

Prof. dr hab. Lech Chrostek

Zakład Diagnostyki Biochemicznej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Justyny Kubackiej „Znaczenie wybranych aminokwasów i ich metabolitów w ocenie ryzyka kardiometabolicznego u kobiet w średnim wieku”

Przedstawiona do oceny rozprawa stanowi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, w których kandydatka jest pierwszym autorem a współautorzy określają swój procentowy udział, co jest zgodne z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.). Cykl tych 4 publikacji to dwie prace oryginalne i dwie prace przeglądowe opublikowane w czasopismach o łącznej punktacji 280 według MEiN. W tym miejscu pojawia się pytanie dotyczące informacji na stronie tytułowej rozprawy, na której nie widać jednostki macierzystej promotora, jako jednostki uczelni, w której zrealizowano badania (rozprawę).

Ocena Merytoryczna:

We wstępie, Doktorantka wprowadza czytelnika w świat regulacji metabolizmu, w szczególności metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych i aromatycznych, wiążąc je z informacjami o występowaniu zespołu kardiometabolicznego. Spośród długiej listy czynników ryzyka skupiła się na tzw. konwencjonalnych czynnikach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych takich jak hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, stan zapalny, stłuszczenie wątroby i współczynnik przesączania kłębuszkowego, nie pomijając roli wapnia w metabolizmie glukozy i aminokwasów. Przegląd i analizę literatury dotyczącej roli aminokwasów w zaburzeniach metabolicznych prowadzących do rozwoju otyłości, insulinooporności i cukrzycy typu 2, Doktorantka zawarła w dwóch publikacjach przeglądowych. Jestem przekonany, że systematyczna i dogłębna wiedza przekazana w tych monografiach naukowych, stanowi rzetelne źródło informacji naukowej i może być cennym materiałem

dydaktycznym, i jako taka powinna zostać upowszechniona w środowiskach uniwersyteckich oraz instytucjach naukowo-badawczych. W tych monografiach, oprócz jasno sformułowanych celów, znajduję również krytyczną ocenę ich realizacji, co nie jest powszechną praktyką. Szczególnie ważnym jest, że opracowania te nie urywają się nagle, jak większość tego typu prac, lecz kończą się zwięzłym podsumowaniem, w którym zawarto również wskazówki co do dalszego kierunku poszukiwań racjonalnych rozwiązań. Jediną uwagę kieruję w stronę wniosku 1 polskiego opracowania rozprawy, który wydaje się bardziej być zbyt obszernym opisem wyników niż faktycznym wnioskiem. Ale z drugiej strony, umiejętność podsumowania przeglądu literatury stanowi prawdziwe wyzwanie, któremu udaje się czasami sprostać po wielu latach pracy naukowej.

Uwagi odnośnie prac oryginalnych:

Przyglądając się pracom oryginalnym należy podkreślić staranną charakterystykę pacjentów, uwzględniającą porównywalne pod względem liczebności grupy badane stratyfikowane pod względem statusu glikemicznego i uczciwe przyznanie do braku standaryzacji porównywanych grup pod względem wieku. Na uwagę zasługuje również bardzo bogate opracowanie statystyczne wyników badań z zastosowaniem zaawansowanych narzędzi statystycznych w postaci analizy korelacji z uwzględnieniem adjustacji do wieku i wskaźnika BMI, co pozwoliło na formułowanie bardziej precyzyjnych wniosków. Zastosowano również metody analizy dwuczynnikowej ANOVA, analizą regresji logistycznej i analizę krzywych ROC. To wszystko skłania mnie do skierowania uwagi promotora rozprawy w kierunku cyklicznych konkursów na najlepszą pracę doktorską przygotowaną z zastosowaniem narzędzi statystyki i analizy danych, organizowanych przez StatSoft Polska pod patronatem Polskiego Towarzystwa Statystycznego. W zakresie zastosowanej metodyki, należy podkreślić iż w pracach oryginalnych można znaleźć zarówno komercyjnie dostępne metody wykonywane na analizatorach, metodę ELISA, jak i wysokospecjalistyczne niedostępne w medycznych laboratoriach diagnostycznych takie jak wysokosprawna chromatografię ciecząową połączoną z jonizacją elektrorozpylającą/potrójną kwadropolową spektrometrię mas. Wprowadzie ta ostatnia metoda była realizowana poza macierzystą placówką, ale z drugiej strony dowodzi umiejętności nawiązywania efektywnej współpracy naukowej z innymi jednostkami naukowymi, co w mojej opinii jest dużym osiągnięciem zespołu

badawczego, a w szczególności promotora. Jednocześnie, co jest jeszcze jedną pozytywną cechą rozprawy w opinii Recenzenta, Doktorantka stosuje określone wzory do oceny aktywności enzymów zaangażowanych w szlaku kinureninowym. To przykład nowoczesnego podejścia do oceny szlaków metabolicznych, które coraz częściej przyjmuje kształt rozbudowanych wzorów matematycznych tzw. algorytmów, rozpowszechnianych jako zamienników inwazyjnych badań klinicznych.

Kolejną zaletą rozprawy jest krytyczne podejście do ograniczeń badań, które możemy znaleźć zarówno w polskiej wersji opisowej, jak i w oryginalnych pracach. Wprawdzie, coraz częściej z taką inicjatywą wychodzą czasopisma, i tu również widzimy stosowny tekst w oryginalnej pracy, niemniej jednak niezależnie od źródła inicjatywy, należy ten aspekt publikacji ocenić pozytywnie. Odnośnie 1 publikacji oryginalnej, autorzy pracy wskazują także kryteria wykluczenia udziału w badaniach. To bardzo dobra praktyka, bowiem często zapominamy o tym ważnym aspekcie rekrutacji pacjentów do grup badanych, koncentrując się głównie na kryteriach włączenia czyli rozpoznania zaburzenia czy choroby. A takie podejście świadczy o szerokim spojrzeniu na analizowane zjawisko, które rzadko występuje w populacji jako izolowane od innych problemów zdrowotnych, a często może zmieniać prawdziwy obraz choroby i kształtować wyniki. Całość rozprawy, a w szczególności prace eksperymentalne zostały uwieńczone pięcioma wnioskami, mającymi interesujące implikacje praktyczne, z których najistotniejszym wydaje się ten, w którym Doktorantka wskazuje na modyfikacje szlaku kinureninowego jako cel terapeutyczny cukrzycy typu 2 u otyłych kobiet. Choć równie istotna jest uwaga o możliwości wykorzystania metabolitów tryptofanu i aminokwasów rozgałęzionych w celach diagnostycznych, prognostycznych i rokowniczych w zaburzeniach kardiometabolicznych. Uwadze Recenzenta nie uszedł fakt syntetycznego podsumowania wynikającego z przeglądu literatury oraz prac oryginalnych zawartego w treści ostatniego wniosku w polskim opracowaniu rozprawy. Jedyne pytanie jakie mogę skierować do Doktorantki to prośba o interpretację ujemnej korelacji BCAAs a cholesterolem całkowitym i LDL-Ch i również ujemnej korelacji z HDL-Ch w grupie kobiet z dysglikemią, przy założeniu, że zwiększone stężenie BCAA jest czynnikiem predysponującym do zaburzeń kardiometabolicznych. Z drugiej strony, w modelu analizy wariacji dwukierunkowej, nie wykazano związku stężenia HDL-Ch ze statusem glikemicznym w zależności od wartości odcinającej stężenia BCAA.

Związek ten pojawia się ponownie w dysglikemicznej grupie kobiet w analizie regresji logistycznej przy wzroście stężenia BCAA o 10 jednostek. Drugie zapytanie dotyczy drugiej pracy oryginalnej. Badania wykazały, że kobiety zT2D mają wyższe stężenia tryptofanu, kwasu kinureninowego oraz wskaźników służących do oceny aktywności enzymów szlaku kinureninowego niż kobiety z normoglikemią. Jak to się ma do obserwacji, że silniejszy jest związek BMI z metabolitami kwasu kinureninowego u normoglikemicznych otyłych kobiet uwzględniając fakt porównywalnych częstości kategorii otyłości pomiędzy grupą normoglikemiczną i grupą kobiet chorych na T2D?

Ocena edytorska:

W pracy znajduję pojedyncze przestarzałe terminy jak nazwa trójglicerydy, czy gospodarka węglowodanowa i lipidowa. Niezrozumiały jest zapis „nasileniu regulacji syntezy ATP (str.23).

Ocena końcowa:

Przedłożona rozprawa jest cyklem opublikowanych prac powiązanych tematycznie, co oznacza, że spełniły bardzo ostre i wymagające kryteria ustanowione przez redakcję w/w czasopism. Stwierdzam, iż wyniki przedstawione w rozprawie stanowią znaczące osiągnięcie naukowe i przyczyniają się do pogłębienia naszej wiedzy o związku aminokwasów rozgałęzionych oraz metabolitów tryptofanu z występowaniem zaburzeń kardiometabolicznych w zależności od statusu glikemicznego kobiet. Zakres przeprowadzonych badań w pracach oryginalnych oraz wprowadzenie w tematykę w dwóch pracach przeglądowych spełniają wymagania stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu. Dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr. Justyny Kubackiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o wyróżnienie tej rozprawy.

Z poważaniem

07565 Prof. dr hab. n. med. Lech Chrostek
DIAGNOSTYKA LABORATORYJNY
specj. w zakresie diagnostyki laboratoryjnej