

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Karoliny Jarząbek pt. „Wpływ sulodeksydu na ekspresję S-transferazy glutationowej P1 oraz czynnika transkrypcyjnego Nrf2 w śródbłonku naczyniowym: potencjalny udział szlaku Nrf2-ARE w mechanizmie antyischemicznego działania leku.

U podłoża chorób z tzw. spektrum schorzeń o etiologii miażdżycowej znajduje się nieprawidłowa funkcja śródbłonka naczyniowego. Nabłonek ten, o ile istnieje, jest w stanie produkować i uwalniać szereg związków często o przeciwstawnym efekcie których celem działania jest lokalna regulacja przepływu naczyniowego, procesów krzepnięcia czy apoptozy. Z tych względów schorzenia prowadzące do niszczenia śródbłonka naczyniowego takie jak chociażby cukrzyca, palenie tytoniu czy brak ruchu prowadzą do zaburzenia delikatnej równowagi i inicjacji szeregu procesów prowadzących do pełnoobjawowej choroby. Leczeniem bliskim ideału jest działanie przyczynowe, które niestety w związku z wielochorobowością nie zawsze może być wdrożone. Leczenie przyczynowe stanowi cenną farmakoterapię uzupełniającą, a w niektórych sytuacjach jest jedyną opcją terapeutyczną. W grupie leków klasycznych, często środek taki jest rejestrowany do stosowania w określonym wskazaniu, a po odkryciu kolejnych mechanizmów działania modyfikowane są wskazania i przeciwwskazania. W odniesieniu do leków o działaniu wspomagającym, wśród których znajduje się sulodeksyd, wobec skromnej ilości randomizowanych badań klinicznych, prowadzonych na dużych populacjach, szczególnego znaczenia nabierają badania podstawowe, wyjaśniające mechanizmy i kierunki działania leku, przekładające się następnie na efektywność i bezpieczeństwo terapii w określonych populacjach.

W przypadku sulodeksydu jednoznaczne określenie ryzyka i efektywności takiego działania jest dość trudne, gdyż wciąż nie poznano wszystkich mechanizmów działania. Piśmiennictwo dotyczące mechanizmów interakcji sulodeksydu ze śródbłonkiem naczyniowym jest skąpe. Z powyższych powodów uważam, że podjęcie powyższego tematu było słuszne. Celem pracy była ocena wpływu sulodeksydu na proces aktywacji szlaku sygnalizacyjnego Nrf2/ARE oraz ekspresję GSTP1 w komórkach ludzkiego śródbłonka naczyniowego w warunkach niedokrwienia.

Badanie przeprowadzono na hodowli komórek ludzkiego śródbłonka żyły pępowinowej w odpowiednim medium odżywczym. Zarówno wykorzystywana linia komórkowa jak i wszystkie wspomagające związki i sprzęt pochodziły od uznanych dostawców. Rygorystyczne zastosowanie się do instrukcji sprawia, że uzyskane tą drogą wyniki są wiarygodne i mogą stanowić podstawę do wyciągania wniosków dotyczących mechanizmów działania.

Przedłożona do oceny praca obejmuje łącznie z pozycjami literatury i indeksami 102 strony. Piśmiennictwo, liczące 154 pozycje, głównie anglojęzyczne, zawiera najistotniejsze i najnowsze doniesienia dotyczące prezentowanego zagadnienia. Podając cytowane pozycje zastosowano używaną podczas przygotowania publikacji zasadę cytowania zgodnie z kolejnością wystąpienia w tekście. Wydaje mi się, że posłużenie się układem alfabetycznym ułatwiłoby wyszukiwanie prac w indeksie, uwzględniając zarówno liczbę cytowanych prac jak i obszerność rozprawy. W tekście pracy znajduje się 1 zestawienie tabelaryczne i 18 klarownych rycin znakomicie prezentujących uzyskane wyniki.

Układ rozprawy jest typowy dla prac doktorskich. W obszernym wstępie w oparciu o dobrze i celowo dobrane piśmiennictwo, Doktorantka zaprezentowała należyłą wiedzę z obranego tematu, omówiła budowę i rolę śródbłonka naczyniowego, mechanizmy

niedokrwienego uszkodzenia śródbłonka naczyniowego oraz doświadczalne modele generowania niedokrwienia.

W kolejnych rozdziałach Doktorantka opisuje szczegółowo udział w regulacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych S-transferazy glutationowej P, a także szlaku sygnalizacyjnego Nrf2-ARE. Następnie Doktorantka omawiając znane i postulowane mechanizmy działania sulodeksydu, ze szczególnym uwzględnieniem działań plejotropowych, wpływu na układ krzepnięcia, działanie przeciwzapalne, wpływ na apoptozę i wynikający z nich wpływ na funkcję śródbłonka naczyniowego i działanie przeciwmiażdżycowe.

Lektura wstępu sugestywnie prowadzi czytelnika do rozdziału „Cele pracy”, uzasadniając celowość podjęcia badań będących tematem rozprawy. Rozdział „Metody” prezentuje prawidłowy dobór materiału badawczego. Doktorantka skrupulatnie opisała zastosowaną procedurę badania.

Doktorantka opierając się na uzyskanych wynikach stwierdza, że suledekzyd w warunkach symulowanego niedokrwienia wykazuje w stosunku do komórek śródbłonka naczyniowego działanie protekcyjne, antyapoptotyczne oraz antyoksydacyjne. Za postulowany mechanizm takich oddziaływań Doktorantka sugeruje aktywację szlaku sygnałowego Nrf2-ARE. W syntetycznej dyskusji Doktorantka trafnie konfrontuje otrzymane wyniki z danymi z literatury.

Praca poprawna edytorsko, znajdują się w niej pojedyncze błędy literowe. Doktorantka stosuje nieaktualne, ale wciąż powszechnie stosowane nazewnictwo syntazy tlenku azotu pisząc o śródbłonkowej syntazie (eNOS), zamiast zalecanego przez Światową Unię Farmakologiczną określenia NOS typu 3. Przygotowując pracę do druku warto zmienić stosowane w tekście określenia. Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na porównywanie roli śródbłonka naczyniowego w niedokrwieniu

powstającym w przebiegu choroby wieńcowej i udaru. O ile w pierwszej sytuacji niedokrwienie rzeczywiście jest procesem przewlekłym wynikającym z powolnego powiększania się blaszki miażdżycowej, zakończonego incydem bardzo szybkiego domykania światła naczynia wieńcowego w wyniku najczęściej pęknięcia blaszki miażdżycowej i tworzenia skrzepliny na jej powierzchni, to w przypadku niedokrwienia tkanek mózgu w przebiegu udaru dominuje mechanizm zatorowy, prowadzący zwykle do bardzo dynamicznego i często całkowitego zamknięcia przepływu. W przypadku przygotowywania pracy do druku tę odrębności powinny być wyraźnie zaznaczone i przedyskutowane.

Praca ma istotne walory poznawcze, a wnioski wynikające z pracy mają wartość praktyczną i przyczyniają się do wzbogacenia wiedzy na temat mechanizmów działania sulodeksydu. Temat pracy stanowczo zasługuje na dalsze kontynuowanie. Można spodziewać się, że po przeprowadzeniu oceny klinicznej weryfikującej w grupie osób chorych uzyskane w przeprowadzonym badaniu eksperymentalnym wyniki powstaną bardzo wartościowy i unikalny materiał pozwalający na modyfikowanie spektrum zastosowań dla sulodeksydu.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). W tym przekonaniu mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarz Karoliny Jarząbek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wobec innowacyjności i dużej wartości merytorycznej pragnę wystąpić z wnioskiem o wyróżnienie pracy.



429582E
prof. dr hab. med.
Grzegorz Grześk
specjalista kardiologii,
farmakologii klinicznej
i chorób wewnętrznych.