

Recenzja
Rozprawy doktorskiej
lek. Anny Dusza
pt. „Ocena stopnia ekspresji genu VNN-1 (Vanin-1) u dzieci z pierwotną
małopłytkowością immunologiczną”

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest najczęstszą skazą płytkową u dzieci. U większości pacjentów choroba ustępuje w przeciągu 6-12 miesięcy, ale u około 20-30% dzieci przechodzi w postać przewlekłą. Wśród czynników klinicznych predykcyjnych dla postaci przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej wymienia się wiek powyżej 10 roku życia, nagły początek choroby, brak w wywiadzie infekcji lub szczepień. Jednak trudno jest przewidzieć jak przebiegać będzie choroba u konkretnego pacjenta. Ponadto, do dziś nie zdefiniowano w pełni mechanizmów powstawania małopłytkowości immunologicznej. Stąd podejmowane są badania mające na celu zidentyfikowanie czynników mających wpływ na powstawanie tej choroby i jej przebieg.

Doktorantka podjęła się zbadania znaczenia ekspresji genu VNN-1 (Vanin-1) w przewlekłej postaci małopłytkowości u dzieci, ponieważ istnieją przesłanki, że nadekspresja tego genu wpływa na niekontrolowany wzrost aktywności wolnych rodników co, w wyniku kaskady złożonych zdarzeń, prowadzi do odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym płytkom krwi pacjenta. Natomiast mało jest dowodów dokumentujących wpływ nadekspresji tego genu na przebieg ITP u dzieci.

Wykazanie, że poziom nadekspresji tego genu w momencie rozpoznania jest związany z przewlekłą małopłytkowością u dzieci być może pozwoli na wyodrębnienie pacjentów z ryzykiem choroby przewlekłej oraz na poszukiwanie celowanych terapii w tej grupie chorych.

Uważam, że wybór tematu jest uzasadniony medycznie, bardzo ciekawy, aktualny i oryginalny.

Według mojej wiedzy przedstawiona do recenzji praca jest jedną z nielicznych na świecie. Natomiast jest jedyną, w której przebadano tak liczną grupę dzieci uwzględniając długi okres ich obserwacji.

Praca ma typowy układ edytorski, jest starannie napisana zawiera ryciny i tabele, które ułatwiają zrozumienie i interpretację uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo, obejmujące 141 pozycji jest właściwie dobrane i cytowane. W niektórych publikacjach nie dostrzegłam roku wydania.

Treść pracy odpowiada jej tytułowi, podobnie jak treść rozdziałów z ich nagłówkami. Poszczególne części rozprawy mają właściwe proporcje.

Wstęp zawiera opis istotnych zagadnień klinicznych związanych z pierwotną małopłytkowością immunologiczną. Stanowi kompendium wiedzy o tej chorobie. Doktorantka przedstawia również uzasadnienie medyczne do zbadania roli ekspresji genu VNN-1 (Vanin-1) w przewlekłej postaci małopłytkowości u dzieci.

Cel pracy został jasno sformułowany. Za cel pracy Doktorantka obrała ocenę statusu genu VNN-1 u dzieci w momencie rozpoznania pierwotnej immunologicznej małopłytkowości, związku pomiędzy ekspresją genu VNN-1 w chwili rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a jej przebiegiem klinicznym, a także związku pomiędzy ekspresją genu VNN-1 w chwili rozpoznania choroby a mianem przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) pobranych jednocześnie z VNN-1.

W badaniu uczestniczyło 78 pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną z dwóch ośrodków (Warszawskiego i Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego) leczonych w latach 2015-2017 (25 miesięcy). W przeprowadzonym projekcie Doktorantka uwzględniła grupę kontrolną składającą się z 26 pacjentów Kliniki Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej WUM, bez objawów infekcji, i z prawidłowymi wartościami płytek krwi.

Dobór grupy badanej, kontrolnej, ich liczebność oraz odpowiednio długi okres obserwacji zapewniają wiarygodność uzyskanych wyników.

Metoda oceny oraz analiza poziomu ekspresji genu VNN-1 na poziomie mRNA, dobór metod statystycznych zostały jasno przedstawione. Uważam, że w części metodologia należałoby umieścić informację, w którym laboratorium wykonywano część molekularną badania.

Opracowanie statystyczne materiału zostało wykonane perfekcyjnie.

W rozdziale "Wyniki" Autorka przeprowadza bardzo wnikliwą analizę uzyskanych wyników i przedstawia je w postaci opisowej oraz w odpowiednich wykresach i tabelach wykazując, że zwiększona ekspresja genu VNN-1 w momencie rozpoznania towarzyszy wszystkim pacjentom niezależnie od postaci choroby w stosunku do grupy kontrolnej, nie różni się jednak u chorych z przetrwałą i nowo rozpoznaną małopłytkowością. Doktorantka wykazała również, że ekspresja genu VNN-1 u dzieci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w momencie

rozpoznania była wyższa u pacjentów, z wysoko dodatnim mianem przeciwciał przeciwiądrowych

Uzyskane wyniki skomplikowanych badań i obliczeń Doktorantka przedstawiła w sposób przejrzysty, co jest dowodem znajomości warsztatu badawczego.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka krytycznie odnosi się do uzyskanych wyników i sprawnie odnosi je do danych z piśmiennictwa. Podkreśla spójność swoich wyników z pracami innych autorów w aspekcie istotnej roli VNN-1 w patogenezie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz jego znaczenia jako biomarkera zaburzeń równowagi oksydo-redukcyjnej.

Dyskusja jest sprawnie przeprowadzona, nie budzi zastrzeżeń i świadczy o bardzo dobrej znajomości podjętej problematyki.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań są zwięzłe i trafnie sformułowane. Należy przyjąć, że nie ma podstaw, aby uznać poziom ekspresji genu VNN-1 w momencie rozpoznania jako czynnika pozwalającego przewidzieć przebieg ITP oraz że, zwiększona ekspresja genu VNN-1 w chwili rozpoznania ITP współlistnieje ze zwiększonym mianem przeciwciał przeciwiądrowych (ANA), co świadczy o wzmożonym stresie oksydacyjnym i nadprodukcją przeciwciał autoimmunogennych w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Pracę oceniam wysoko i nie mam krytycznych uwag.

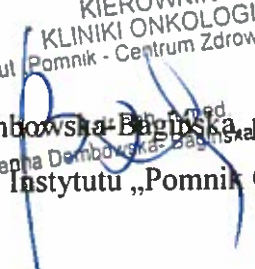
Autorka wykazała się umiejętnościami przeprowadzenia samodzielnie pracy naukowej.

Wyniki przeprowadzonych przez nią badań stanowią wkład w rozwój wiedzy na temat roli genu VNN-1 w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, tym samym w rozwój dziecięcej hematologii.

Podsumowanie

Uważam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi przewidziane w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz.695 z póź.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.)

Wobec powyższego, mam zaszczyt przedstawić wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Anny Dusza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
KLINIKI ONKOLOGII
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Dr hab. n med. Bożenna Dembowska-Bagińska, prof. IPZD
Kierownik Kliniki Onkologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”