



Białystok, 14 kwietnia 2015r.

**OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

lekarz Małgorzaty Tupikowskiej

**pt. „Zaburzenia metaboliczne i polimorfizm genu podatności na otyłość (rs9939609 FTO) u chorych na łuszczycę”**

Łuszczycą jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, o podłożu genetycznym, cechującą się wzmożoną proliferacją keratynocytów, zaburzonym różnicowaniem komórek naskórka, wzmożoną angiogenezą oraz zaburzeniami immunologicznymi z przewagą aktywności limfocytów Th1 i Th17. Jest jedną z najczęstszych dermatoz występujących na świecie, dotyczącą 2-3% populacji rasy kaukaskiej. W dobie współczesnej wiedzy łuszczycę postrzega się jako chorobę nie tylko skóry, ale jako schorzenie systemowe. Chorzy na łuszczycę, są między innymi grupą ryzyka zapadalności na przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, zespół metaboliczny czy otyłość. Do tej pory jednak nie poznano jednoznacznie wszystkich czynników, które u chorych na łuszczycę powodują szczególną predyspozycję do otyłości czy zespołu metabolicznego (ZM). Niektórzy badacze uważają, że łuszczycę sprzyja wystąpieniu otyłości i jej następstw, inni wykazują też odwrotną zależność, że to otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy i pogarsza jej przebieg. W ostatnich latach pojawiły się prace, które wskazują, że w patogenezie otyłości odgrywa znaczącą rolę polimorfizm genu FTO zwanego genem podatności na otyłość (*Fat Mass and Obesity Associated Gene*). W badaniach epidemiologicznych potwierdzono, że istnieje związek między występowaniem allelu ryzyka A genu FTO, a częstszym występowaniem otyłości i ZM. Nie ma jednak w dostępnym piśmiennictwie prac oceniających częstość występowania polimorfizmów tego genu, a szczególnie rs9939609 genu FTO w grupie chorych na łuszczycę. W tym kontekście rozprawa doktorska lekarz Małgorzaty Tupikowskiej jest opracowaniem wysoce aktualnym i oryginalnym, dążącym do odpowiedzi na pytanie czy nosicielstwo allelu ryzyka tego genu u osób chorujących na łuszczycę szczególnie wpływa na zwiększoną częstość występowania

otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz na przebieg kliniczny i nasilenie zmian łuszcycowych w porównaniu do osób nie posiadających tego allelu.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Małgorzaty Tupikowskiej liczy 102 strony i zawiera 17 tabel. Oparta została na 174 pozycjach piśmiennictwa, w większości pochodzącego z ostatnich lat. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich z dziedziny nauk medycznych, jednak wyróżnia się niezwykłą starannością zredagowania i opracowania technicznego. Składa się z następujących rozdziałów: wstępu, założenia i celu pracy, materiału i metodyki, wyników i ich omówienia, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zestawienia piśmiennictwa. Godnym uwagi jest zebranie na początku rozprawy często używanych skrótów, co w znaczny sposób ułatwia czytelnikowi śledzenie rozprawy doktorskiej. Praca jest poprawnie zredagowana, a sposób prezentacji nie budzi zastrzeżeń.

Wstęp rozprawy doktorskiej składa się z kilku rozdziałów, napisany jest dojrzałe i przejrzyste. Doktorantka w treściwy sposób przedstawia zagadnienia związane z epidemiologią, etiopatogenezą, obrazem klinicznym i leczeniem łuszcycy oraz dokładnie omawia problem otyłości i zaburzeń metabolicznych jako czynników ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych związanych z łuszcycą. Kontynuując temat Doktorantka przedstawia bardzo szczegółowo związek łuszcycy z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, lipidowej i zespołem metabolicznym. Szczególnie istotne wydaje się omówienie polimorfizmu genu podatności na otyłość - FTO, i jego roli w zaburzeniach metabolicznych, ponieważ pozwala na uzasadnienie podjęcia tematu badań. Całość obszernego wstępu stanowi wartościowy element rozprawy, w pełni zapewnia wprowadzenie w tematykę badań własnych i świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny, a przez to umożliwiający precyzyjne odniesienie się do nich po przeprowadzeniu badań. Doktorantka postanowiła ocenić częstość występowania otyłości, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolicznych w grupie chorych na łuszcycę oraz przeprowadzić badania genetyczne umożliwiające ocenę częstości występowania allelu ryzyka A polimorfizmu RS 9939609 genu FTO u osób z łuszcycą, a także poszukać związku pomiędzy jego obecnością, a typem łuszcycy i nasileniem choroby. Doktorantka oceniła również związek między nosicielstwem allelu A genu FTO, a występowaniem otyłości, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i zespołu metabolicznego. Należy podkreślić, że przedstawione

przez Doktorantkę cele badawcze zostały w pełni zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej.

Badaniami objęto 216 pacjentów chorujących na łuszczycę w wieku od 30 do 65 lat. Badania genetyczne wykonano w grupie 197 chorych z łuszczycą. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat badanych pacjentów, u każdego z nich przeprowadzono pomiary antropometryczne (wskaźnik BMI, WHR) i wykonano pomiary ciśnienia tętniczego. Nasilenie kliniczne procesu chorobowego oceniono według powszechnie stosowanej, a przez to posiadającej ustaloną wartość skali PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Dodatkowo u chorych oznaczano stężenie wykładników stanu zapalnego, parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej. W dalszej części rozprawy przeprowadzono badania dotyczące występowania polimorfizmu rs9939609 genu FTO w poszczególnych grupach chorych i w odniesieniu do zaburzeń metabolicznych. Do identyfikacji polimorfizmu rs9939609 genu FTO użyto reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz techniki minisekwencjonowania. Chorych podzielono na trzy grupy w zależności od obecności allelu ryzyka (allel A) genu FTO polimorfizmu rs9939609 lub jego braku (allel T). Kryteria kliniczne oraz zasady oceny stanu klinicznego pacjentów zostały przedstawione w sposób wskazujący na prawidłowe przeprowadzenie rekrutacji, kwalifikacji do grup i monitorowania uczestników badania. Metodykę przeprowadzenia badania przedstawiono w sposób zrozumiały i umożliwiający jego powtórzenie.

Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono starannie z dobrze wyselekcjonowanymi testami, co oczywiście podnosi wartość naukową badań Doktorantki.

Wyniki zostały opracowane sumiennie i starannie. Przedstawiono je w postaci tabel, które wraz z ich precyzyjnym opisem ułatwiają zrozumienie rozprawy doktorskiej. Uderza kompleksowość i mnogość dokonanych analiz, co jest w moim odczuciu dużym walorem recenzowanej pracy doktorskiej. Badania można podzielić na dwie części. Pierwsza z nich jest związana z charakterystyką kliniczną pacjentów chorujących na łuszczycę oraz oceną występowania otyłości, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolicznych. Doktorantka wykazała, że otyłość występowała aż u 60% pacjentów chorujących na łuszczycę, częściej u kobiet niż mężczyzn. W łuszczycy dominował brzuszny typ otyłości, szczególnie w grupie otyłych kobiet (90%). U 33% badanych pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze, częściej u mężczyzn (41%) niż u kobiet (24%). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występowały u 18% chorych na łuszczycę, częściej u mężczyzn. Doktorantka zaobserwowała, że w grupie badanych pacjentów częściej występowały nieprawidłowe stężenia lipidów oraz

nieprawidłowe wartości wskaźników miażdżycorodnych. U 45% pacjentów chorych na łuszczycę rozpoznała zespół metaboliczny, częściej u kobiet (52%) niż u mężczyzn (34%). Analiza statystyczna w grupie chorych na łuszczycę nie wykazała korelacji między PASI, a parametrami antropometrycznymi, natomiast wykazała istnienie dodatniej korelacji pomiędzy PASI, a wielkością ciśnienia skurczowego, a także dodatnią korelację pomiędzy PASI i stężeniem CRP. Korelacja między PASI, a wielkością OB była na granicy istotności statystycznej. Druga część badań dotyczyła częstości występowania allelu ryzyka rs9939609 genu FTO w grupie chorych z łuszczycą i jego związku z występowaniem zaburzeń metabolicznych. Doktorantka wykazała, iż 63% chorych na łuszczycę było nosicielami co najmniej jednego allelu ryzyka A polimorfizmu rs9939609 genu FTO. Udokumentowała również, że występowanie allelu A wiąże się z cięższym przebiegiem łuszczycy i większym nasileniem stanu zapalnego oraz z częstszym pojawianiem się otyłości, zaburzeń węglowodanowych i częstszym występowaniem zespołu metabolicznego.

Dyskusja jest obszerna i stanowi szczególnie wartościową część rozprawy. Napisana została logicznie, z krytyczną interpretacją wyników badań własnych na tle właściwie dobranego piśmiennictwa, co potwierdza posiadanie przez Doktorantkę umiejętności posługiwania się literaturą naukową. Omówienie jest w pełni wyczerpujące i dowodzi dużej dojrzałości naukowej lekarz Małgorzaty Tupikowskiej.

Wnioski zostały ujęte w 4 punktach, które podsumowują uzyskane wyniki badań a jednocześnie odpowiadają postawionym przez autorkę celom rozprawy.

Piśmiennictwo rozprawy jest bogate, dobrze wyselekcjonowane i właściwie dobrane do własnego materiału.

Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską lekarz Małgorzaty Tupikowskiej jako cenną zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Pracę cechuje rzetelność, trzymanie się wyznaczonego kierunku badań, staranność i ciekawa szata graficzna. Całość pracy dokumentuje, że Doktorantka posiada odpowiednie umiejętności i jest przygotowana do prowadzenia samodzielnie prac badawczych. Jednocześnie mam nadzieję, że dopełnieniem rozprawy staną się publikacje pozwalające upowszechnić uzyskane wyniki badań.

W oparciu o powyższą ocenę, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska lekarz Małgorzaty Tupikowskiej pt. „Zaburzenia metaboliczne i polimorfizm genu podatności na otyłość (rs9939609 FTO) u chorych na łuszczycę” spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Mam więc zaszczyt przedłożyć Pani Dziekan oraz Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z

wnioskiem o dopuszczenie lekarz Małgorzaty Tupikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysoką wartość merytoryczną opracowania oraz mnogość i rzetelność przeprowadzonych analiz, wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz Małgorzaty Tupikowskiej.

*Iwona Flisiak*

prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak