Ocena

Rozprawy doktorskiej mgr Ewy Wieczorek-Breitzke

Doktorantki Zakładu Chemii Klinicznej Katedry Analityki Klinicznej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Temat rozprawy:

Wpływ lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) na katabolizm lipoprotein bardzo niskiej gęstości (VLDL) zależny od lipazy lipoproteinowej (LPL)

The impact of high-density lipoprotein (HDL) on the lipoprotein lipase (LPL)-mediated very-low-density lipoprotein (VLDL) catabolism

Lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL) to grupa lipoprotein budząca nieustanne zainteresowanie środowisk naukowych od blisko pół wieku, kiedy to zaobserwowano odwrotną zależność między ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego a stężeniem HDL-cholesterolu. Relacja ta została następnie przełożona na praktykę kliniczną i do dziś ocena stężenia HDL-cholesterolu znajduje zastosowania w rutynowej ocenie ryzyka. Dalsze badania pokazały, że HDL to niezmiernie heterogenna grupa cząstek znajdująca się w centrum przemian metabolicznych lipoprotein, a ponadto w wieloraki sposób wpływająca na procesy związane z rozwojem miażdżycy. Oceniając miejsce i rolę HDL uwagę zwracają powiązania przemian HDL z przemianami lipoprotein bogatych w triglicerydy. Przedstawiona do recenzji praca wpisuje się w ten obszar badań. Praca koncentruje się na udokumentowaniu specyficznego wpływu HDL na efektywność zależnego od lipazy lipoproteinowej katabolizmu VLDL w warunkach normolipemicznych oraz hiperlipemicznych. Podstawowy cel pracy został zrealizowany poprzez ocenę wpływy HDL na efektywność przemian VLDL izolowanych od pacjentów z prawidłowym profilem lipidowym (określanym jako normolipemia) oraz od pacjentów z hipercholesterolemią oraz hiperlipidemią mieszaną. Ponadto oceniano wpływ kluczowych subpopulacji HDL czyli HDL2 i HDL3 na efektywność tych przemian.

Wyniki badań eksperymentalnych będących podstawą rozprawy doktorskiej zostały przedstawione w dwóch pracach oryginalnych opublikowanych w czasopismach o IF

6.706 oraz 4,757. Ponadto integralnym elementem rozprawy jest praca poglądowa (IF=8,490), której tematyka jest nie tylko powiązana z prowadzonymi pracami eksperymentalnymi, ale także stanowi poszerzenie tej tematyki poprzez zwrócenie uwagi na hipertrigliceryderemię, charakteryzującą się wzrostem poziomu lipoprotein bogatych w triglicerydy, zwłaszcza VLDL, jako ważny czynnik ryzyka miażdżycy i chorób powstających na jej tle.

Zbiór wymienionych publikacji został poprzedzony Wstępem, który w oparciu o bardzo starannie dobrane piśmiennictwo omawia kluczowe zagadnienia niezbędne dla uzasadnienia założeń i celu pracy. Cel pracy i sposób jego osiągnięcia został precyzyjnie określony. Dokonano również bardzo szczegółowego opisu części doświadczalnej, co bez wątpienia wyróżnia tę rozprawę spośród rozpraw przygotowywanych w oparciu o cykl publikacji. Opis ten pozwala na prześledzenie sposobu prowadzenia badań, doboru materiału i metod, gromadzenia i weryfikacji danych oraz rozwiązywania pojawiających się problemów i wyjaśnianie wszelkich nieścisłości. Następnie dokładnie omówiono uzyskane wyniki i w omówieniu tym odnoszono się do publikacji będących integralnym elementem prezentowanej rozprawy doktorskiej. Praca zawiera podsumowanie kluczowych wyników badań opisanych w publikacjach oraz wnioski z nich wypływające. Załączono również spis wykorzystanego piśmiennictwa oraz inne składowe jak Streszczenie w języku polskim i angielskim, spis używanych skrótów. Wszystko to sprawia, że przedstawiona rozprawa tworzy spójną całość pozwalającą ocenić zakres wykonanych badań, uzyskane wyniki oraz wynikające z nich wnioski a także zgodność przeprowadzonych badań i analiz z założonymi celami, i co najważniejsze, pozwala na dokonanie oceny umiejętności i kompetencji Doktorantki. Należy pamiętać, iż celem projektu doktorskiego jest zdobycie określonej wiedzy, umiejętności i kompetencji, a to owocuje uzyskaniem danych i ich prezentacją w formie prac publikowanych w czasopismach o uznanej pozycji w środowisku naukowym. Publikacje nigdy nie są jedno-autorskie, dlatego nie tylko publikacje lecz także sposób przygotowania rozprawy i przedstawienia realizacji badań projektu doktorskiego ma istotny wpływ na ocenę dokonywaną przez recenzenta.

Kryteria doboru grupy badanej zostały precyzyjnie określone. Jest to ważny element, gdyż pozwala na eliminowanie kluczowych czynników, które w istotny sposób mogłyby modulować oceniane relacje. Ze szczegółami przedstawiono przebieg izolacji

materiału i jego analiz, stosowane metody i ich modyfikacje, co ułatwia porównywanie uzyskiwanych danych z danymi dostępnymi w literaturze przedmiotu, a także pozwala na stosowanie tej metodyki przez innych badaczy. Na podkreślenie zasługuje fakt precyzyjnego określenia i opisu zasad przygotowywania mieszanin reakcyjnych oraz opisu wszystkich etapów badań doświadczalnych, co ma istotne znaczenie dla interpretacji uzyskanych wyników oraz ich potencjalnego wykorzystania w innych projektach badawczych.

Analiza uzyskanych wyników wskazuje, iż przedstawiona do recenzji praca dostarcza nowych danych na temat relacji między metabolizmem HDL a metabolizmem VLDL. Dotychczas HDL były postrzegane jako akceptory określonych elementów, głównie białkowych, uwalnianych z cząstek VLDL podczas ich przemian w krążeniu. Przeprowadzone badania pokazały, że HDL w istotny sposób modyfikują i wpływają na efektywność zależnego od lipazy lipoproteinowej katabolizmu VLDL. Po raz pierwszy wykazano, iż efektywność lipolizy VLDL jest zaburzona zarówno u pacjentów z hiperlipemią mieszaną jak i u pacjentów z „czystą" hipercholesterolemią. Udokumentowano, iż HDL mają zdolność modulacji efektywności tego procesu zarówno w obecności hipercholesterolemii jak i w sytuacji wzrostu poziomu triacyloglicerolі (obserwowanego w hipertiglierydemii i hiperlipemii mieszanej). Obecność HDL a zwłaszcza HDL3 jest ważnym czynnikiem zwiększającym efektywność przemian VLDL i zapobiegającym tworzeniu się aterogennych remnantów VLDL. HDL3 efektywniej niż HDL2 modulują uwalnianie składników powierzchniowych z VLDL. Wyniki te wskazują więc, że HDL poprzez wpływ na efektywność przemian VLDL są ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko przechodzenia hipercholesterolemii w hiperlipemię mieszaną oraz ryzyko narastania hiperlipemii mieszanej, a więc ryzyko gromadzenia się aterogennych cząstek VLDL, co przejawia się wzrostem poziomu triacyloglicerolі. Uzyskane dane wskazują, iż bez wątpienia odpowiednia struktura obecnych w krążeniu cząstek HDL i odpowiednia relacja między cząstkami typu HDL3 i HDL2, czyli odpowiedni poziom tych lipoprotein we krwi, są ważnym czynnikiem modulującym efektywność lipolizy VLDL a w efekcie ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych. Uważam, iż przedłożona praca wskazuje na konieczność intensyfikacji prac w zakresie badania zmian zachodzących w obrębie HDL i ich wpływie na metabolizm VLDL w celu oceny możliwości modyfikacji stosowanych obecnie metod terapeutycznych, aby zwiększyć ich efektywność, co

winno skutkować obniżeniem ryzyka miażdżycy. Brak spektakularnych efektów klinicznych działań ukierunkowanych na modyfikacje metabolizmu HDL sprawił, iż w praktyce klinicznej znaczenie zmian zachodzących w obrębie HDL nie wychodzi poza ocenę poziomu tych lipoprotein w oparciu o zawartość cholesterolu. Również w badaniach klinicznych nowych środków farmakologicznych modulujących metabolizm lipoprotein oraz innych działań terapeutycznych ukierunkowanych na normalizację metabolizmu lipoprotein i obniżenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego mało uwagi przywiązuje się do badania zmian struktury i profilu HDL, chociaż nie ulega wątpliwości, iż zmiany te mają istotny wpływ na efektywność walki z miażdżycą. Niewątpliwie różnorodność struktury i funkcji HDL oraz trudności metodyczne badania tej różnorodności są ważnym czynnikiem ograniczającym zasięg prowadzonych prac, zwłaszcza w zakresie dużych badań klinicznych. Jednak wzrost efektywności działań ukierunkowanych na obniżenie ryzyka miażdżycy wymaga zwrócenia baczniejszej uwagi na zmiany zachodzące w obrębie HDL i ich wpływ na funkcjonalność określonych subpopulacji HDL. Być może nowe rozwiązania technologiczne pozwalające na prowadzenie szerokich badań proteomicznych i lipidomicznych pozwolą na intensyfikację tego typu badań. Mam nadzieję, że podczas obrony rozprawy będziemy mieli możliwość podjęcia dyskusji nad znaczeniem tego typu działań a Doktorantka zechce wyrazić swoją opinię na temat możliwości i celowości kontynuacji badań w zakresie struktury i funkcji HDL. Podsumowując wyniki swoich badań Doktorantka podkreśliła brak różnic między HDL2 i HDL3 w oddziaływaniu na efektywność hydrolizy TG i jednocześnie istotne różnice między tymi subpopulacjami we wpływie na efektywność uwalniania elementów lipidowo-białkowych z VLDL. Proszę Doktorantkę o ustosunkowania się do obu tych faktów w świetle roli HDL w przemianach VLDL.

Podsumowując, należy podkreślić trafność podjętej tematyki badawczej i znaczenie uzyskanych wyników nie tylko dla celów poznawczych, ale także dla stymulowania dalszych badań w celu zwiększenia efektywności działań podejmowanych w praktyce klinicznej w zakresie regulacji metabolizmu lipoprotein i obniżenia ryzyka miażdżycy i chorób powstających na jej tle. Towarzyszy temu jasne wyznaczenia celu badania i drogi prowadzącej do jego realizacji, trafność doboru i umiejętne wykorzystania wybranych metod i narzędzi badawczych.

Oceniana 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 (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.)

Wobec powyższego przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku wniosek o dopuszczenie pani mgr Ewy Wieczorek-Breitzke do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek w wyróżnienie rozprawy. Podstawą rozprawy jest cykl 3 prac opublikowanych w języku angielskim w różnych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Łączny IF publikacji to 19,953 a punktacja MNiSW to 340 punktów. Ponadto należy podkreślić, iż rozprawa nie koncentruje się tylko na przedstawieniu cyklu publikacji, ale zawiera także szerokie omówienie sposobu prowadzenia badań, doboru stosowanej metodyki, gromadzenia i weryfikacji danych oraz identyfikacji i sposobu rozwiązywania pojawiających się problemów i nieścisłości, co daje głębszy niż same publikacje wgląd w zakres prac prowadzonych przez Doktorantkę.

Warszawa, 11.05.2023

Prof. dr hab. n. farm. Grażyna Nowicka