, 30.11.2016 r.

07.12.2016

DZIEKANAT
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

OCENA

Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

**rozprawy doktorskiej lekarza Pauliny Jackowskiej
z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Wydziału Wojskowo-
Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
zatytułowanej „Porównanie wpływu leczenia statyną w monoterapii i terapii skojarzonej
z ezetmibem na immunologiczne mechanizmy regulacyjne u pacjentów z chorobą
wieńcową”.**

Klinika
Chorób Wewnętrznych
i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii

40-752 Katowice,
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY i KLINIKI
prof. Bogusław Okopień
bokopien@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KATEDRY
tel.: +48 32 252 39 02
fax: +48 32 288 85 32
farmklin@sum.edu.pl.pl

SEKRETARIAT KLINIKI
tel.: +48 32 789 43 40
fax: +48 32 789 43 43
kfa3@uck.katowice.pl

Układ rozprawy składającej się ze 113 stron jest typowy i zawiera ona wstęp, wyodrębnione hipotezy badawcze i cele pracy, charakterystykę badanych chorych i zastosowane metody badawcze, prezentację uzyskanych wyników oraz dyskusję zamkniętą wnioskami.

W tekście dysertacji Doktorantka powołuje się na 161 celnie dobranych pozycji literaturowych. Ponadto w skład rozprawy wchodzi 23 tabele i 16 rycin, a także spis treści i zastosowanych skrótów niezbędny dla orientacji w tekście. Całość uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim.

Głównym problemem dzieła Pani Pauliny Jackowskiej jest opisanie immunomodulacyjnych efektów działania trzech schematów leczenia hipolipemizującego.

W dobrze skonstruowanym wstępie Autorka ocenia aktualny stan wiedzy na temat statyn, ezetymibu oraz roli limfocytów T w aterogenezie. Umiejętnie wiąże mechanizmy działania farmakodynamicznego z parametrami farmakokinetycznymi oraz przeglądem ustaleń płynących z prób klinicznych. Umiejętnie opisuje wyniki badań w prewencji pierwotnej, prewencji wtórnej, jak i w terapii

skojarzonej. Czytelnik znajdzie tu również porównanie różnych celów terapeutycznych mierzonych stężeniem LDL dla chorych z chorobą wieńcową. Doktorantka nie unika skomplikowanych rozważań dotyczących pochodzenia i funkcji różnych subpopulacji limfocytów T. Zwraca uwagę świetna znajomość miażdżycorodnej roli tych komórek oraz ich produktów.

W oparciu o powyższe lekarz Paulina Jackowska formułuje założenia pracy, wysuwa hipotezy badawcze i definiuje cele dla ich weryfikacji. W terapii hipolipemizującej upatruje powodu represji mRNA dla czynnika transkrypcyjnego limfocytów T regulatorowych oraz dla interleukiny-10. Podano datę i numer Uchwały Komisji Bioetycznej zezwalającej na wykonanie zaplanowanych badań.

Opis kryteriów włączenia i wyłączenia z próby klinicznej, jak i podział na grupy w zależności od zastosowanego leczenia nie budzą zastrzeżeń. Precyzyjnie opisano wszystkie cztery etapy przebiegu badania. Kandydatka zastosowała powszechnie uznane procedury laboratoryjne oraz zwykle stosowaną przy ich realizacji aparaturę. W analizie statystycznej wykonano odpowiednie testy w zależności od występowania normalności rozkładu zmiennych. Oceniono także siłę związku pomiędzy badanymi w eksperymencie zmiennymi.

Wyniki zaprezentowano dla trzech grup terapeutycznych oraz dla ogółu badanej populacji. Doktorantka przejrzysto opisała otrzymane dane liczbowe na 23 stronach przeplatając tekst tabelami i rycinami co znacznie ułatwia odbiór obfitego materiału. Na pochwałę zasługuje również skrupulatność charakterystyki wyjściowej chorych, niezbędna dla oceny jednorodności całej populacji badanej.

Zmierzone parametry porównywano nie tylko pomiędzy grupami, ale także w obrębie grupy pomiędzy punktami czasowymi, jak i w aspekcie osiągnięcia celu terapeutycznego.

Przeprowadzona przez Kandydatkę na 9 stronach dyskusja jest wyważona i precyzyjna. Autorka logicznie wiąże swoje obserwacje z aktualnym piśmiennictwem. Wykazuje dobrą orientację w badanych zagadnieniach oraz umiejętność interpretacji licznych często wielokrotnie powiązanych danych. Pani Jackowska należną uwagę poświęca chorym osiągniającym, jak i nie osiągniającym celu terapeutycznego. Doktorantka trafnie podkreśla nowatorskie aspekty swojej pracy związane z wpływem statyn, ezetmibu i ich połączenia na limfocyty T regulatorowe. W osobnym podrozdziale punktuje też ograniczenia przeprowadzonych eksperymentów. Dobór literatury jest słuszny, a wiele pozycji to najnowsze opracowania z ostatnich lat. Lekarz Paulina Jackowska wytycza też ciekawe

kierunki potencjalnych przyszłych badań. Rozważania kończą jednoznacznie sformułowane wnioski.

Praca jest nową i ciekawą kontynuacją badań Promotora, Pani Docent Marleny Broncel nad efektywnością terapii hipolipemizującej w powiązaniu z aktywacją prozapalną u chorych na chorobę niedokrwinną serca.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pewne niedociągnięcia, trudne do uniknięcia w trudnym i szerokim opracowaniu, ale w niczym nie umniejszające merytorycznej wartości pracy.

W opinii recenzenta wstęp skądinąd bardzo ciekawie i aktualnie napisany jest nieproporcjonalnie długi w stosunku do dyskusji. Z drugiej strony większość poruszanych w nim problemów, zwłaszcza dotyczących limfocytów T znajduje odbicie w metodyce badawczej. Pojawia się refleksja czy jest konieczne aż tak precyzyjne przedstawienie prób klinicznych ze statynami i ezetymibem. Należy doprecyzować w kryteriach wyłączenia określenie podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy. Palenie papierosów to kolejne kryterium wymagające uściślenia, a mianowicie jak dawno przed próbą pacjent powinien przestać palić, aby uznać go za niepalącego. Wreszcie czy pod pojęciem stan po ostrej infekcji mieszczą się również zęby do ekstrakcji, leczenia czy stany zapalne przyzębia.

Autorka rozprawy w szczegółowy sposób opisała metodę pozyskiwania komórek jednojądrzastych (PBMC) z krwi obwodowej pacjentów. Komórki te stanowiły materiał wyjściowy do ekstrakcji kwasu rybonukleinowego. Na stronie 47 umieszczono informację o tym, że izolatem jest matrycowe RNA (mRNA) uzyskiwane przy pomocy kolumn QIA-Shredder (Qiagen, Niemcy). Kolumny te ułatwiają lizę komórek, ale stanowią etap wstępny ekstrakcji. Dlatego należałoby uzupełnić informację w jaki sposób finalnie uzyskiwano mRNA do dalszych analiz oraz jakie były stężenia otrzymywanych ekstraktów.

W rozdziale Wyniki, wartości podane w tabelach na stronie 63 i dalszych zwracają uwagę bardzo wysokimi wartościami odchylenia standardowego (SD). Takie zjawisko jest często obserwowane w naukach przyrodniczych a jego powód prozaiczny- zazwyczaj obecność pojedynczych próbek o bardzo wysokiej (lub bardzo niskiej) wartości badanej cechy. Aby uniknąć tego zjawiska może warto by rozważyć podanie wartości rozstępu międzykwartylowego jako parametru oceniającego stopień zróżnicowania próbek. Opcjonalnie, jeśli tylko pojedynczy wynik znacznie odbiega od pozostałych, należałoby go odrzucić z analizy.

Brak określenia sposobu randomizacji do grup. Pod rozważę Kandydatki daję projekt przeprowadzenia tego lub podobnego protokołu metodą krzyżową, a nie tylko w grupach równoległych.

Recenzent radzi również aby podczas przygotowania manuskryptu do druku opracować bardziej zwartą formę wniosków. Obecna forma jest w zasadzie podsumowaniem wyników.

W konkluzji stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została dobrze wykonana. Wnosi ona ważne i nowe informacje do naszej wiedzy o farmakoterapii hipolipemizującej w prewencji wtórnej. Ponadto związek pomiędzy wariantami tej terapii, a aktywnością limfocytów T regulatorowych został w oryginalny sposób przebadany.

Doktorantka zdobyła umiejętność zaprojektowania i przeprowadzenia skomplikowanej i długotrwałej próby klinicznej. Uzyskany rozległy materiał liczbowy został poprawnie opracowany, przeanalizowany statystycznie, szeroko przedyskutowany w odniesieniu do aktualnego piśmiennictwa oraz posłużył do wyciągnięcia istotnie ważnych wniosków.

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.)

**Zatem mam zaszczyt przedstawić
Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo - Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
wniosek o dopuszczenie
lekarza Pauliny Jackowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Uważam, że nakład pracy i wyraźna samodzielność badawcza Doktorantki zasługują na nagrodzenie, oczywiście po spełnieniu wymogów formalnych. Stawiam zatem wniosek, aby po zaistnieniu takich prawnych warunków przedstawić rozprawę do wyróżnienia.

K I E R O W N I K
Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień