

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani Ceren Eyileten-Postuła

zatytułowanej „**ZAŁEŻNOŚĆ POMIĘDZY STĘŻENIEM NEUROTROFICZNEGO CZYNNIKA POCHODZENIA MÓZGOWEGO (BDNF) A ZABURZENIAMI METABOLICZNYMI ORAZ REAKTYWNOŚCIĄ PŁYTEK U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2**”

PROMOTOR: Prof. dr hab. med. Dagmara Mirowska-Guzel

Pani Ceren Eyileten-Postuła jest młodą i niezwykle utalentowaną badaczką, której zainteresowania i pasje koncentrują się wokół najistotniejszych zagadnień współczesnej medycyny i biologii medycznej. Jej imponujący dorobek naukowy, opublikowany w ciągu trzech lat w znakomitych, wysoko punktowanych czasopismach krajowych i zagranicznych zawiera się w 15 pracach z obszaru genetyki, immunologii oraz najczęstszych chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca i choroby układu krążenia – łączna wartość wskaźnika IF wynosi 41,834 (310 w punktacji MNiSW). W co trzeciej publikacji jest Ona pierwszym autorem (w tych pracach IF: 14,724, 100 w punktacji MNiSW), co dowodzi, że jest nie tylko cenionym współpracownikiem w różnych zespołach badawczych lecz także liderem w projektowaniu prac na najwyższym poziomie!

Rozprawa doktorska przedstawiona do niniejszej recenzji jest przygotowana w schemacie, który uwzględnia najważniejsze, według Autorki, prace w jej dorobku, które załączone są jako „rdzeń” Rozprawy i opatrzone stosownym Wstępem, Celem pracy, uszczegółowionymi Metodami i Materiałem oraz podsumowane Dyskusją i końcową Konkluzją.

Wybrane publikacje, pozostające w znakomitej więzi intelektualnej z tytułem Rozprawy to: „Antidiabetic effect of BDNF and its association with inflammation in Type 2 diabetes mellitus” (Eyileten C. i współpracownicy, *J. Diab. Res*, 2017) oraz “Serum BDNF is related to platelet reactivity and metformin treatment in adult patients with Type 2 diabetes mellitus” (Eyileten C. i współpracownicy, *Can. J. Diabetes*, 2019), gdzie łączny IF dla tych prac wynosi 5,078 (MNiSW: 40 punktów).

Głównym celem badania była analiza związku między regulacją procesu zapalnego w T2DM a BDNF i jego potencjalna rola w leczeniu T2DM. Ponadto omówione zostały skutki uboczne i trudności w podawaniu preparatów BDNF z powodu jego nieodpowiednich profili farmakokinetycznych i związku z progresją nowotworową.

Podstawowym celem części eksploracyjnej badania było zbadanie korelacji między reaktywnością płytek krwi a stężeniem BDNF w surowicy u pacjentów z T2DM poddanych długotrwałej terapii kwasem acetylosalicylowym (ASA). Drugorzędnym celem tej części projektu było zbadanie wpływu leczenia metforminą na poziomy BDNF w surowicy u pacjentów z T2DM, a także wpływ leku na parametry biochemiczne, takie jak adiponektyna, leptyna oraz rezystyna.

Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) odgrywa kluczową rolę w neurogenezie, funkcjonowaniu połączeń synaptycznych i neuroregeneracji. Poza

wpływem na choroby układu nerwowego, kilka doniesień udokumentowało związek między stężeniem BDNF w osoczu a ogólnoustrojowymi lub obwodowymi stanami zapalnymi, takimi jak ostry zespół wieńcowy, miażdżyca tętnic, reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca. Wykazano, że obwodowy BDNF jest zmagazynowany w dużych ilościach w płytkach krwi, a stężenia BDNF w osoczu można wyjaśnić jego uwalnianiem w przebiegu aktywacji płytek lub procesie krzepnięcia krwi. Jednakże regulacja BDNF we krwi obwodowej pozostaje słabo poznana. W nielicznych badaniach oceniano wpływ różnych leków przeciwpłytkowych na stężenia BDNF w surowicy i osoczu oraz uwalnianie BDNF z płytek krwi u zdrowych ochotników.

Cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus, T2DM) charakteryzuje się hiperglikemią wynikającą z upośledzonego wydzielania insuliny, zwiększoną produkcją glukozy w wątrobie i zmniejszeniem jej obwodowej utylizacji. Istnieje wiele leków dostępnych w leczeniu T2DM, przy czym metformina jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwcukrzycowych, której stosowanie zmniejsza stężenie glikowanej hemoglobiny oraz glukozy na czczo, jak również stężenie triglicerydów i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Istnieją badania, które wykazały zmianę poziomów BDNF spowodowanych leczeniem metforminą na modelach *in vitro*, zwierzęcych i ludzkich. Jednakże koncentrowały się one na chorobach neurodegeneracyjnych oraz zespole metabolicznym, pomijając bezpośredni wpływ T2DM. Ponadto T2DM jest stanem, w którym występuje skłonność do nadkrzepliwości i wiąże się z nadmierną reaktywnością płytek krwi. Etiologia wysokiej reaktywności płytek krwi (ang. high platelet reactivity, HPR) jest złożona i związana jest z zaburzeniami metabolicznymi, hiperglikemią, współistniejącym stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym. Wśród pacjentów z T2DM markery związane z zapaleniem oraz aktywacją kaskady krzepnięcia osiągają wyższe stężenia, a reaktywność płytek jest u nich większa w porównaniu z osobami zdrowymi. W opisywanym obserwacyjnym, otwartym badaniu włączono pacjentów z T2DM. Była to wstępna, eksploracyjna analiza wyników badania AVOCADO (Aspirin Vs/Or Clopidogrel in Aspirin-resistant Diabetics inflammation Outcomes Study). W surowicy krwi zostały zmierzone parametry hematologiczne, biochemiczne, poziom BDNF oraz reaktywność płytek krwi. Próbkę krwi pobierano w godzinach porannych, 2-3 godziny po ostatniej dawce ASA.

Poddano analizie związek pomiędzy reaktywnością płytek a stężeniem BDNF w surowicy u pacjentów z T2DM w długotrwałej terapii ASA. Ponadto zbadano wpływ leczenia metforminą na poziomy BDNF w surowicy u pacjentów z T2DM, a także na parametry biochemiczne, takie jak adiponektyna. Pacjenci z poziomem BDNF powyżej mediany byli młodszy ($65,60 \pm 8,956$ vs $68,59 \pm 8,516$), częściej palili papierosy (14,6% vs 4,1%); częściej stosowali leczenie metforminą (77,3% vs 54%); mieli większą liczbę płytek krwi ($245,81 \pm 68,85$ 103 / mm³ vs $206,61 \pm 44,48$ 103 / mm³); krótsze wartości CADP-CT ($104,88 \pm 69,73$ sek vs $140,93 \pm 86,63$ sek); wyższe stężenia triglicerydów ($140,73 \pm 67,5$ vs $121,76 \pm 60,49$) i wyższe stężenia TxB₂ w surowicy krwi ($0,938 \pm 1,59$ vs $0,364 \pm 0,76$). W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej czynnikami predykcyjnymi poziomu BDNF w surowicy powyżej

mediany były: leczenie metforminą; aktualne palenie papierosów; liczba płytek krwi; stężenie triglicerydów; stężenie cholesterolu całkowitego i CADP-CT > 74 s. W wielowymiarowej wstecznej analizie krokowej CADP-CT > 141 s; stężenie adiponektyny > 4,22 µg / ml; cholesterol całkowity i LDL były niezależnie związane z poziomami BDNF w surowicy powyżej mediany.

Po raz pierwszy wykazano związek między poziomem BDNF i leczeniem metforminą u pacjentów z T2DM. Dodatkowo potwierdzono wcześniejsze doniesienia, że stężenie BDNF w surowicy może być przynajmniej częściowo związane z reaktywnością płytek w T2DM podczas terapii przeciwplatekowej, ponieważ wykazano, że poziomy BDNF w surowicy u pacjentów z T2DM z wysoką reaktywnością płytek były wyższe niż u pacjentów z prawidłową reaktywnością płytek krwi pomimo leczenia przeciwplatekowego. Ponadto wyniki tego badania sugerują, że BDNF może partycypować w metabolizmie lipidów, ponieważ poziomy adiponektyny były istotnie związane ze stężeniem BDNF w surowicy. Prospektywne, randomizowane badanie dostarczyłoby ostatecznych dowodów na związek statusu reaktywności płytek krwi i BDNF w tej grupie pacjentów i pomogłoby wyjaśnić mechanizmy leżące u podstaw tych zależności.

Podsumowując, opisywane badania sugerują, że stężenie BDNF w surowicy może być związane z wyższą reaktywnością płytek krwi u pacjentów z T2DM, co również obserwowano we wcześniejszych badaniach. Jednakże liczba badań jest ograniczona i potrzebne są dalsze analizy, aby zrozumieć mechanizm reaktywacji płytek i wpływ BDNF przy stosowaniu różnych terapii przeciwplatekowych i jego potencjalnego związku z nowymi biomarkerami funkcji płytek. Ponadto metabolizm lipidów może być również związany z poziomem BDNF u pacjentów z T2DM, ponieważ po raz pierwszy wykazano, że stężenie adiponektyny, cholesterolu całkowitego i LDL były niezależnie związane z poziomami BDNF w surowicy. Odkrycia te mogą wskazywać, że BDNF posiada istotną pozycję w centralnej regulacji metabolizmu energetycznego i rozregulowanie sygnalizacji neurotrofinowej przyczynia się do występowania zaburzeń metabolicznych (takich jak cukrzyca) i może odgrywać rolę w leczeniu cukrzycy i dyslipidemii. Ponadto leczenie metforminą może mieć wpływ na stężenie BDNF u pacjentów z T2DM, ale obserwacja ta wymaga dalszych badań. Ponieważ w literaturze istnieje kilka doniesień z rozbieżnymi wynikami dotyczącymi poziomów BDNF u pacjentów z cukrzycą, potrzebne są dalsze, lepiej zaprojektowane badania ze starannie ustalonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, oraz z większą liczbą pacjentów. Ponadto kompleksowy przegląd systematyczny i metaanaliza mogą pomóc w wyjaśnieniu sprzecznych wyników w tej dziedzinie.

Czy w Rozprawie można znaleźć jakieś niedociągnięcia ? Osobiście chętnie zobaczyłbym we Wstępie lub w Dyskusji kilka odniesień, opartych oczywiście na danych z piśmiennictwa (o ile takie istnieją !) do ewentualnego wzajemnego związku pomiędzy BDNF a polineuropatią cukrzycową – otwarte prawdopodobnie pozostaje pytanie (ale warto je zadać !) czy w cukrzycowej „burzy metabolicznej” ten krótki peptyd uwalniany z płytek może być naturalnym „ratunkowym stymulatorem” dla ginących w tej chorobie neuronów obwodowych oraz zagrożonych neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym ? Ta nie poruszona kwestia nie wpływa oczywiście w żaden sposób na moją niezwykle wysoką ocenę przedstawionej Rozprawy, która jest wyjątkowo cennym poszerzeniem ciągle niepełnej wiedzy o jednej z najczęstszych chorób cywilizacyjnych, jaką jest cukrzyca typu 2 !

Podsumowując, niniejszym stwierdzam, iż rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt. *„Zależność pomiędzy stężeniem neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) a zaburzeniami metabolicznymi oraz reaktywnością płytek u pacjentów z cukrzycą typu 2”*, przedstawiona przez Panią Ceren Eyiletten-Postuła 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. 2016 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 2018. Poz. 1669) i wnioskuję do Wysockiej Rady o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej !

Z uwagi na unikatowy charakter rozprawy i opisane nowe mechanizmy patofizjologii choroby cukrzycowej a także możliwe przyszłe implikacje praktyczne wnioskuję o przyznanie wyróżnienia Pani Ceren Eyiletten-Postuła.

Prof. dr hab. n. med.
Paweł Januszewicz
specjalista chorób dziecięcych
PWZ 6190794

Prof. dr hab. n. med. Paweł Januszewicz

Wydział Lekarski Uniwersytetu Rzeszowskiego w Rzeszowie