

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Małgorzaty Tupikowskiej
„Zaburzenia metaboliczne i polimorfizm genu podatności na otyłość (rs9939609 FTO) u
chorych z łuszczycą”**

Praca doktorska, przedstawiona w wersji oprawionej A4, ma klasyczny układ, choć autorka dokonała podziału wyników na dwie części: pierwszej, w której ocenia w populacji donośląskiej częstość występowania otyłości, zaburzeń metabolicznych, nadciśnienia tętniczego, a także związek z typem łuszczycy i nasileniem choroby oraz części drugiej dotyczącej wspomnianego w tytule pracy polimorfizmu genu podatności na otyłość FTO – częstości jego występowania u pacjentów z łuszczycą w wymienionej populacji oraz związku z zaburzeniami metabolicznymi o tych pacjentów. Dysertacja liczy 102 strony wraz z bogatym piśmiennictwem (174 pozycje), zawiera 17 tabel, 1 rycinę oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Doktorantka podejmuje w niej temat istotny społecznie – otyłości w grupie chorujących na łuszczycę. Wagę problemu potwierdzają dane populacyjne na temat wzrostu zarówno częstości występowania łuszczycy jak i otyłości na świecie i w naszym kraju. Częstość łuszczycy w populacji polskiej szacuje się na około 3%. Oprócz stygmatyzujących objawów skórnych część pacjentów cierpi na zapalenie stawów oraz nadwagę lub otyłość, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, a także problemy kardiologiczne, mogące prowadzić do zgonu pacjenta. Choć temat współistnienia ww zjawisk jest podejmowany już od lat 70-ych, to wciąż nie do końca poznany jest związek etiopatogenetyczny wszystkich tych zaburzeń (np. nie wiadomo, czy to łuszczycyca predysponuje do otyłości czy też jest odwrotnie). Z tego względu uważam, że podjęcie tematu w takiej formie było właściwym wyborem, szczególnie, iż dotychczas nie było badań związku łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi w populacji dolnośląskiej, a badań dotyczących występowania polimorfizmu rs9939609 genu podatności na otyłość FTO nie było w ogóle w populacji polskiej dorosłych.

Doktorantka szczegółowo przedstawia epidemiologię, aspekty immunologiczne i genetyczne w patogenezie łuszczycy, w tym związek poszczególnych loci genów z rozwojem choroby, z wiekiem wystąpienia, stopnia nasilenia objawów, a także z poznaniem profilu cytokinowego

aw

choroby, który miał w przeszłości ogromny wpływ na rozwój nowych metod terapeutycznych (tzw. leczenie biologiczne anty TNF α i anty receptor-TNF α , anty-IL 12/23 , anty IL-17 i inne). Autorka rozprawy doktorskiej porusza również problem wpływu czynników środowiskowych, takich jak zakażenie wirusem HIV, zakażenia paciorkowcowe, urazy, stres psychiczny, zabiegi chirurgiczne, palenie tytoniu, alkohol, otyłość, a także stosowanie leków jak beta-blokery, choć ten temat pozostaje kontrowersyjnym, preparaty litu, leki przeciwmalaryczne, interferon i glikokortykosteroidy na wystąpienie objawów i przebieg choroby.

Opisując szeroko obraz kliniczny łuszczycy - nie wymienia jednak odmiany *acrodermatitis continua Hallopeau*, a jednocześnie wymienia PPP – *palmo-plantar psoriasis* nie wspominając, iż część autorów zaczyna uważać tę jednostkę chorobową za odrębną, a nie jako odmianę łuszczycy.

Związek łuszczycy z otyłością potwierdziły badania populacyjne na dużych grupach, które jednocześnie wykazały zróżnicowanie, w zależności od części świata, w której badanie przeprowadzono. To również uzasadnia podjęcie tematu pracy w wybranej przez autorkę populacji.

Lek med. Małgorzata Tupikowska szczegółowo opisuje rolę metaboliczną tkanki tłuszczowej – jej aktywność jako rezerwuaru energii, funkcję termoizolacyjną, endokrynną (leptyna, adiponektyna, omentyna, cehemryna, iryzyna) i autoendokrynną (adipokinetyna, leptyna, rezystyna i wisfatyna) immunomodulującą (leptyna, adipokinetyna, rezystyna), wpływającą na krzepnięcie krwi (leptyna) i angiogenezę (VEGF) – sięgając po zarówno pierwsze prace z roku 1994 (Zhang i wsp), jak i najnowsze doniesienia (Jung i wsp. 2014 i in.). Zapoznaje czytelnika też z genem FTO (jako najsilniejszym czynnikiem genetycznym wpływającym na otyłość, m.in. poprzez polimorfizm rs 9939609 tego genu) w odniesieniu do populacji ogólnej, oraz innymi czynnikami sprzyjającymi otyłości (leptyna, geny receptora kanabinoidowego, PPAR, receptora β -3 adrenergicznego i in.).

Autorka przedstawia jasno założenia i cele pracy. Chcąc je zrealizować bada 216 chorych na łuszczycę - 100 kobiet i 116 mężczyzn w wieku 30-65 lat z Dolnego Śląska, przeprowadzając badanie fizykalne, wywiad lekarski, pomiary antropometryczne, pomiary ciśnienia tętniczego, ocenę PASI oraz liczne badania biochemiczne: OB., CRP, stężenie glukozy, insuliny, HbA1c, profilu lipidowego, kwasu moczowego (porównując kobiety i mężczyzn). Z tej grupy

badania molekularne PCR do identyfikacji polimorfizmu re9939609 genu FTO oraz mikrosekwencjonowania wykonano u 197 chorych. Prawidłowo wyodrębnia do oceny porównawczej podgrupy w zależności od występowania alleli – odpowiednio AA, AA+AT, TT. Ww podział uzasadnia fakt, iż allel A stanowi tzw allel ryzyka, a allel T nie. Wyniki analizowane są odpowiednio dobranymi metodami statystycznymi.

Lek med. M. Tupikowska stwierdza, że nie było różnic statystycznych istotnie znamiennych dla BMI, wartości ciśnienia tętniczego oraz wskaźników aterogenności między kobietami i mężczyznami chorującymi na łuszczycę. Ale obwód talii był częściej prawidłowy u kobiet, choć miały one częściej podwyższony wskaźnik talia-biodra (w porównaniu do mężczyzn). Jednak wskaźnik PASI był wyższy u mężczyzn. W badaniach laboratoryjnych u mężczyzn stwierdzono częściej hiperglikemię na czczo, wyższą wartość HbA1c (częściej byli też leczeni z powodu cukrzycy) i wyższe wartości CRP. Natomiast u kobiet stwierdzono wyższe stężenie cholesterolu, przy jednoczesnym wysokim poziomie HDL-C. Obecność zespołu metabolicznego (analizowaną w oparciu o kryteria NCEP-ATP III) stwierdzono częściej u kobiet. Autorka wykazała również korelację PASI z wartością ciśnienia skurczowego, z CRP. Z parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej tylko korelacja PASI z HbA1c była na granicy znamienności statystycznej u mężczyzn.

Analizując badany polimorfizm genu FTO lek med. M. Tupikowska nie stwierdziła różnicy częstości występowania poszczególnych genotypów u kobiet i mężczyzn, nie było zależności z typem łuszczycy, ale był związek występowania homozygot AA z PASI (znacząco wyższe niż gdy TT), z OB i CRP. Allel ryzyka A występował u pacjentów o wyższej masie ciała, BMI, większym obwodem talii i bioder, wyższym stężeniem insuliny we krwi, częstością występowania zespołu metabolicznego.

W wynikach autorka opisała również wyższe stężenie wskaźników KONA i FIRI u pacjentów z allelem A, choć z tabeli wynika, że nie było statystycznie istotnej znamienności ($p=0.0666$) co powinno być zaznaczone (jest dopiero w omówieniu). Omówienie zajmuje około 1/4 dysertacji. Niepotrzebnie autorka powtarza w nim wyniki badań nie prowadząc bezpośrednio dyskusji (na początku omówienia – akapity: Omówienie grupy chorych, Czas trwania łuszczycy, Typy łuszczycy). Stwierdzenie iż 40% pacjentów z łuszczycą miało prawidłową masę ciała jest wynikiem, a nie wnioskiem (jak podaje autorka). Jednak w dalszej części omówienia lek. med. M. Tupkowska prowadzi dyskusję w sposób właściwy i

interesujący - uwzględniając odpowiednio dobrane do tematyki doktoratu badania na grupach dorosłych i dzieci w Polsce oraz na świecie.

Wypunktowane wnioski z I części badań są w części powtórzonymi wynikami (choć jest też wniosek dotyczący konieczności objęcia pacjentów z łuszczycą opieką holistyczną, celem wdrażania wczesnego leczenia, co może zapobiec powikłaniom metabolicznym u tych chorych). Podobnie w niektórych akapitach omówienia części drugiej wyników (np. związku częstości występowania genotypów badanego polimorfizmu genu FTO a nasileniem łuszczycy i wykładnikami stanu zapalnego).

W omówieniu badań molekularnych częstości polimorfizmu rs9939609 genu FTO pacjentka stwierdza, iż nie może porównać jej z występowaniem w populacji ogólnej, gdyż nie ma takich badań populacyjnych. Lek. med. M. Tupikowska nie zbadała własnej grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku, płci i zaburzeń metabolicznych, u których łuszczycy nie występowała. Pozwoliłoby to stwierdzić czy w badanej populacji chorych z łuszczycą związek występowania allelu ryzyka A z wyższą masą ciała, BMI, większym obwodem talii i bioder, wyższym stężeniem insuliny we krwi i częstością występowania zespołu metabolicznego jest typowy dla tych chorych, czy też nie (czy podobne wyniki nie dotyczą osób bez łuszczycy, co miałyby wpływ na wnioskowanie na temat związku polimorfizmu z łuszczycą lub jego braku. Autorka odnosi się do wyników uzyskanych w populacji francuskiej dorosłych oraz dzieci z województwa podlaskiego podkreślając że nie jest to właściwe (gdyż istnieją opisane różnice rasowe w występowaniu allelu A badanego genu - np. rzadsze występowanie w populacji chińskiej; a we Francji jest dużo mieszkańców o korzeniach afrykańskich, co może mieć wpływ na wyniki badań). Lek. med. M. Tupikowska wiedziała jednak, że brak badań polimorfizmu w grupie kontrolnej osób zdrowych stanowi jedno z ograniczeń pracy (wspomina tym pod koniec dysertacji), co przemawia na jej korzyść. Ponadto podaje informację, iż badanie takie na dużej grupie mieszkańców Wrocławia i okolic jest prowadzone w innej jednostce Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, a więc zapewne niedługo będzie można przeprowadzić analizę porównawczą wyników autorki rozprawy i wyników populacyjnych. Także umieszczenie pozostałych ograniczeń w treści pracy świadczy o dojrzałości autorki jako naukowca i świadomości konieczności dalszych badań.

Pomimo ww drobnych niedoskonałości przeczytałam pracę z wielkim zainteresowaniem i przyjemnością. Całość pracy została napisana pięknym językiem polskim wyniki przedstawiono w sposób zrozumiały i przejrzysty. Autorka nie ustrzegła się od



drobnych uchybień tekstowych (np. skrót PCO winno być zastąpiony PCOS co oznacza ang. polycystic ovary syndrome), na stronie 83 jest wtrącony fragment zdania „Częstość występowania genotypów AA, AA+AT, TT polimorfizmu rs9939609 genu FTO a występowaniem zespołu metabolicznego”, który nie odnosi się ani do poprzedzającej, ani do dalszej części tekstu) i w cytowaniu piśmiennictwa (np. w języku polskim zamiast at. al. winno być i wsp., w pozycji 1. źródło to BioDrugs. 2014 Dec;28(6):487-97, choć rozumiem, że najprawdopodobniej autorka podawała źródło w czasie gdy nie było jeszcze przydzielonego woluminu, a np. w pozycji 2. winno być J Intern Med. 2015 Apr;277(4):447-55, a błędnie wpisany jest 2014, May 26). Przed planowaną publikacją konieczna więc będzie rewizja całego piśmiennictwa – szczególnie publikacji z roku 2014.

Uwagi krytyczne nie wpływają na mój pozytywny stosunek do rozprawy. Biorąc pod uwagę:

- teoretyczny i praktyczny aspekt poruszanych zagadnień
- bogatą dyskusję, świadczącą o rozeznaniu w piśmiennictwie związanym z metabolizmem tkanki tłuszczowej oraz z szeroko pojętą etiopatogenezą zarówno otyłości jak i łuszczycy
- podjęcie nieopracowanego dotychczas tematu w populacji dolnośląskiej w grupie chorych na łuszcycę

uważam, że praca spełnia wymogi pracy doktorskiej i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego o dopuszczenie lek. med. Małgorzaty Tupikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji dysertacji doktorskiej lek. med. Małgorzaty Tupikowskiej.

Dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, prof. nadzw. GUMed

Dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło,
prof. nadzw. GUMed
specjalista dermatolog-wenerolog
(mgr) białechnoblog
Nr 4711495

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
80 211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. 058 349 25 80 fax 058 349 25 86