

**Prof. dr hab.  
Maria Barcikowska-Kotowicz**

**Warszawa 23.08.2021**

**Klinika Neurologii**

**CSK MSWiA**

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Moniki Figury**

**Tytuł : „Zmiany w stężeniach aminokwasów, peptydów i białek w tkankach chorych na chorobę Parkinsona”**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, wykonanej w Klinice Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM

Promotor: prof. dr hab. n.med. Andrzej Friedman i promotor pomocniczy :

dr n. biol Ewa Sitkiewicz

Oceniana praca doktorska przedstawia wartościowe wyniki badań o charakterze podstawowym i aplikacyjnym. Praca doktorska Pani dr Moniki Figury przygotowana została jako cykl trzech prac, dwu oryginalnych i jednej o charakterze przeglądu systematycznego, opublikowanych w latach 2018 -2021. Podkreślić należy, że wszystkie publikacje składające się na cykl zostały opublikowane w renomowanych czasopismach. Sumaryczna wartość współczynnika IF wyniosła 7,133.

**Wykaz publikacji będących podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej**

- Proteomic Profile of Saliva in Parkinson's Disease Patients: A Proof of Concept Study
- Serum amino acid profile in patients with Parkinson's disease.
- In search of Parkinson's disease biomarkers - is the answer in our mouths? A systematic review of the literature on salivary biomarkers of Parkinson's disease.

# Wykaz publikacji będących podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



Biblioteka Główna

BIBG/Punkcja/ 605 /21/KK

Warszawa, 31 maja 2021 r.

## ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI

PANI MONIKI FIGURY

WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor	MEIN (danej MNISW)
Artykuły			
1.	Figura M [aut. korep.], Sitkiewicz E, Świdorska B, Milanowski L, Szulik S, Koziorowski D, Friedman A. Proteomic Profile of Saliva in Parkinson's Disease Patients: A Proof of Concept Study. <i>Brain Sciences</i> . 2021;11(661):1-13. (Rodzaj publikacji: praca oryginalna)	3,332	100
2.	Figura M [aut. korep.], Friedman A. In search of Parkinson's disease biomarkers - is the answer in our mouths? A systematic review of the literature on salivary biomarkers of Parkinson's disease. <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> . 2020;54(1):14-20. (Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny)	1,025	40
3.	Figura M, Kuśmińska K, Bucior E, Szulik S, Koziorowski D, Jamrozik Z, Janik P. Serum amino acid profile in patients with Parkinson's disease. <i>PLoS ONE</i> . 2018;13(1):1-12. (Rodzaj publikacji: praca oryginalna)	2,776	40
Liczba punktów:		7,133	180
Książki			
1.	-		
Rozdziały w książkach			
1.	-		

DYREKTOR BIBLIOTEKI

*Irmina Utrata*  
mgr Irmina Utrata

Publikacje będą cytowane w rozprawie w następującej kolejności:

Publikacja 1 „Proteomic Profile of Saliva in Parkinson's Disease Patients: A Proof of Concept Study”

Publikacja 2.- “Serum amino acid profile in patients with Parkinson's disease.”

Publikacja 3. “In search of Parkinson's disease biomarkers - is the answer in our mouths? A systematic review of the literature on salivary biomarkers of Parkinson's disease.”

Obie prace oryginalne stawiają sobie za cel scharakteryzowanie różnic w składzie tkanek i płynów ustrojowych poza OUN u chorych z ChP zachodzących w przebiegu choroby i stosowanego leczenia. Praca poglądowa stanowi natomiast rozwinięcie merytoryczne uzasadniające obranie śliny jako celu badań w pracach oryginalnych .

Bardzo ważny jest fakt, że we wszystkich publikacjach składających się na cykl, będący podstawą rozprawy, Doktorantka jest pierwszym autorem i także autorem korespondencyjnym w dwu z nich. Zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami, Doktorantka miała bardzo duży, bo średnio ok. 80% udział w tworzeniu tych publikacji. We wszystkich pracach recenzowanego cyklu dr. Monika Figura zarówno planowała jak i częściowo wykonywała badania, analizowała wyniki i opracowywała manuskrypt, co świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu i samodzielności Doktorantki. Jednocześnie skład autorski tych publikacji i współautorstwo Promotora w dwu z nich, wskazuje na duże wsparcie i doskonałe współdziałanie zespołu badawczego a także na umiejętność nawiązywania współprac między ośrodkowych. Zastosowanie nowoczesnych metod właściwie dobranego wysokospecjalistycznego warsztatu badawczego zaowocowało cennymi wynikami. Otworzyło to drogę do szczegółowego scharakteryzowania słabo dotąd opisanych metod zobiektywizowanej oceny klinicznego przebiegu choroby Parkinsona.

Publikacje składające się na cykl, są bardzo dobrze i starannie przygotowane, zawierają przejrzystą, właściwie dobraną do prezentowania określonego typu wyników dokumentację graficzną. Podobnie wysoką jakością jak publikacje odznacza się autoreferat i jego streszczenie. Autorka potrafiła w bardzo przystępnej, syntetycznej formie przedstawić całość zagadnienia, sformułować ciekawą i trafną hipotezę oraz naświetlić cele i opisać przebieg badań. Cennym elementem autoreferatu są bardzo jasno i rzeczowo sformułowane hipotezy, które pozwoliły w logiczny sposób nakreślić nadrzędny cel rozprawy doktorskiej oraz wyznaczyć cele szczegółowe.

Choroba Parkinsona (ChP) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym. Dotychczasowe badania pozwalają stwierdzić, że patologia parkinsonowska- ciała i neuryty Lewiego- obejmuje liczne narządy (przewód pokarmowy, skórę, ślinianki, zwoje sercowe) i nie jest ograniczona do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pomimo ogólnoustrojowego charakteru zmian brak w tej chwili markerów biochemicznych pozwalających na potwierdzenie rozpoznania choroby w możliwie małoinwazyjny sposób.

Celem pracy była identyfikacja markerów choroby lub jej progresji w materiale biologicznym (krwi i ślinie) chorych.

Aktualnie brak markerów biochemicznych mogących pozwolić na ustalenie rozpoznania choroby na wczesnym etapie z dostateczną czułością i swoistością, w mało inwazyjny sposób. Oznaczanie ilościowe i jakościowe stężeń swoistych dla choroby biomarkerów we współczesnej medycynie wydaje się być nieodzowne do wdrożenia terapii modyfikujących postęp choroby na wczesnym etapie i potem w monitorowaniu jej przebiegu.

Celem przedstawianego cyklu prac była ocena płynów ustrojowych poza OUN pod kątem ich potencjału jako źródła biomarkerów ChP lub jej progresji. Założeniem przedstawianego cyklu, będącego podstawą pracy doktorskiej, jest obecność różnic w składzie płynów ustrojowych, które mogłyby odzwierciedlać toczący się proces neurodegeneracyjny, a których pobranie mogłoby nastąpić w mało inwazyjny sposób. Włączeni do badań pacjenci nie byli selekcyonowani pod względem poziomu wykształcenia, statusu społeczno-ekonomicznego i żadnych innych parametrów społeczno-demograficznych. Wszyscy pacjenci przed wzięciem udziału w badaniu podpisywali pisemnie świadomą zgodę na udział w badaniu.

**Celem prezentowanego cyklu prac była odpowiedź na następujące pytania:**

1. Czy tandemowa spektrometria mas może zostać wykorzystana do oceny składu białek śliny osób zdrowych i z ChP?
2. Czy skład białek śliny chorych na ChP jest różny od składu osób zdrowych?
3. Czy w przebiegu ChP dochodzi do zmian w stężeniach aminokwasów w surowicy krwi, które mogą odzwierciedlać stopień zaawansowania choroby?

#### **Metody**

**W publikacji 1.** proteom śliny oceniany był u chorych na ChP i u osób zdrowych metodą tandemowej spektrometrii mas.

**W publikacji 2.** przeprowadzono ocenę profilu wolnych aminokwasów u chorych na ChP w różnych stadiach metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej

**Niewątpliwymi osiągnięciami pracy doktorskiej lek. Moniki Figury są:**

**W publikacji 1.** wyniki wskazują na możliwe zmiany w proteomie śliny chorych na ChP w porównaniu z grupą kontrolną (osoby zdrowe), w szczególności na niższe stężenie białek S10016A, ARP2/3, VPS4B.

**Dane z publikacji 2.** wskazują na różnice w stężeniach alaniny, argininy, fenyloalaniny i treoniny w surowicy między grupami chorych z wczesną i zaawansowaną ChP.

#### **Nowatorski aspekt prezentowany w przedstawionym cyklu publikacji**

Obecnie brak biomarkerów biochemicznych pozwalających w praktyce, rutynowo na postawienie rozpoznania ChP tym samym poszukiwanie doktorantki z definicji są nowatorskie.

**Publikacja 1.** stanowi pierwsze badanie mające na celu ocenę możliwości wykorzystania tandemowej spektrometrii mas do oceny pełnego proteomu śliny chorych na ChP w porównaniu do osób zdrowych. Jest to istotne w szczególności ze względu na duże możliwości tej metody w identyfikacji różnych białek i peptydów. Badania doktorantki jasno wskazują na różnice w stężeniach białek odpowiedzialnych za różnicowanie adipocytów (S10016A) czy formowanie pęcherzyków endosomalnych (VPS4B). Te ostatnie białka nie były dotychczas łączone z patologią ChP i mogą stanowić interesujący cel dalszych badań.

**W publikacji 2.** zastosowano technikę HPLC celem identyfikacji zmian w profilu aminokwasów u chorych na ChP w różnych stadiach choroby, w tym powikłanej dyskinezami polekowymi i niepowikłanej. Badania te pozwoliły na wskazanie metabolitów, których stężenia potencjalnie różnicują chorych z zaawansowaną i wczesną ChP.

**Publikacja 3.** stanowi jedno z nielicznych dostępnych w literaturze opracowań podsumowujących dotychczasowe badania na temat biomarkerów ChP w ślinie.

#### **Podsumowanie i wnioski**

1. Badania proteomu śliny były prowadzone w Środowiskowym Laboratorium Spektrometrii Mas w Zakładzie Biofizyki Instytutu Biologii i Biotechnologii Państwowej Akademii Nauk - wykazały, że na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że stężenia niektórych białek w ślinie chorych na ChP są niższe niż u osób zdrowych. Zmiany te mogą wynikać z kilku czynników, między innymi ośrodkowego lub obwodowego procesu neurodegeneracyjnego lub zapalnego. Do obniżenia ich stężenia w ślinie może przyczynić się również gorszy stopień odżywienia (S10016A), uszkodzenie mechanizmów naprawy DNA (Arp 2/3) czy zwiększona synteza endosomów w śliniankach (VSP4B)

2. Badanie składu aminokwasów w ślinie zostało przeprowadzone metodą HPLC z detekcją fluorescencyjną w Zakładzie Badań Przesiewowych Instytutu Matki i Dziecka. Na podstawie analizy badań HPLC zaobserwowano u chorych z zaawansowaną ChP w

porównaniu do osób z wczesną ChP spadek stężenia alaniny, argininy i fenyloalaniny oraz wyższe stężenie treoniny na skutek ;

1) zaburzeń wchłaniania białek w przewodzie pokarmowym

wynikające z choroby;

2) Dysfunkcji mitochondrialnej i stresu oksydacyjnego;

3) Jako wyraz postępującego procesu neurodegeneracyjnego w OUN lub

4) efekt długotrwałego stosowania leków dopaminergicznych i inhibitorów obwodowej dekarboksylazy. Profil wolnych aminokwasów nie różnicował przy tym osób z zaawansowaną ChP z dyskinezami płasawicznymi szczytu dawki i bez dyskinez. Praca wskazuje na potencjalną użyteczność oceny profilu wolnych aminokwasów jako markera progresji choroby.

**Wyniki opisane w recenzowanej rozprawie doktorskiej mają znaczący wkład w poznanie patogenezy choroby Parkinsona. Są niezwykle istotne z punktu widzenia poznawczego i aplikacyjnego, gdyż otwierają perspektywy praktycznego wykorzystania do monitorowania przebiegu choroby Parkinsona**

Realizując te zadania Doktorantka dążyła do rozwiązywania problemów o charakterze podstawowym i aplikacyjnym. Wykazała się umiejętnością planowania i wykonania doświadczeń oraz interpretacji wyników, ich syntetycznego przedstawienia i wnikliwego konfrontowania z wynikami innych autorów.

Recenzowana praca napisana została w sposób wskazujący na dużą wiedzę teoretyczną i praktyczną z zakresu biochemicznych zmian w przebiegu choroby Parkinsona.

### **Wniosek końcowy**

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani dr Moniki Figury zatytułowana „: „Zmiany w stężeniach aminokwasów, peptydów i białek w tkankach chorych na chorobę Parkinsona” stanowi oryginalne i nowatorskie rozwiązanie istotnego problemu naukowego oraz spełnia wymogi art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2016 r., poz. 882 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 30 sierpnia 2018 r., poz. 1669), a w przypadku gdy rozprawę doktorską stanowi samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej, także ocenę indywidualnego wkładu kandydata w powstanie tej pracy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia Ministra

Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora). W związku z powyższym, przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM wniosek o dopuszczenie Pani dr Moniki Figury do dalszych etapów przewodu doktorskiego wszczętego w dziedzinie nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, wykonanej w Klinice Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM. Jednocześnie, biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom recenzowanej rozprawy, wartość naukową przeprowadzonych badań oraz dotychczasowy znaczący dorobek naukowy Autorki wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. Moniki Figury stosowną nagrodą.

Prof. Dr n. med. Maria Barcikowska

