

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. 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”

Powszechnie wiadomo, że neuroinfekcje niejednokrotnie stanowią stan bezpośredniego zagrożenia życia; generalnie stany zapalne układu nerwowego (UN) wraz z ich następstwami stanowią ważną domenę w obszarze neurologii dziecięcej. Nasze systemowe działania, takie np. jak prewencja poprzez szczepienia, przynoszą efekty w postaci zmniejszenia częstości występowania niektórych infekcji o określonej etiologii, nie zmniejsza się jednak globalna liczba zachorowań. Wytypowano markery diagnostyczne, które należy oznaczać przy podejrzeniu neuroinfekcji i wypracowano standardy postępowania diagnostycznego dla zapaleń o etiologii infekcyjnej. Standardy te w przypadku zakażeń bakteryjnych są bardzo obszerne i precyzyjne. Zapalenia autoimmunologiczne są rzadziej rozpoznawane niż infekcyjne; stanowią trzecią najczęstszą przyczynę zapaleń mózgu. Jednak ze względu na możliwe poważne następstwa w postaci np. PANS/ PANDAS również zasługują na baczność uwagę i utworzenie obowiązujących, nowoczesnych standardów postępowania uwzględniających przeprowadzanie w osoczu krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym oceny obecności i wielkości stężenia markerów właściwych dla tych chorób..

W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w zakresie wiedzy dotyczącej podłoża autoimmunologicznego schorzeń zapalnych UN, jednak wiedza na ten temat nadal nie jest zadowalająca. Obok publikacji w których analizowane są klasyczne markery zapalenia pojawiają się prace dotyczące interlekin, metaloproteinaz, białka S100B, neopteryny, przeciwciał antyneuronalnych. Z reguły w poszczególnych pracach analizowana jest niewielka liczba parametrów, nie są również badane związki nowo wytypowanych markerów z klasycznymi parametrami stanu zapalnego.

1. Ocena merytoryczna pracy

A. trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Sięgając nieco wstecz można by się dopatrzeć pewnej analogii między tematem recenzowanej pracy, a badaniami dotyczącymi padaczki lekoopornej u osób z zespołem Dravet. Trwające dłuższy czas poszukiwania markera genetycznego dla tego zespołu zakończyły się sukcesem. Wkrótce udało się wyprodukować pierwszy z leków sierocych skuteczny u wielu dzieci z zespołem Dravet i padaczką źle odpowiadającą na dotychczasową farmakoterapię. Obecnie

C. poprawność formalno- językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Praca jest napisana ładnym, poprawnym językiem, nie budzi istotnych zastrzeżeń pod względem stylistycznym i interpunkcyjnym. Publikacje anglojęzyczne zyskały już wcześniej w tym zakresie pozytywną opinię recenzentów, co warunkuje możliwość publikacji.

Autor nie ustrzegł się pewnych błędów. W pierwszej z załączonych publikacji anglojęzyczne słowa kluczowe (cortisol, autism spectrum disorder) nie mają związku z publikacją, w której zostały umieszczone. Recenzent poczytuje to za błąd pisarski.

.Nie jest błędem użycie, zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób wersja 10, pojęcia PDD- skrótowiec angielskiego określenia *Pervasive Developmental Disorder*, któremu odpowiada w języku polskim nazwa całościowe zaburzenia rozwoju. Tym nie mniej biorąc pod uwagę fakt, że już od ubiegłego roku jednocześnie obowiązuje nowa klasyfikacja ICD11 i w niedługim czasie będzie to jedyna obowiązująca klasyfikacja, warto byłoby w tekście niniejszej pracy uwzględnić szeroko stosowane określenie: ang. Autism Spectrum Disorder. Tym bardziej, że według recenzenta oprócz istotnego potencjału naukowego dysertacja jest pewnym kompendium praktycznym i dydaktycznym.

2. Ocena metodologiczna pracy

a) dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Piśmiennictwo, którym posiłkował się autor na potrzeby tej pracy to 92 publikacje, prawie wyłącznie anglojęzyczne, blisko 1/5 to publikacje z ostatnich 5 lat, 12% stanowią prace z ostatnich 3 lat. Zarówno umiejętność wykorzystania źródeł jak i dobór piśmiennictwa są właściwe. Szeroka i interesująca dyskusja, przedstawiona systematycznie w uporządkowany sposób przemawia za dobrą znajomością tematu poczynając od klasycznych podstaw po najnowsze zdobycze nauki.

b. poprawność formułowania problemów i hipotez (założeń badawczych);

Jako nadrzędny cel projektu w którego realizacji brał udział doktorant i którego efektem jest cykl załączonych prac przyjęto ocenę użyteczności MMP - 9 i S100B w płynie mózgowo-rdzeniowy oraz interleukiny 1B i interleukiny 6 oraz neopteryny w surowicy krwi w chorobach zapalnych układu nerwowego. Ponadto ustalenie czy w chorobach zapalnych UN, analizowane biomarkery współwystępują z autooprzeciwiającymi oraz czy istnieją związki między wymienionymi parametrami, objawami klinicznymi i rutynowymi badaniami laboratoryjnymi takimi jak np. morfologia krwi, CRP. Problemy i hipotezy badawcze zostały jasno i poprawnie sformułowane.

mamy dwa skuteczne leki, dla których kryterium włączenia są wyniki określonych, nowoczesnych badań potwierdzających rozpoznanie.

Podobnie w przypadku zapaleń mózgu o różnej etiologii celem prowadzonych badań jest znalezienie ich biomarkerów, a kolejnym odkrycie właściwej terapii. Nasz obecny arsenał terapeutyczny nie jest bardzo bogaty. Niewątpliwie w przypadku problemów, które są następstwem infekcyjnych i nieinfekcyjnych chorób zapalnych UN pilnie potrzebne są nowe, coraz bardziej spersonalizowane sposoby postępowania terapeutycznego poprzedzone nowoczesnymi badaniami diagnostycznymi

Niewiele jest publikacji w których znaleźć by można tak szeroko przedstawioną zarówno charakterystykę kliniczną jak i wyniki badań laboratoryjnych dotyczące wielu wytypowanych biomarkerów chorób zapalnych UN i ich następstw. Dlatego temat przedstawionej do recenzji pracy jest bardzo trafny. Dodatkowo o jej oryginalności stanowi zbadanie korelacji wytypowanych biomarkerów z wynikami rutynowych badań laboratoryjnych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego u dzieci z chorobami zapalnymi UN oraz opracowanie modelu matematycznego, użytecznego w wykrywaniu dzieci z grupy ryzyka wystąpienia choroby autoimmunologicznej

B. uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

W realizacji projektu w pierwszym z badań przedstawionym w publikacji „Inflammatory Markers Combined With Metalloproteinase- 9, Neopterin, and S100B Concentration May Indicate the Pathogenesis of Central Nervous System Diseases in Children” uczestniczyło z 96 dzieci. W pracy „ The Clinical Spectrum of Autoimmune- Mediated Neurological Diseases in Pediatric Population” przedstawiono wyniki analiz wyselekcjonowanych parametrów 508 uczestników. Stwierdzono, że w płynie mózgowo-rdzeniowym dzieci z neuroinfekcją stężenie MMP-9 jest wyższe niż u dzieci z nieinfekcyjnym zapaleniem UN. Ponadto u wszystkich 96 pacjentów stężenie MMP-9 korelowało z CRP w surowicy krwi. Wykazano także, że zaburzenia świadomości występują częściej u pacjentów z przeciwciałami przeciw gangliozynom

W kolejnym badaniu wykazano dodatkowo, że obecność przeciwciał anty- NET i anty NMDAr oraz Ig M CMV istotnie zwiększa prawdopodobieństwo ujawnienia choroby autoimmunologicznej układu nerwowego w tej populacji wiekowej.

Nieodzownym warunkiem optymalnej skuteczności jest możliwie wczesne i obiektywne stwierdzenie neuroinfekcji i/lub procesu autoimmunologicznego i ich następstw na podstawie objawów klinicznych i badań laboratoryjnych. Idąc jeszcze dalej optymalnym byłoby ustalenie czy u konkretnego chorego dziecka istnieją kliniczne i laboratoryjne predyktory ich wystąpienia; czy i kiedy wkraczać z prewencją i/lub stosowną terapią. Odpowiedzi na powyższe byłyby uwieńczeniem intensywnie toczących się badań naukowych i mają istotne, aktualne umocowanie praktyczne bowiem wielokrotnie zrozpaczeni rodzice oczekują postępowania, które doprowadziłoby do maksymalnie znaczącego złagodzenia objawów zwłaszcza neuropsychiatrycznych.

c. trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania;

Dokonując oceny jakościowej i ilościowej rutynowych parametrów laboratoryjnych jak i parametrów, które rzadziej są przedmiotem analiz naukowych, a tym bardziej nie są oceniane w codziennej praktyce klinicznej stosowano powszechnie uznawane metody. Analizę statystyczną przeprowadzono prawidłowo, dobierając właściwe testy, w tym analizę wieloczynnikową w modelu regresji logistycznej, co pozwoliło na sformułowanie wniosków dobrze korelujących z przyjętymi założeniami rozprawy.

d. prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści

W dysertacji można wydzielić dwie zasadnicze części. W pierwszej autor przedstawia przedmiot badań i komentarz w odniesieniu do całego cyklu prac. Po wstępie zamieszcza założenia rozprawy, dalej krótkie omówienie kolejnych prac i podsumowanie. Na drugą, zasadniczą część rozprawy doktorskiej składa się cykl 4 prac w tym trzy oryginalne i jedna pogładowa, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej i ich łączny wskaźnik oddziaływania to blisko 10. Stąd układ pracy i struktura podziału treści są zgodne z wymogami publikującego czasopisma., a te z kolei nie odbiegają istotnie od powszechnie przyjętej i stosowanej formy tzn. podziału na wstęp, materiał i metodę, wyniki, dyskusję i wnioski.

Podsumowanie

W opinii recenzenta przedstawiony cykl prac jest nowatorski, otrzymane wyniki istotnie poszerzają wiedzę na temat kliniki i diagnostyki chorób zapalnych układu nerwowego, dlatego trudno jest przecenić jego naukowe i praktyczne znaczenie. Odnotowane przez recenzenta nieliczne niedociągnięcia nie deprecjonują w sposób istotny wartości pracy.

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” jest oryginalnym dorobkiem naukowym i spełnia wymogi określone w ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Mam przyjemność przedłożyć wniosek o dopuszczenie lekarza Karola Lubarskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysokie walory naukowe, praktyczne oraz wyróżniające się opracowanie edytorskie wnoszę o wyróżnienie recenzowanej pracy.

Z poważaniem Ewa Emich-Widera

E. Widera
