

Katowice, 14.05.2020 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych

Pani mgr Agnieszki Magdziak zatytułowanej „*WARTOŚĆ DIAGNOSTYCZNA
OZNACZENIA WIRUSA CYTOMEGALII (CMV) W KALE U PACJENTÓW Z
WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO*”.

Katedra i Zakład
Mikrobiologii
i Wirusologii
Wydziału Nauk
Farmaceutycznych
w Sosnowcu

Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach

41-200 Sosnowiec
ul. Jagiellońska 4
www.mikrowir.sum.edu.pl

ADIUNKT
Dr hab. n. med.
Robert D. Wojtyczka
tel.: (+48 32) 364 16 22
501 228 913
rwojtyczka@sum.edu.pl

Podstawa wykonania recenzji

Podstawą wykonania recenzji było pismo Koordynatora ds. przewodów doktorskich Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie, Państwowego Instytutu Badawczego, Pana Prof. dr hab. n. med. Zbigniewa Noweckiego z dnia 30.04.2020 r. (RNK-000/240/20). Przedmiotem recenzji jest ocena czy przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania ustawowe określone w art. 13 ust 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku, o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789).

Uzasadnienie podjęcia tematu

Zakażenie cytomegalowirusem (CMV) jest powszechne, a częstość jego występowania różni się znacznie w zależności od regionu geograficznego. U prawie 99% osób z prawidłowym układem odpornościowym zakażenie CMV przebiega łagodnie lub bezobjawowo. Natomiast u osób z wrodzonymi lub nabytymi defektami układu immunologicznego, a także u osób poddanych terapii immunosupresyjnej wirus może zaprezentować cały swój potencjał zakaźny i spowodować zagrażającą życiu infekcję. Rola cytomegalowirusa, jego znaczenie kliniczne zakażenia i jego patologiczny wkład w proces zapalny w przypadku nieswoistej choroby zapalnej jelit (NChZJ) jest przedmiotem licznych dyskusji i badań. Pacjenci z NChZJ są wysoce narażeni na infekcje CMV, ze względu na częste leczenie ich lekami immunosupresyjnymi. Pomimo że etiologia nieswoistych chorób zapalnych jelit jest nadal nieznana, liczne prowadzone badania sugerują, że zakażenia wirusowe mogą być związane



z wystąpieniem, jak również zaostreniem tych chorób oraz z gorszym rokowaniem.

Praca Doktorantki przygotowana jest pod naukowym Kierownictwem Pani dr hab. n. med. Edyty Zagórowicz i wykonana została w ramach projektu „Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego - prospektywne badanie obserwacyjne”.

Ocena formalna i merytoryczna pracy

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest monografią składającą się z 76 stron tekstu podzielonego na dziesięć rozdziałów. Badanie przeprowadzono na grupie 75 pacjentów, leczonych w Klinice Gastroenterologii Onkologicznej w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, w okresie od listopada 2016 r. do lutego 2019 r. Badania immunohistochemiczne zostały wykonane w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej COI w Warszawie, natomiast badania molekularne oraz oznaczenie kalprotektyny metodą ELISA w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej COI w Warszawie.

Praca napisana jest językiem zrozumiałym i w sposób jednoznaczny formułuje założenia i cele. Układ pracy jest typowy dla pracy badawczej. W 15-stronicowym wstępie, w jego pierwszej części, Autorka dokładnie opisuje taksonomię, budowę oraz replikację wirusa CMV, jego postacię zakażenia, diagnostykę i leczenie. Kolejno, Doktorantka opisuje wrzodziejące zapalenie jelita grubego, omawiając jego etiologię i patogenezę, objawy kliniczne, przebieg, leczenie i diagnostykę. W ostatniej części wstępu, doktorantka omawia znaczenie kalprotektyny jako markera diagnostycznego.

Celem pracy jaki podjęła się zrealizować Pani mgr Agnieszka Magdziak była, ocena wartości diagnostycznej metody qPCR oznaczenia DNA CMV w kale, w porównaniu z metodą immunohistochemiczną badania wycinków z jelita grubego na obecność CMV, u pacjentów z zaostreniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Materiał badawczy stanowiła analiza danych histopatologicznych, molekularnych i biochemicznych uzyskanych od 75 pacjentów leczonych w Klinice Gastroenterologii Onkologicznej w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Na przeprowadzenie badań uzyskano akceptację Komisji Bioetycznej przy Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie (Uchwała Komisji Bioetycznej nr 74/PB/2016).

Materiał i metodyka prowadzonych badań, została przez Autorkę dokładnie opisana na 7 stronach pracy, dokonując szczegółowego opisu badań histopatologicznych, badań molekularnych z zastosowaniem ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy – qPCR oraz badań z wykorzystaniem metody immunoenzymatycznej. W metodyce zabrakło jednak uwzględnienia pomiarów stężenia białka C-reaktywnego (CRP), które autorka poddała jednak analizie w części dotyczącej wyników.

Wyniki przedstawionych badań i analiz, Pani mgr Agnieszka Magdziak, przedstawia w 8 tabelach i 3 rycinach, które wspomagają recenzję pracy. W tej części przedstawianych badań należy zwrócić uwagę, że dokonując analizy należałoby odrzucić wyniki badań pacjentów u których badanie wykonano wielokrotnie, co może wpływać na analizę statystyczną wyników. Dobrym przykładem natomiast jest podzielenie tej części pracy na podrozdziały, które ułatwiają ocenę wzajemnych korelacji. Przeredagowania przed ewentualną publikacją wyników badań wymagają przedstawione w pracy tabele, które nie zawsze są dla recenzenta jednoznacznie czytelne np.; PCR=0, PCR>0; ICH=0, ICH>0, mediana 0 (0-0). Tabele wymagają także korekty edytorskiej (stosowanie przecinków i kropek dla oznaczenia wartości dziesiętnych).

Niezbędne przed publikacją pracy jest także wyeliminowanie niezręcznych sformułowań, typu: „większość pacjentów była...” zamiast podania konkretnej liczby lub odsetka pacjentów, czy „Nie udało się jednak wyznaczyć punktu PCR, powyżej którego...”, zamiast „nie udało się wyznaczyć liczby kopii DNA CMV/ml, powyżej której...”, co może utrudnia zrozumienie pracy. Szczegóły wymagające korekty, otrzyma Doktorantka, ode mnie w wersji elektronicznej pracy. Wszystkie te uwagi, nie wpływają jednak na wartość uzyskanych wyników, które są interesujące i oryginalne.

Dyskusja napisana na jest bardzo sprawnie, co świadczy o dużej wiedzy Doktorantki i umiejętności analizy, otrzymanych wyników, z rezultatami badań opublikowanych w piśmiennictwie.

Przedstawione w pracy trzy wnioski korelują z celem zawartym w pracy.

Cytowane piśmiennictwo w liczbie 133 pozycji jest aktualne, ściśle związane z tematem pracy i prawidłowo cytowane. Do pracy dołączono 5 załączników. Do pracy należałoby dołączyć wykaz tabel i rycin.

Wniosek końcowy

Przeprowadzone badanie pokazuje ciekawe porównanie różnych metod ilościowego oznaczenia CMV, w celu rozpoznania cytomegalowirusowego zapalenia jelita grubego, takich jak:

badanie IHC z wycinków z jelita grubego i badaniem techniką qPCR z kału, w zestawieniu z kliniczną i endoskopową skalą Mayo, histopatologiczną skalą Geboesa, laboratoryjnym pomiarem stężenia kalprotektyny w kale i stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi, w ocenie aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Oceniana praca jest oryginalnym opracowaniem naukowym i posiada praktyczny charakter. Może być przydatna jako wstęp do zaplanowania dalszych badań, nad nowymi metodami diagnostycznymi, możliwymi do zastosowania u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Autorka spełniła założone cele, a całość rozważań jest zgodna z tytułem pracy. Doktorantka wykazała zalety i ograniczenia pracy co dobrze świadczy o jej warsztacie badawczym. Przedstawione uwagi i propozycje poprawek nie zmniejszają wartości pracy i mam nadzieję, że okażą się przydatne w przygotowaniu opartej na niej publikacji.

W oparciu o przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską Pani mgr Agnieszki Magdziak pt. *„Wartość diagnostyczna oznaczenia wirusa cytomegalii (CMV) w kale u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego”* oraz powyższą opinię stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 ust 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku, o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789), stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i w związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie, Państwowego Instytutu Badawczego, wnioski o dopuszczenie Pani mgr Agnieszki Magdziak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

ADIUNKTKatedra i Zakład Mikrobiologii i Wirusologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Robert D. Wołyńczyk