

Dr hab. med. Adam Kobayashi, prof. uczelni

Recenzja pracy doktorskiej lek. Pameli Czajki pt. „Określenie znaczenia rokowniczego nowych mikroRNA związanych z płytkami krwi u pacjentów z udarem niedokrwionym mózgu”

Od wielu lat poszukiwane są biomarkery pozwalające określić ryzyko, potwierdzić rozpoznanie udaru mózgu na etapie przed lub wczesnoszpitalnym i określić rokowanie. Jak dotychczas udało się określić rokowanie zmiany ilościowej pewnych biomarkerów i jej związku z przebiegiem udaru. Jak dotychczas nie udało się określić jednoznacznie wpływu zmiany ilościowej biomarkerów na możliwość rozpoznania udaru i określenie rokowania.

MikroRNA są to niekodujące krótkie jednoniciowe cząstki RNA o długości od 21 do 23 nukleotydów. Pełnią one kluczową rolę w potranskrypcyjnej regulacji genów poprzez wiązanie z rejonami komplementarnymi w mRNA. W ciągu ostatnich dwudziestu lat wykazano ich znaczącą rolę w patofizjologii niektórych chorób począwszy od chorób układu sercowo-naczyniowego, a kończąc na chorobach nowotworowych.

MikroRNA pełnią rolę w patofizjologii czynników ryzyka udaru mózgu, takich jak nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, migotanie przedsionków, cukrzyca i zaburzenia gospodarki lipidowej. W ostatnich latach prowadzone są badania nad rolą mikroRNA również w patofizjologii samego udaru mózgu. Głównie są to badania na modelu zwierzęcym. Wykazały one różną ekspresję mikroRNA w mózgu i krwi zarówno w udarze niedokrwionym jak i krwotocznym. Postulowane jest również potencjalne zastosowanie antagonistów miRNA w celu zmniejszenia ogniskowego uszkodzenia mózgu. W szczególności dotyczy to antagomirów miR-145, miR-497, miR-181a, miR-1 i miR let-7f, dla których wykazano efekt neuroprotekcyny.

Po odkryciu krążących mikroRNA we krwi obwodowej przeprowadzono szereg badań u pacjentów z udarem mózgu. Dotyczyły one ich potencjalnego zastosowania jako markery diagnostyczne i prognostyczne.

Praca doktorska zawarta jest na 82 stronach maszynopisu, łącznie ze spisem piśmiennictwa, składającego się z 165 pozycji, oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim i kopią zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na prowadzenie badania. Praca podzielona jest na 11 rozdziałów. Zawiera 4 tabele i 10 rycin. Struktura pracy posiada układ z podziałem na wstęp, osobne opracowania literaturowe nt. udaru mózgu, mikroRNA, badań klinicznych i aktywacji płytek krwi w udarze niedokrwiennym mózgu, założenia, cel pracy i hipotezy badawcze, opracowanie literaturowe, materiał i metody, wyniki, dyskusję i wnioski. Poprzedzona jest spisem treści i wykazem skrótów.

Badania lekarz Pamela Czajki przedstawione w rozprawie doktorskiej wpisują się w aktualny trend mający na celu ocenę i potencjalne zastosowanie analizy mikroRNA związanego z aktywności płytek krwi w prognozowaniu i diagnostyce udaru niedokrwiennego mózgu. W swojej pracy doktorantka skupia się na analizie ekspresji wybranych mikroRNA krążących we krwi pełnej (miR-106b-5p, miR-16-5p, miR-15a-5p, let-7e oraz miR-125a-3p i -5p).

Grupę badawczą, oraz grupę kontrolną dobrano prawidłowo z zachowaniem zasad badań naukowych porównawczych.

Cele pracy zostały określone jasno i zgodnie z implikacjami przedstawionymi w założeniach pracy.

Badania mikroRNA zostały przeprowadzone prawidłowo.

Analiza statystyczna została zaprojektowana i przeprowadzona stosownie do hipotez badawczych. Metody zostały dobrane adekwatnie i konsekwentnie przeprowadzone. Jedyną niejasność stanowi akapit: „Na podstawie ..% zwiększonego nasilenia udaru mózgu w grupie o wysokim wyjściowym miR-16-5p w porównaniu z ..% zwiększonego udaru mózgu w grupie o niskim wyjściowym miR-16-5p obliczono, że przy ... pacjentów nasza analiza miała 99% mocy przy dwustronnej wartości alfa $p < 0,05$.”. Brakuje liczb określających procent zwiększenia ryzyka udaru mózgu i nasilenia udaru i liczby pacjentów, przy której analiza będzie miała 99% mocy.

Wyniki zostały przedstawione w sposób zrozumiały i jasny. Odzwierciedlają cele pracy i hipotezę badawczą. Doktorantka stwierdziła, że u pacjentów z udarem mózgu poziom ekspresji miR-125a-3p był niższy przy przyjęciu i w 7 dobie po przyjęciu do szpitala w porównaniu z osobami zdrowymi. Ekspresja miR-125a-5p była wyższa u pacjentów przy przyjęciu do szpitala w porównaniu z grupą kontrolną. W trakcie hospitalizacji uległa istotnemu zmniejszeniu w 7 dobie w porównaniu z tą badaną przy przyjęciu do szpitala. Wykazano potencjał diagnostyczny dla miR125a-3p i -5p. Pacjenci z udarem o umiarkowanym nasileniu mieli istotnie wyższy poziom ekspresji miR-16-5p w porównaniu z pacjentami z udarem o małym nasileniu w dniu przyjęcia. W wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej wykazano, że wysoka wyjściowa ekspresja miR-16-5p oraz obecność cukrzycy, były niezależnymi czynnikami związanymi z większym nasileniem objawów w udarze.

Dyskusja została przeprowadzona prawidłowa z zachowaniem krytycyzmu i zasad logicznego wyводу.

Wnioski wskazujące na dalsze implikacje badawcze odzwierciedlają wyniki i są co do nich adekwatne.

Praca ponadto zawiera niewielkie literówki i błędy interpunkcyjne nie wpływające na ogólną ocenę.

Na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej stwierdzam, iż przedstawiona mi do recenzji praca lekarz Pameli Czajki 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 związku z tym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Pameli Czajki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.