

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Pamelii Czajki pt. „Określenie znaczenia rokowniczego nowych mikroRNA związanych z płytkami krwi u pacjenta z udarem niedokrwiennym”.

Podstawową przyczyną udaru mózgu jest migotanie przedsionków, na kolejnych pozycjach znajdują się przyczyny związane z dysfunkcją mikrokrążenia i drobnych naczyń przede wszystkim w następstwie procesu miażdżycowego. Migotanie przedsionków to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa. Jego częstość w populacjach europejskich stale rośnie. Częstość występowania wynosi około 0,4-1% wśród całej populacji. Umieralność wśród osób z migotaniem przedsionków jest prawie dwa razy większa niż u osób z rytmem zatokowym. Powodem wiodącym są powikłania zakrzepowo-zatorowe w tym udar mózgu. Udar mózgu stanowi także jedną z wiodących przyczyn inwalidztwa. Metody terapeutyczne, z każdym rokiem są coraz lepsze. Rutynowe leczenie z wykorzystaniem metod inwazyjnych i optymalnej farmakoterapii pozwalają na minimalizację następstw. Problemem są jednak czynniki prowadzące do opóźnień przedszpitalnych, istotnie ograniczających możliwości terapeutyczne. Z tego względu poszukiwanie metod wyodrębniających pacjentów podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru czy też grup o gorszym rokowaniu jest cenne.

Z powyższych powodów uważam, że podjęcie powyższego tematu było słuszne. Celem pracy jest ocena ekspresji wybranych mikroRNA krążących we krwi pełnej, aby określić ich przydatność diagnostyczną i prognostyczną u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu w ostrej fazie.

Badaniu poddano populację 60 pacjentów z rozpoznaniem ostrego udaru niedokrwienego mózgu włączonych do badania w czasie pierwszej doby od początku epizodu. Grupę kontrolną stanowiło 30 dobranych pod względem wieku i płci pacjentów bez incydentu naczyniowego ze strony układu nerwowego (udar, przemijający atak niedokrwieny) w wywiadzie, lecz z obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub przebytymi incydentami wieńcowymi. Ocenie poddano ekspresję mikroRNA ocenianych metodą qRT-PCR w próbkach krwi pełnej pobranej z żył obwodowych w pierwszej dobie udaru oraz w siódmej dobie, a w grupie kontrolnej jednorazowo.

Przedłożona do oceny praca obejmuje łącznie z pozycjami literatury i indeksami 82 strony. Piśmiennictwo, liczące 165 pozycji, głównie anglojęzycznych, zawiera najistotniejsze i najnowsze doniesienia dotyczące prezentowanego zagadnienia. W tekście pracy znajdują się 4 zestawienia tabelaryczne i 10 klarownych rycin znakomicie ułatwiające zrozumienie zarówno podstaw teoretycznych jak i doskonale prezentujących uzyskane wyniki.

Układ rozprawy jest typowy dla prac doktorskich. W obszernym wstępie w oparciu o dobrze i celowo dobrane piśmiennictwo, Doktorantka zaprezentowała należyłą wiedzę z obranego tematu, omówiła zarówno epidemiologię, patofizjologię, ale także postępowanie terapeutyczne i diagnostyczne. Przedstawiona została współczesna wiedza w oparciu o badania przedkliniczne i kliniczne na temat roli mikroRNA w patofizjologii udaru, a także związek z procesem aktywacji płytek krwi.

Lektura wstępu sugestywnie prowadzi czytelnika do rozdziału „Cele pracy”, uzasadniając celowość podjęcia badań będących tematem rozprawy. Rozdział „Metody” prezentuje prawidłowy schemat doboru grupy badanej.

Doktorantka opierając się na uzyskanych wynikach stwierdza, że obecność zależności czasowej pomiędzy faktem wystąpienia udaru mózgu, a ekspresją miR-16-5p, let-7e, miR-106b-5p potwierdza związek przyczynowy, co oznacza, że można mówić nie tylko o markerze, ale o czynniku ryzyka udaru, natomiast w odniesieniu do miR-125a-3p i 5p różnica jest istotna, lecz konieczne byłyby dalsze badania w celu określenia roli jako potencjalnego markera. Ekspresja miR-16-5p wykazała ponadto istotną korelację z ciężkością udaru w krótkoterminowej obserwacji stąd można by mówić o markerze rokowniczym dotyczącym okresu hospitalizacji.

W syntetycznej dyskusji Doktorantka trafnie konfrontuje otrzymane wyniki z danymi z literatury. Praca poprawna edytorsko, znajdują się w niej pojedyncze błędy literowe. Pominęto w tekście pracy pozycję piśmiennictwa nr 148. Wskazane byłoby posługiwać się określeniem przewlekłe zespoły wieńcowe zamiast stabilna choroba wieńcowa.

Praca ma istotne walory poznawcze, a wnioski wynikające z pracy mają wartość praktyczną i przyczyniają się do wzbogacenia wiedzy na temat roli mikro RNA w patomechanizmie udaru, a także ich potencjalnej roli czynników ryzyka i markerów diagnostycznych i prognostycznych. Temat pracy stanowczo zasługuje na dalsze kontynuowanie. Szczególnie istotne byłoby rozszerzenie badanej grupy, a także zwiększenie oceny zależności występowania zmian w zależności od obecności różnych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Warto by dokładniej przyjrzeć się także populacji pacjentów leczonych różnymi grupami leków przeciwkrzepliowych. Warto zwrócić także uwagę na uprzednią aktywność fizyczną pacjenta, szczególnie w przypadku aktywności, dla których czynnikiem ryzyka jest skumulowana ilość godzin treningów.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018

poz. 1668). W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Pauliny Czajki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wobec innowacyjności i dużej wartości merytorycznej pragnę wystąpić z wnioskiem o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. med.
Grzegorz Grześk
specjalista kardiologii,
farmakologii klinicznej
i chorób wewnętrznych,