



## Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Karola Lubarskiego

pt.: „Analiza wybranych cytokin oraz markerów uszkodzenia neuronalnego i aksonalnego w zapaleniach mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii infekcyjnej i autoimmunologicznej u dzieci”

Przedstawiona mi do recenzji praca powstała w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Promotorem pracy jest dr hab. n. med. Anna Mania.

Rozprawa doktorska dotyczy problemu różnicowania przyczyn chorób zapalnych ośrodkowego układu nerwowego. Pomimo stałego postępu wiedzy medycznej, upowszechnienia technik diagnostyki molekularnej, adekwatna i szybka diagnostyka różnicowa w tej grupie chorych wciąż stanowi wyzwanie. Neuroinfekcje mają etiologię bakteryjną, wirusową, pasożytniczą lub grzybiczą. Czynniki infekcyjne niekiedy indukują rozwój procesów autoimmunologicznych, które w swojej konsekwencji mogą doprowadzić do uszkodzenia komórek ośrodkowego układu nerwowego. Poznanie markerów, które pomogłyby w szybkim ustaleniu właściwego rozpoznania ma kluczowe znaczenia dla efektów zastosowanego leczenia. Wybrany temat pracy jest bardzo aktualny i mający duże znaczenia praktyczne.

Doktorant trafnie sformułował cele swojej pracy:

- określenie różnic w stężeniach wybranych markerów uszkodzenia aksonalnego i neuronalnego w chorobach o etiologii infekcyjnej i nieinfekcyjnej
- zbadanie wzajemnych korelacji wybranych biomarkerów z wynikami rutynowych badań krwi obwodowej i płynu mózgowo-rdzeniowego
- opisanie zespołów klinicznych związanych z wykrywanymi autoprzeciwciałami oraz zbadanie powiązań z wynikami badań serologicznych wykładników zakażenia



oraz

- opracowanie modelu matematycznego ułatwiającego wykrywanie pacjentów z grup ryzyka chorób autoimmunologicznych.

Wyniki swoich badań doktorant zawarł w trzech opublikowanych oryginalnych pracach w recenzowanych czasopismach naukowych, które zawierają aktualne piśmiennictwo dotyczące omawianych zagadnień. Cykl prac oryginalnych poprzedza praca poglądowa. Łączna wartości Impact Factor wynosi 9.688 zaś punktacja MEiN 245 pkt.

Praca poglądowa pt. „Stężenie cytokin w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu chorób neurologicznych u dzieci” szczegółowo omawia dostępne w literaturze informacje dotyczące znanych czynników biorących udział w reakcji zapalnej w układzie nerwowym.

Praca oryginalna zatytułowana „ Inflammatory Markers Combined With Metalloproteinase-9, Neopterin, and S100B Concentrations May Indicate the Pathogenesis of Central Nervous System Diseases in Children” porównuje wykładniki uszkodzenia aksonalnego i neuronalnego w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie 96 dzieci hospitalizowanych z objawami choroby zapalnej układu nerwowego. Doktorant analizował stężenia wybranych biomarkerów we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wśród analizowanych biomarkerów można znaleźć metaloproteinazę-9 oraz białko S100B. Enzymy proteolityczne jakimi są metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej biorą udział w procesach przebudowy składników macierzy pozakomórkowej. W ośrodkowym układzie nerwowym mogą być uznane na pośredni marker uszkodzenia bariery krew-mózg. Stężenie białka S100B pozwala ocenić uszkodzenie komórek ośrodkowego układu nerwowego. Zestaw biomarkerów należy uznać za trafnie dobrany. Wykazano, istotny wzrost stężenia metaloproteinazy-9 w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie dzieci z neuroinfekcją w odniesieniu do grupy kontrolnej. W grupie pacjentów z zakażeniem potwierdzono korelację stężenia białka S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz prozapalnej Interleukiny-6 w surowicy krwi.



Kolejna praca oryginalna pt. „The Clinical Spectrum of Autoimmune-Mediated Neurological Diseases in Paediatric Population” stanowi retrospektywną analizę spektrum objawów klinicznych pacjentów z objawami chorób neurologicznych o podłożu autoimmunologicznym. W pracy wykorzystano bazę danych medycznych 508 pacjentów. W tej grupie u 463 wykonano panel przeciwciał antyneuronalnych w surowicy krwi. Pacjentów oceniano pod kątem obecności objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, występowanie ruchów mimowolnych, niedowładów, objawów ogniskowych OUN, zaburzeń mowy, bóle głowy, obecność objawów oponowych oraz zaburzeń mikcji i defekacji. Następnie objawy kliniczne powiązano z obecnością poszczególnych przeciwciał antyneuronalnych oraz z serologicznymi wykładnikami zakażenia bądź obecnością wirusów neurotropowych potwierdzoną metodą bezpośrednią. Objawy kliniczne takie jak zaburzenia świadomości lub obecność ruchów mimowolnych były związane z wykrywaniem poszczególnych przeciwciał antyneuronalnych. Pogłębiona analiza pokazała, iż obecność swoistych przeciwciał przeciwko danemu patogenowi, dokumentująca zakażenie, może być związana z produkcją odpowiednich przeciwciał antyneuronalnych.

Kolejny artykuł “The Coexistence of Antibodies to Neuronal Cell and Synaptic Receptor Proteins, Gangliosides and Selected Neurotropic Pathogens in Neurologic Disorders in Children” wykorzystuje tę samą bazę danych. Tym razem za cel doktorant postawił sobie analizę obecności autoprzeciwciał w powiązaniu z wykładnikami zakażenia oraz danymi pochodzącymi z neuroobrazowania. Ponadto Doktorat postanowił opracować model matematyczny, który pozwoliłby wyodrębnić grupę pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie choroby autoimmunologicznej układu nerwowego. Uważam cel badań za niezwykle ambitny, a przedstawione wyniki badań za szczególnie wartościowe. Wczesne rozpoznanie choroby autoimmunologicznej ośrodkowego układu nerwowego pozwoli na niezwłoczne i adekwatne leczenie. Przedstawione w publikacji wyniki badań wpisują się we wciąż aktualną dyskusję nad rolą wirusów z rodziny *Herpesviridae* jako czynnika spustowego chorób neurologicznych. Ponadto Doktorant zaproponował dwa równoważne modele pomagające w identyfikacji pacjentów z grup ryzyka choroby autoimmunologicznej stosując adekwatnie dobrane metody statystyczne. W tym celu wykorzystał potwierdzoną obecność



dwóch rodzajów autoprzeciwciał, a w modelu rozszerzonym również swoistych przeciwciał przeciwko CMV w klasie IgM. W ostatnim akapicie publikacji Doktorant trafnie identyfikuje ograniczenia swoich badań wynikające z ich retrospektywnego charakteru. Wskazuje, iż badanie prospektywne wykorzystujące standaryzowany protokół wspólny dla wszystkich badanych pozwoliłyby na wartościowe odkrycia mające faktyczne znaczenie kliniczne. Z całą pewnością taka kontynuacja obecnych badań byłaby wskazana i wypada do tego Doktoranta zachęcić.

W pracy występują drobne błędy edytorskie, które nie umniejszają jej waloru poznawczego i naukowego. Podsumowując swoją recenzję stwierdzam, iż przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Karola Lubarskiego pt. "Analiza wybranych cytokin oraz markerów uszkodzenia neuronalnego i aksonalnego w zapaleniach mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii infekcyjnej i autoimmunologicznej u dzieci" będąca cyklem prac opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w ustawie z 20 lipca 2018r, *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2023 r. poz. 742). W związku z tym wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarza Karola Lubarskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Artur Sulik*

*Białystok, 28 lipca 2023r.*

**Dr hab. ARTUR SULIK**  
specjalista chorób zakaźnych  
specjalista pediatra  
lekarz 8 1 7 4 4 7 3