

Prof. dr hab. n med. Przemysław Nowacki
Katedra i Klinika Neurologii PUM w Szczecinie
Ul. Unii Lubelskiej 1
71 – 252 Szczecin

Szczecin, dnia 25. 10. 2016

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej zatytułowanej:

Ocena znaczenia czynników neurotroficznych w rozwoju powikłań chemioterapii w obrębie układu nerwowego

Lek Joanny Rybackiej-Mossakowskiej ze studium doktoranckiego w Zakładzie
Neurochemii i Neuropatologii Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Promotor: dr hab. n. med. Sławomir Michałak

Wydłużający się czas życia społeczeństwa, lepsza wykrywalność nowotworów, a zwłaszcza bardziej agresywne i konsekwentne podejście do ich leczenia, poza niekwestionowanymi korzyściami, przynoszą także poważne problemy. Jednym z nich jest ekspozycja układu nerwowego na chemioterapię, prowadząca do jego uszkodzenia, przynajmniej na czas leczenia, często jednak nieodwracalnego. Do tej pory nie udało się opracować sposobów zatrzymania postępu zmian neurologicznych, nie mówiąc o ich odwróceniu. Stąd też poszukiwania mechanizmów endogennej protekcji czy nawet neuroregeneracji, a z drugiej strony markerów gorszego rokowania co do ryzyka uszkodzenia układu nerwowego są ze wszech miar uzasadnione, a wręcz niezbędne.



W tym świetle temat badań wybrany przez Koleżankę Joannę Rybacką-Mossakowską jest nowoczesny, bardzo aktualny i w pełni uzasadniony, w tym z klinicznego punktu widzenia.

Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich, z jasno wydzielonymi rozdziałami, jest bardzo dobrze opracowana edytorsko z licznymi czytelnymi ilustracjami.

Właściwy tekst poprzedza długa lista skrótów z objaśnieniami – jest to bardzo przydatne w dalszej analizie pracy. Konstrukcja rozprawy podporządkowana jest celom merytorycznym pracy, na które składa się:

- określenie częstości występowania powikłań neurologicznych po chemioterapii oraz ich profilu klinicznego,
- skorelowanie ekspresji BDNF, NT3 i NT4 w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej z wynikami oceny klinicznej i klinimetrycznej przed rozpoczęciem i po zakończeniu chemioterapii,
- zbadanie związku powikłań chemioterapii i ekspresji neurotrofin w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej z uruchomieniem anty-neuralnej/onkoneuronalnej immunologicznej odpowiedzi humoralnej.

Obszerny, dobrze przemyślany a zarazem wyczerpujący *Wstęp* wprowadza bardzo dobrze czytelnika w problematykę, którą zajmuje się dalej Doktorantka, a ponadto świadczy o jej przygotowaniu do tematu. Rozdział ten składa się z logicznie powiązanych ze sobą części, mających na celu zapoznanie z zagadnieniami niezbędnymi do dalszego śledzenia wywodu badawczego.

Cele rozprawy, wymienione wcześniej, przedstawione są jasno, w 3 punktach, stanowiących logiczną konsekwencję rozważań prowadzonych przez Autorkę we wstępie.

Materiał. Badaniami objęto grupę 133 chorych (80 mężczyzn i 53 kobiety), hospitalizowanych w Oddziałach Onkologii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, z powodu nowotworów płuc. Grupa badanych osób była reprezentatywna do podjęcia dalszych badań i wyciągania wniosków. W *Metodyce* podane są metody analizy ekspresji neurotrofin, przeciwciał, w tym onkoneuronalnych, a ponadto Doktorantka wymienia ważniejsze testy oceny klinimetrycznej badanych chorych. W dalszej części pracy Autorka powołuje się na grupę kontrolną (niektóre tabele

w rozdziale *Wyniki*), jednak w tekście rozprawy nie znalazłem informacji na temat tej grupy, poza stwierdzeniem, że wiek pacjentów był porównywalny do grupy badanej (strona 42).

Rozdział *Wyniki* konsekwentnie wiąże się z proponowanymi celami szczegółowymi pracy. W pierwszej części rozdziału Autorka ilustruje rodzaj, częstość występowania oraz dynamikę objawów neurologicznych analizowanych chorych. Stwierdza, że u połowy pacjentów po 6 miesiącach obserwacji doszło do progresji objawów, głównie pod postacią neuropatii czuciowo-ruchowej oraz cerebellopatii. Analiza funkcji poznawczych oraz sprawności neuropsychologicznych ujawniła ich różne zachowanie po półrocznej obserwacji, generalnie jednak nastąpiło pogorszenie funkcji poznawczych i wykonawczych w porównaniu do grupy kontrolnej.

W dalszej części rozdziału Autorka wnikliwie analizuje zachowanie wybranych neurotrofin w odniesieniu do wyników uzyskanych w testach klinicznych. Okazało się, że poziomy neurotrofin korelowały z domenami funkcji poznawczych i punktacją w skali depresji Hamiltona, nie korelowały natomiast, z wyjątkiem trendu w odniesieniu do BDNF, z deficytem neurologicznym.

Analiza typu autoprzeciwciał u badanych chorych ujawniła, że najczęściej występowała ich postać antyneuralna, rzadziej przeciwciała onkoneuronalne, a u części pacjentów odnotowano współwystępowanie obu typów przeciwciał. Obecność autoprzeciwciał wiązała się z większym deficytem neurologicznym w chwili włączenia pacjentów do badania, nie wiązała się natomiast z progresją objawów neurologicznych. Godny odnotowania jest wynik sugerujący ochronne działanie BDNF na układ nerwowy, co manifestowało się mniejszym ryzykiem ujawnienia nowych objawów po okresie półrocznej obserwacji. Z drugiej strony, NT3 okazała się być markerem wystąpienia nowych objawów neurologicznych u chorych z ekspresją autoprzeciwciał, a NT4 odegrała podobną rolę, ale u chorych, u których nie stwierdzono autoprzeciwciał.

W efekcie swoich badań, zawartych w rozdziale *Wyniki*, Doktorantka stwierdziła, że w czasie chemioterapii doszło do progresji deficytu neurologicznego ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, pogorszenia funkcji poznawczych, zmian ekspresji neurotrofin w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej oraz rozwoju odpowiedzi humoralnej przeciwko antygenom układu nerwowego.

W rozdziale *Dyskusja* Autorka rozprawy interpretuje otrzymane wyniki i porównuje je z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Pozwala to czytelnikowi na wyrobienie sobie poglądu na wiele interesujących spraw poruszanych w pracy. Pani Doktor w sposób przejrzysty interpretuje uzyskane przez siebie wyniki. Ustosunkowuje się do każdego problemu, którego próby rozwiązania podjęta się w rozprawie. Rozdział *Dyskusja* dowodzi dużej wiedzy Koleżanki i zdolności do wyważonego wnioskowania.

Wnioski, w liczbie 4, są próbą odpowiedzi na pytania sformułowane jako cele rozprawy. W moim przekonaniu najbardziej wartościowy jest wniosek numer 4. Proponowałbym przerehabilitowanie wniosku numer 3, (a może nawet rezygnację z jego treści?) i połączenie z wnioskiem nr 4.

Piśmiennictwo, w liczbie 231 pozycji dobrane jest i wykorzystane w poszczególnych miejscach pracy w sposób właściwy.

Z obowiązku recenzenta odnoszę się też do pewnych uchybień. Nie mogłem doszukać się opisu wspomnianej wcześniej grupy kontrolnej. W tabelach 4, 5, 6 i po części 7 mediana wynosiła 0 - czy oznacza to, że dominowały przypadki z brakiem ekspresji wymienianych w tych tabelach neurotrofin? Może jednak warto byłoby pokusić się o podanie średnich, chociaż jak się domyślam grupa nie miała rozkładu normalnego, ale dane miały wartości numeryczne. W kilku miejscach doszukałem się „literówek” na przykład na stronach 57, 62, 64...

Wymienione powyżej uchybienia nie zmieniają oczywiście mojej pozytywnej oceny całości pracy, można je rozważyć podczas przygotowywania tekstu do publikacji.


W całości rozprawa doktorska Koleżanki Joanny Rybackiej-Mossakowskiej jest bardzo dobrze przemyślanym i wykonanym opracowaniem tematu, wnoszącym w wielu miejscach nowe przemyślenia, co istotne, ważne także z klinicznego punktu widzenia. Świadczy o głębokiej wiedzy Doktorantki i dobrze opanowanym warsztacie naukowym. Moje przekonanie ugruntowuje sposób rozwiązania problemów, wnikliwość i wieloaspektowość, z jaką Autorka podeszła do zagadnienia.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu



z prośbą o dopuszczenie lekarz Joanny Rybackiej-Mossakowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, o ile nie ma przeszkód formalnych, wnoszę, na podstawie wartości merytorycznej rozprawy, o jej wyróżnienie.


Kierownik
Katedry i Kliniki Neurologii PUM
prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki