



Gdańsk, 2021-07-20

**Opinia**  
**na temat kandydatury Pani mgr farm. Edyty Sochy**  
**do stopnia doktora nauk farmaceutycznych**

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych prowadzi Rada Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu według posiadanych uprawnień oraz wymaganych procedur i przepisów według *Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*.

Zgromadzony przez Panią mgr Edytę Sochę dorobek publikacyjny będący podstawą cyklu pracy doktorskiej włącza trzy prace pełnotekstowe (jedną pracę przeglądową i dwie prace oryginalne). Rozprawa doktorska obejmuje dorobek publikacyjny przedstawiony jako spójny tematycznie zbiór tych trzech artykułów opublikowanych w punktowanych czasopismach naukowych z IF. Cykl obejmuje publikacje przygotowane przez zespoły badaczy liczące 3-7 współautorów i zamieszczone w czasopismach o uznaniu międzynarodowym z sumarycznym IF = 9,458. Według bazy *Scopus* prace Doktorantki posiadają na dzień 19.07.2021 r. 10 niezależnych cytowań (wynikających na ten moment *de facto* z cytowań pracy przeglądowej).

Cykl publikacji Pani mgr Edyty Sochy, składający się ze spójnego tematycznie zbioru artykułów, został zatytułowany: „Profilowanie metaboliczne aminokwasów w surowicy pacjentów geriatrycznych ze zdiagnozowanymi zespołami otępiennymi w porównaniu do osób starszych bez zaburzeń funkcji poznawczych”. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Spójny pod względem tematycznym charakter zbioru artykułów wraz z dołączonymi oświadczeniami współautorów, potwierdzają wiodącą rolę Pani mgr Edyty Sochy w realizacji, założonej przez Promotora pracy doktorskiej Pana dr. hab. Marcina Koby, prof. UMK, koncepcji badawczej, wykonaniu prac analitycznych i interpretacyjnych,



oraz podczas przygotowania publikacji.

Zadania badawcze przedstawione w cyklu publikacji są właściwie sformułowane oraz systematycznie realizowane. Badania te posiadają także wartość poznawczą wnosząc wkład w rozwój nowoczesnej bioanalitiky. Metodologia bazuje przy tym na sprawnie przeprowadzanej analizie z użyciem nowoczesnych technik analitycznych włączających wykorzystanie zaawansowanych strategii analizy biomedycznej i metod przetwarzania danych. Cykl publikacji został podzielony na dwie części dotyczące w pierwszym rzędzie szczegółowego przeglądu literatury pod kątem zastosowania profilowania aminokwasów jako metody poszukiwania biomarkerów diagnostycznych chorób neurodegeneracyjnych. W drugim rzędzie zaprezentowano wyniki dwóch prac oryginalnych dotyczących: 1) porównania profili aminokwasowych pacjentów bez demencji (pacjenci bez zaburzeń funkcji poznawczych oraz pacjenci z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych) z włączonymi do badań pacjentami z demencją oraz 2) porównania profili aminokwasowych pacjentów z łagodnym zaburzeniem funkcji poznawczych z pacjentami z dwoma różniącymi się zaawansowaniem stadiami demencji.

Doktorantka w pierwszym etapie prac badawczych skoncentrowała się na porównaniu profili aminokwasowych łącznie dla 123 uczestników badań podzielonych na dwie grupy: zdrowe osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z łagodną lub umiarkowaną demencją. Celem tego badania była ocena profili aminokwasowych, które charakteryzują początkowe stadia demencji, tak aby pomóc w zrozumieniu złożonej i wieloczynnikowej patogenezy zaburzeń neurodegeneracyjnych. Kluczowymi dla dalszych rozważań okazało się, że poziomy trzech aminokwasów w surowicy uległy istotnej zmianie u pacjentów z otępieniem w stosunku do osób bez otępienia. W szczególności zaobserwowano różnice w stężeniach argininy, seryny i izoleucyny (wszystkie były statystycznie istotnie podwyższone u pacjentów z otępieniem w porównaniu z grupą kontrolną). Za szczególnie wartościowe na tym etapie badań uważam przedstawioną, złożoną koncepcję badawczą popartą wynikami eksperymentalnymi i stosowną dyskusję wskazującą, że metabolizm niektórych aminokwasów może być istotnie zmieniony u pacjentów z demencją. Uzyskane przez Panią mgr Edytę Sochę wyniki umożliwiły zaproponowanie listy potencjalnych metabolitów o znaczeniu dyskryminującym z wnioskiem, że profilowanie aminokwasów może być pomocne w lepszym zrozumieniu zmian biochemicznych i metabolicznych związanych z patogenezą i postępem demencji. Optymalizacja procedur bioanalitycznych oraz następnie krytyczna ocena statystyczna i



chemometryczna [zastosowano jedną metod uczenia maszynowego, mianowicie technikę lasu losowego (ang. *random forest*) do oceny wpływu poziomu poszczególnych aminokwasów na klasyfikację osób/pacjentów pomiędzy badanymi grupami] pozwoliły nie tylko na racjonalną dyskusję na temat molekularnych zależności pomiędzy poszczególnymi aminokwasami, ale także na ocenę jakości dyskryminacyjnej rozważanych biomarkerów. Wyniki badań opublikowano w *Brain Sciences* (IF = 3,332). Ze względu na charakter zaproponowanej metodologii badawczej, jest to cenne i oryginalne osiągnięcie naukowe, a Doktorantka mogłaby najprawdopodobniej (wspólnie z Promotorem pracy doktorskiej) rozważyć sugerowane wykorzystanie wypracowanej procedury w kontekście dalszych, jeszcze bardziej pogłębionych studiów o charakterze klinicznym. Na pewno, jak sugeruje sama Doktorantka, biorąc pod uwagę wieloczynnikowy, niejednorodny i złożony charakter choroby będącej przedmiotem zainteresowania, wymagana jest walidacja na większej próbie badawczej. Niezależnie – pierwsza oryginalna prace cyklu rozprawy doktorskiej pozwoliła także na właściwe zaplanowanie drugiego etapu badań.

Bardzo dobre kwalifikacje analityczne Pani mgr Edyta Socha znalazły wyraz w ostatnim etapie badań. Podjęto się próby oceny, czy poziomy aminokwasów w surowicy zmieniają się w zależności od stanu upośledzenia funkcji poznawczych; towarzyszy temu zadaniu ponownie próba identyfikacji potencjalnych biomarkerów do wczesnej diagnozy chorób neurodegeneracyjnych. Podkreślenia wymaga fakt samodzielnego przygotowania odpowiednio zaprojektowanych eksperymentów wraz z ich szczegółową realizacją i interpretacją. Tym razem, stężenia 16 aminokwasów w surowicy oznaczano w 3 grupach pacjentów: z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, z łagodnym otępieniem i z umiarkowanym otępieniem. Odnotowano znaczące podwyższone stężenie argininy u pacjentów z rozpatrywanymi dwoma stadiami demencji w porównaniu z osobami z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Wyrażam uznanie dla krytycznej interpretacji wyników sugerujących możliwość proponowania wpływu zmienionego metabolizmu argininy na patogenezę chorób neurodegeneracyjnych. Ocena wyników, poparta znowu analizą statystyczną i chemometryczną, doprowadziła do wartościowych, ale prawdopodobnie wciąż wymagających ostrożnej interpretacji wyników, uwzględniając rozważania dotyczące profilowania aminokwasów podczas poszukiwaniu biomarkerów chorób neurodegeneracyjnych. Wyniki badań opublikowano w *Amino Acids* (IF = 3,063).



Zwieńczeniem rozważań cyklu publikacyjnego, jednocześnie otwierając cykl rozprawy doktorskiej, jest praca przeglądowa w *Amino Acids* (IF = 3,063) opisująca najnowsze trendy, które rysują się aktualnie w dziedzinie odkrywania nowych, potencjalnych biomarkerów chorób neurodegeneracyjnych używając profilowania aminokwasowego. Jest to dobre wprowadzenie w prace badawcze, które już zostało dostrzeżone także na świecie poprzez pierwsze cytowania tej publikacji.

W badaniach objętych zbiorem prac wchodzących w cykl pracy doktorskiej Pani mgr Edyta Socha udowodniła bardzo dobre przygotowanie analityczne oraz w zakresie przetwarzania i interpretacji danych. Wykazała się umiejętnością racjonalnej, systematycznej realizacji założonych prac eksperymentalnych oraz sprawnością podczas przygotowania wyników badań do ich bezpośredniego opublikowania w piśmiennictwie specjalistycznym.

Ostatecznie, wywiązując się z powierzonego obowiązku recenzenta, mam również kilka pytań, które poddane dyskusji być może zaowocują perspektywnie pozytywnym, dalszym rozwinięciem opisywanej tematyki badawczej.

- 1) Jakie średnie stężenia aminokwasów były zmierzone opracowaną metodą analityczną? Jakie było LOD i LOQ metody analitycznej?
- 2) Dla których z badanych aminokwasów dane analityczne podlegały rozkładowi normalnemu umożliwiając statystyczną analizę parametryczną, a dla których aminokwasów potrzebne było użycie analizy nieparametrycznej?
- 3) Celowana analiza metabolomiczna wskazuje na statystycznie istotne różnice na poziomie wybranych aminokwasów. Jak należałoby ewentualnie zaplanować zwalidowanie wybranych biomarkerów, tak aby mogły stać się one pełnoprawnymi markerami chorób neurodegeneracyjnych?
- 4) Posłużono się stosunkowo ograniczoną liczbą próbek pacjentów w przedstawionych pracach badawczych. Jakie w tym zakresie są dotychczasowe doświadczenia i ewentualnie dalsze plany badawcze?

Podsumowując, zbiór publikacji przedstawiony przez Panią mgr Edytę Sochę ma rozpoznawalną pozycję naukową. Cykl prac Doktorantki posiada wyraźne elementy nowości naukowej w zakresie nowoczesnej bioanalitiky, analitiky biomedycznej i chemii analitycznej. Praca doktorska swoją tematyką i zakresem materiału badawczego zasługuje na uwagę.

Została ona dobrze zaprojektowana i wykonana, odzwierciedlając przy tym duży wkład praca podczas opracowania danych pomiarowych. Biorąc powyższe pod uwagę, nie mam wątpliwości, że spełnione są wymogi formalne, aby Rada Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu mogła podjąć uchwałę o dopuszczeniu Pani mgr Edyty Sochy do ostatniego etapu postępowania kwalifikacyjnego, czyli publicznej obrony. Ocenianą rozprawę proponuję równocześnie wyróżnić (uzasadnienie w załączeniu). Jestem przekonany, że, jak obecnie przedstawione, także i kolejne uzyskiwane wyniki badań będą publikowane w renomowanych, specjalistycznych czasopismach rangi międzynarodowej.

  
**K I E R O W N I K**  
Katedry i Zakładu  
Chemii Farmaceutycznej  
*prof. dr hab. Tomasz Bączek*