

## **Recenzja pracy doktorskiej Mgr Maurycego Pawlaka**

Tytuł pracy doktorskiej:

### **Wpływ wybranych polimorfizmów genu receptora endokannabinoidowego (*CNRI*) na ilość i dystrybucję tkanki tłuszczowej u kobiet postmenopauzalnych**

Rozprawa doktorska magistra biologii Maurycego Pawlaka dotyczy udziału wybranych polimorfizmów genu receptora endokannabinoidowego typu 1 (*CNRI*) w występowaniu otyłości i jej charakterze u kobiet po menopauzie.

Od wielu lat intensywnie przeprowadzane są badania dotyczące przyczyn otyłości, ze szczególnym uwzględnieniem czynników środowiskowych i podłoża genetycznego. Wśród przyczyn związanych z podłożem genetycznym otyłości wymienia się nieprawidłowości dotyczące genu *CNRI*, kodującego receptor kannabinoidowy typu 1 (CB1); receptor ten należy do układu endokannabinoidowego. Układ endokannabinoidowy odpowiedzialny jest za regulację procesów energetycznych poprzez oddziaływanie na procesy behawioralne i wewnątrzustrojowe (głównie procesy metaboliczne oraz dotyczące układy nerwowego i układu hormonalnego) i związane z przyjmowaniem pokarmów. Receptory CB1 oddziałują w różny sposób na utrzymywanie równowagi energetycznej. W ośrodkowym układzie nerwowym mogą one hamować wydzielanie neuroprzekaźników, takich jak serotonina, noradrenalina, kortykoliberyna, kwas glutaminowy i kwas gamma aminomasłowy; neuroprzekaźniki te odpowiedzialne są za odczuwanie sytości i wpływają na nastrój. Receptory CB1 odpowiadają za stymulację apetytu związaną z reakcją na głodzenie. Agoniści receptorów kannabinoidowych

pochodzenia zarówno egzogenne jak i endogenne zwiększają zapotrzebowanie na pokarm, głównie poprzez wywołanie uczucia głodu.

Poprzez oddziaływanie na ośrodki głodu, motywacji i nagrody i przy udziale kannabinoidów zarówno endogennych jak i egzogennych, układ endokannabinoidowy istotnie wpływa na regulację przyjmowania pokarmów o wysokich walorach smakowych.

W badaniach, których wyniki zostały dotychczas opublikowane, wykazano udział polimorfizmów genu *CNRI* w występowaniu nadwagi i otyłości w różnych grupach wiekowych. Jednakże, znaczenie polimorfizmów tegoż genu w etiologii otyłości androidalnej u kobiet w okresie pomenopauzalnym nie zostało dotychczas określone. Doktorant badał cztery polimorfizmy genu *CNRI*, tj. rs6454674, rs1049353, rs806381 i rs2023239, których obecność charakteryzuje się udokumentowanym w literaturze związkiem z nadwagą i otyłością. Toteż, podjęcie przez lekarza Maurycego Pawlaka badań mających na celu ocenę wpływu wybranych polimorfizmów genu receptora endokannabinoidowego (*CNRI*) na ilość i dystrybucję tkanki tłuszczowej u kobiet po menopauzie jest w pełni zasadne.

We „Wstępie”, Autor przedstawił w sposób przejrzysty obecny stan wiedzy dotyczącej fizjologii tkanki tłuszczowej oraz otyłości, fizjologii układu endokannabinoidowego, udziału tegoż układu w powstawaniu otyłości oraz obecny stan wiedzy dotyczącej genu receptora kannabinoidowego, którego polimorfizmy badane były w obecnej pracy.

„Materiał i Metody” zostały opisane przez Doktoranta w sposób bardzo dokładny, dający czytelnikowi możliwość ponownego przeprowadzenia podobnych badań.

„Cele Pracy” zostały sformułowane poprawnie.

Autor zaprezentował uzyskane wyniki, posługując się zestawieniami graficznymi i tabelarycznymi.

Doktorant przedyskutował uzyskane wyniki w sposób dojrzały, posługując się bogatą literaturą. Prawidłowo odniósł się do własnej obserwacji dotyczącej wykazanej zależności pomiędzy polimorfizmem rs1049353 a zwiększeniem całkowitej ilości tkanki tłuszczowej oraz otyłością brzuszną u kobiet po menopauzie. W dyskusji dotyczącej tej głównej obserwacji pracy Doktorant nawiązał do opisywanej w literaturze zależności pomiędzy tym samym polimorfizmem a nadmiarem tkanki tłuszczowej u mężczyzn, co sugeruje istotną rolę regulacyjną hormonów z grupy androgenów. Doktorant wspomniał w Dyskusji, iż u kobiet w okresie przed menopauzą – przeciwnie niż u mężczyzn i kobiet w okresie pomenopauzalnym – nie stwierdzono związku dyskutowanego polimorfizmu z otyłością. Ta pozorna niezgodność wyników badań sugeruje istotną rolę regulacyjną stężenia estrogenów. Jednakże, w Dyskusji rozprawy doktorskiej nie znalazłam dywagacji dotyczących ewentualnego związku estrogenów z badanymi polimorfizmami i nadmiarem/dystrybucją tkanki tłuszczowej. Czy Doktorant spotkał się z wynikami takich badań w literaturze? Pomijając to ostatnie pytanie, które zadaję z ciekawości, Autor prawidłowo przedstawił w Dyskusji znaczenie kliniczne poczynionych przez siebie obserwacji.

Tekst pracy charakteryzuje się poprawnością w odniesieniu do zasad konstruowania rozpraw doktorskich.

Chciałabym dodatkowo zwrócić uwagę na następujące elementy pracy, które – moim zdaniem – wymagają przedyskutowania.

Mam komentarze dotyczące Wniosków zawartych na końcu rozprawy doktorskiej. Wniosek 5 powinien być Wnioskiem Ogólnym, gdyż stanowi podsumowanie Wniosków 1-4, a tym samym stanowi podsumowanie wszystkich wyników pracy. We Wniosku Ogólnym można ewentualnie dodać, że udział pozostałych badanych polimorfizmów w etiologii otyłości u kobiet po menopauzie nie został określony. Ponadto, Wnioski powinny być również

zawarte w Streszczeniu rozprawy doktorskiej (w języku polskim i w języku angielskim).

W tekście pracy pojawia się termin „waga” zamiast „masa” ciała (np. na str. 36, l. 4 od dołu)

W pracy znajdują się błędy literowe i interpunkcyjne, które zapewne pojawiły się podczas edycji komputerowej tekstu.

Przedstawione przeze mnie drobne usterki nie umniejszają w istotnym stopniu wartości pracy.

Podsumowując, badania podjęte przez mgr Maurycego Pawlaka są w pełni zasadne, zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób prawidłowy, a uzyskane wyniki zostały przedyskutowane w sposób dojrzały i stanowią istotny postęp w wyjaśnianiu mechanizmów otyłości u kobiet po menopauzie. Autor wykazał się szeroką znajomością literatury z zakresu zagadnień stanowiących podstawę rozprawy.

W związku z powyższym, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Maurycego Pawlaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o wyróżnienie pracy.

*Małgorzata Karbownik-Lewińska*

Prof. dr hab. n. med.  
Małgorzata Karbownik-Lewińska  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista endokrynolog  
7951231