

Warszawa, 24.07.2023r.

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

wpłynęło dnia 10.08.2023

O C E N A

rozprawy doktorskiej mgr. Michała Bartoszewicza

pt. „**WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNA WYBRANYCH MOLEKULARNYCH I KLASYCZNYCH CZYNNIKÓW RYZYKA W PRZEBIEGU KLINICZNYM CHOROBY WIĘNCOWEJ ROZPOZNANEJ W MŁODYM WIEKU**”

Zaburzenia będące czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych mogą stanowić zagrożenie wiele lat przed wystąpieniem objawów klinicznych. Z tego powodu właściwe postępowanie klinicystów, w tym kardiologów może być znacznie utrudnione. Jak powszechnie wiadomo, etiopatogeneza miażdżycy jest złożona. Choroba wieńcowa (CAD) będąca właściwie zespołem chorobowym, o sporym zróżnicowaniu klinicznym, spowodowanym zwężeniem/zamknięciem naczyń wieńcowych, najczęściej spowodowana jest miażdżycą. CAD jest chorobą wielogenową i ujawnia się w efekcie współdziałania polimorfizmów wielu genów oraz wpływu czynników środowiskowych. Do określenia genetycznej predyspozycji do chorób stosuje się dwie metody badań genetycznych: badanie asocjacyjne obejmujące cały genom lub badanie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genu kandydata - SNP (ang. *single nucleotide polymorphism*). Dotychczasowe badania pozwoliły zidentyfikować kilkadziesiąt miejsc w genomie (*loci*) mogących mieć związek z ryzykiem CAD w różnych populacjach. Receptor CD36 jest scavenger receptorem (SR) zaangażowanym w etiopatogenezę chorób sercowo-naczyniowych. Badania kohortowe, ale także długoterminowa obserwacja, pacjentów z CAD może być krytyczna dla zrozumienia profili ekspresji receptora CD36 i jego funkcjonalności oraz powiązania funkcji receptora

CD36 z chorobami sercowo-naczyniowymi. Stężenie sCD36 w ludzkim osoczu u osób otyłych i z cukrzycą typu 2 jest 4-krotnie wyższe w porównaniu do osób zdrowych z prawidłowym BMI. U pacjentów z miażdżycą wyższa echogeniczność blaszek miażdżycowych koreluje z wyższym stężeniem sCD36 w osoczu, co wskazuje na udział sCD36 w destabilizacji blaszek poprzez aktywację płytek i makrofagów. Cholesterol frakcji LDL jest internalizowany do wszystkich komórek poprzez błonowy receptor LDLR, podlegający regulacji. Za tą regulację odpowiada białko PCSK9, czyli konwertaza proproteiny subtylizyna/keksyna typu 9. Inhibitory ekspresji genu *PCSK9* lub aktywności samego białka PCSK9 są wykorzystywane w leczeniu hipercholesterolemii i jej powikłań. W miażdżycy dochodzi także do wzrostu stężenia interleukiny proaterogennej – 6 (IL-6). Poszukiwanie związku zmienności stężeń wymienionych białek w osoczu z wybranymi parametrami biochemicznymi i klinicznymi u pacjentów z CAD rozpoznaną w młodym wieku wydaje się zatem dobrym uzupełnieniem badań.

Celem rozprawy doktorskiej mgr. Michała Bartoszewicza były: analiza wartości predykcyjnych wybranych polimorfizmów regionu kodującego domenę wiążącą oxLDL oraz LCFA w genie *CD36* w ramach 10-letniego okresu obserwacji pacjentów a także ocena możliwości oznaczania stężenia białek sCD36, PCSK9, VEGF-A i IL6 w osoczu, jako markera zwiększonego ryzyka miażdżycy.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 67 stron druku i składa się ze wstępu, przedstawienia celu pracy, opisu materiałów i metod, omówienia wyników i ich dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykazu skrótów, piśmiennictwa oraz załączonej publikacji będącej rezultatem prowadzonych przez Doktoranta badań (**Bartoszewicz M.** and Rać M.: Prognostic Value of the Selected Polymorphisms in the CD36 Gene in the Domain-Encoding Lipid-Binding Region at a 10-Year Follow-Up for Early-Onset

CAD Patients. Biomedicines 2023, 11(5), 1332; doi.org/10.3390/biomedicines11051332.
wskaźnik IF = 4,757; punktacja MNiSW: 100).

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorant charakteryzuje grupy kontrolną i badaną. Grupą z CAD jest 100 (75 mężczyzn i 25 kobiet) osób z chorobą zdiagnozowaną w wieku do 50 r.ż. u mężczyzn i w wieku do 55 r.ż. u kobiet. Autor dokładnie określił kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Doktorant prezentuje w skrupulatny, a jednocześnie przejrzysty dla czytającego, sposób zastosowane metody i procedury. Otrzymane wyniki badań Doktorant analizuje wykorzystując testy statystyczne, które dobrane zostały w mojej ocenie prawidłowo. Kolejny rozdział pracy to „Dyskusja”. Uzyskane wyniki Doktorant opisał szczegółowo oraz poddał je dyskusji. Omówienie wyników umożliwiło wyciągnięcie wniosków końcowych. Treść ich jest odpowiednia w odniesieniu założeń a także celu rozprawy doktorskiej oraz odpowiednio odniesione do wyników. Na końcu pracy Doktorant załączył streszczenia w języku polskim i angielskim. Przedstawione piśmiennictwo jest aktualne, właściwie dobrane, wystarczająco obszerne. Obejmuje 179 pozycji.

Zgodnie z przepisami ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” rozprawa doktorska ma prezentować ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy doktorskiej ma być oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a dysertację może stanowić praca pisemna, w tym monografia naukowa lub zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych. Mając powyższe na uwadze, w mojej opinii dotyczącej rozprawy doktorskiej magistra Michała Bartoszewicza, przedstawiam trzy wymagane przez ustawodawcę elementy:

1) ocenę wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w określonej dyscyplinie;

2) ocenę wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora;

3) ocenę wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Ad.1

W mojej ocenie praca doktorska mgr. Bartoszewicza przedstawia we właściwy oraz odpowiednio rozległy sposób. Doktorant prezentuje wiedzę medyczną na wysokim poziomie. Poszczególne części rozprawy są przedstawione w jasny, zwięzły i umożliwiający dokładne prześledzenie koncepcji naukowej dla czytającego. Poruszany temat jest w mojej ocenie zagadnieniem wartym uwagi oraz o dużym znaczeniu w ujęciu klinicznym.

Ad.2

Przedstawiona rozprawa jednoznacznie wskazuje, w mojej ocenie, na zdolność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Skrupulatnie a jednocześnie bardzo rzeczowo i bez zbędnych dygresji został opracowany wstęp, dokładnie określono także cel pracy. Sam eksperyment został zaplanowany właściwie i dużą dokładnością. Na uwagę zasługuje fakt sprawnego i bardzo rzeczowego przeprowadzenia dyskusji. Potwierdzeniem istotności oraz wartości przeprowadzonych badań jest opublikowane doniesienie naukowe, w czasopiśmie o wysokim czynniku oddziaływania (IF=4,757). (**Bartoszewicz M.** and Rać M.: Prognostic Value of the Selected Polymorphisms in the CD36 Gene in the Domain-Encoding Lipid-Binding Region at a 10-Year Follow-Up for Early-Onset CAD Patients. *Biomedicines* 2023, 11(5), 1332; doi.org/10.3390/biomedicines11051332. wskaźnik IF = 4,757; punktacja MNiSW: 100)

Ad.3

Praca naukowa stanowi opracowanie oryginalne, nowatorskie oraz posiadające duży potencjał klinicznej użyteczności. Temat choroby wieńcowej i jej czynników ryzyka jest tematem istotnym i bardzo aktualnym w kontekście chorób cywilizacyjnych. Rozprawa stanowi spójną, bardzo jasną dla czytelnika całość. Autor prezentuje badania z pogranicza biochemii, kardiologii i genetyki, skrupulatnie wyjaśniając podstawy zagadnienia. Zastosowane metody badawcze są metodami nowoczesnymi, właściwie dobranymi. Jak zaznaczył Autor, do dziesięcioletniej obserwacji pacjentów z CAD wybrano cztery najczęstsze polimorfizmy wykryte w regionie genu *CD36*, który koduje domenę wiążącą oxLDL. Wykorzystano metodę ELSA do zbadania stężenia receptorów CD36 i PCSK9 oraz cytokin VEGF-A i IL-6 w osoczu pacjentów oraz metodę PCR do amplifikacji DNA i metodę denaturacyjnej wysokosprawnej chromatografii ciekowej (DHPLC) do analizy SNP. Całość uzupełniono zastosowaniem adekwatnie dobranych testów statystycznych. Przedstawione badania pozwalają na ocenę możliwej roli receptora CD36 we wczesnym etapie tworzenia się zmian miażdżycowych w naczyniach, co skutkuje wystąpieniem CAD. Rzeczywiście, tak jak podkreśla Doktorant - obserwacja po dziesięciu latach jest badaniem pionierskim.

Uwagi recenzenta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską można mieć jedynie wrażenie pewien niedosyt, że Doktorant po przeprowadzeniu tak nowatorskich badań, których wyniki są niezwykle, w mojej ocenie ważne, dla współczesnej medycyny, opublikował tylko jedną pracę oryginalną. Dodatkowo, na str. 18, linijka 15– opis metodyki zawiera niewielki błąd gramatyczny.

Powyższe uwagi nie wpływają na ogólną wysoką ocenę rozprawy, która spełnia wszystkie kryteria i standardy stawiane rozprawom doktorskim. W oparciu o powyższą pozytywną opinię wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Pomorskiego

Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie mgr. Michała Bartoszewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Marta Goschorska

A handwritten signature in blue ink, consisting of two parts: 'Marta' on the left and 'Goschorska' on the right, both written in a cursive style.