

Dr hab. n. med. Dariusz Kajdaniuk
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
41-800 Zabrze, Pl. Traugutta 2

Zabrze, 02.03.2017 r.

Ocena

rozprawy doktorskiej Lek. Katarzyny Zawadzkiej

pt. Wpływ zaburzeń hormonalnych na obwodowe stężenie iryzyny w aspekcie jej roli w regulacji homeostazy energetycznej

Rozprawa doktorska przedłożona przez Lek. Katarzynę Zawadzką pochodzi z Katedry i Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, placówki znanej i cenionej nie tylko z powodu wysokiego profesjonalizmu w zakresie leczenia chorób gruczołów dokrewnych, ale również z powodu prowadzenia szeroko zakrojonych wielokierunkowych badań dotyczących różnych aspektów endokrynologii.

Prognozy WHO mówiące o 1,6 miliarda ludzi ze wskaźnikiem BMI przekraczającym 25 brzmią dramatycznie gdyż równocześnie oznaczają zwiększoną zapadalność na choroby będące następstwem nadwagi i otyłości. Do powikłań otyłości zaliczono w pierwszej kolejności cukrzycę typu 2 i choroby układu sercowo-naczyniowego. Dyslipidemia współistniejąca z otyłością skutkuje rozwojem chorób o etiologii miażdżycowej i powikłaniami również neurologicznymi. Otyłość to również większa zapadalność na choroby narządu ruchu, choroby wątroby (NASH) i niektóre spośród chorób nowotworowych. Otyłość stwarza też często problemy natury psychologicznej, socjologicznej, wręcz egzystencjalnej. Intensywne badania doświadczalne i kliniczne mające na celu poznanie patomechanizmów otyłości i jej powikłań, szczególnie u osób predysponowanych do jej rozwoju są więc oczywiste i coraz bardziej potrzebne. Rozpowszechnienie problemu otyłości i chorób metabolicznych zintensyfikowało prace mające na celu zidentyfikowanie czynników odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy energetycznej organizmu.

W ostatnich latach jednymi z najbardziej intensywnie zgłębianych kierunków badawczych związanych z chorobami metabolicznymi jest patofizjologia tkanki tłuszczowej i mięśniowej. Wiemy już wiele o mechanizmach kontroli pobierania pokarmu, o działaniu adipocytokin, wciąż poznajemy znaczenie hormonów żołądkowo-jelitowych w kontroli pobierania pokarmu oraz udział układu endokannabinoidowego w kontroli bilansu energetycznego organizmu. Wydaje się jednak, że jesteśmy dopiero na początku drogi do poznania udziału białek regulatorowych wytwarzanych i wydzielanych z kurczących się mięśni w homeostazie energetycznej. Białka te, nazywane w pierw miokininami, a obecnie częściej adipomiokininami powiązано m.in. z insulinoopornością, a iryzyna jest nowo odkryta

adipomiokina. W tym kontekście temat dysertacji doktorskiej Lek. Katarzyny Zawadzkiej dotyczy zagadnienia aktualnego, wręcz nowatorskiego i ambitnego. Autorka jako jedna z pierwszych w Polsce opublikowała prace poświęcone temu zagadnieniu.

Podjęcie przez Doktorantkę próby ustalenia wpływu układu endokrynnego na obwodowe stężenia iryzyny w aspekcie jej roli w regulacji homeostazy energetycznej w oparciu o rozbudowane prace doświadczalne zasługuje więc na uznanie. Opracowanie i zrealizowanie przez Doktorantkę programu badawczego z zakresu endokrynologii i chorób metabolicznych świadczy o Jej sprecyzowanych zainteresowaniach i posiadanych umiejętnościach.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy w istocie 34 strony i opiera się na trzech pracach opublikowanych przez Doktorantkę w latach 2015-2016. Do cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską włączono następujące pozycje: 1. Katarzyna Pukajło, Katarzyna Kolackov, Łukasz Łaczmański, Jacek Daroszewski. Iryzyna – nowy mediator homeostazy energetycznej. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2015; 69: 233-242; 2. Katarzyna Pukajło, Łukasz Łaczmański, Katarzyna Kolackov, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Marek Bolanowski, Andrzej Milewicz, Jacek Daroszewski: Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution. *Gynecological Endocrinology* 2015; 31 (11): 907-911. 3. Beata Wikiera*, Katarzyna Zawadzka* (*równy udział autorów w tworzeniu pracy), Łukasz Łaczmański, Natalia Słoka, Marek Bolanowski, Aleksander Basiak, Anna Noczyńska, Jacek Daroszewski. Growth hormone treatment increases plasma irisin concentration in patients with Turner syndrome. *Hormone and Metabolic Research* 2016; DOI: 10.1055/s-0042-119788 29.

Powyższe prace 1, 2, 3 są tematycznie spójne, ich łączna punktacja IF to 4,211, a MNiSW 50 pkt. Do rozprawy dołączono wystawiony przez Bibliotekę wykaz publikacji z podaniem szczegółowej i łącznej punktacji IF oraz MNiSW. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Analiza powyższych dokumentów dowodzi, że wkład Doktorantki w realizację projektu badawczego i powstanie publikacji był decydujący, a wykorzystanie przez Nią publikacji dla potrzeb rozprawy doktorskiej jest wręcz oczywiste.

Czy mam jakieś krytyczne uwagi do przedstawionej mi do oceny rozprawy? Nie. Opublikowane prace są dla mnie dziełem skończonym pod względem treści i formy.

Rozprawa zawiera klasyczne części (rozdziały) stosowane w tego typu opracowaniach.

Rozpoczyna ją strona tytułowa.

Po niej następują piękne w treści podziękowania dla Promotora – dr hab. n. med. Jacka Daroszewskiego.

Spis treści jest krótki i czytelny. W części ośrodków przyjmuje się, że rozprawa nie będąca monografią, a opierająca się na opublikowanych już pracach jest na tyle syntetyczna, że spis treści można by pominąć, ja jednak tak nie uważam.

Wykaz publikacji składających się na rozprawę jest przejrzysty i zawiera dane z punktacją IF i MNiSW.

Rozdziały „Streszczenie” i jego odpowiednik w języku angielskim „Summary” obejmują odpowiednio 5 i 4 strony. Ten fragment tekstu rozpoczynają bardzo ogólne informacje o rozpowszechnieniu problemu otyłości i chorób metabolicznych oraz znaczeniu

zidentyfikowania czynników odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy energetycznej organizmu. Zwrócono tu uwagę na znaczenie tkanki tłuszczowej i mięśniowej w utrzymaniu równowagi energetycznej organizmu oraz wymieniono typy tkanki tłuszczowej. Autorka podkreśliła korzystny wpływ wysiłku fizycznego na zapobieganie otyłości, w szczególności jej powikłaniom (cukrzyca typu 2, chorobom sercowo-naczyniowym, neurologicznym i psychiatrycznym) co połączyła z działaniem adipomiokin - białek regulatorowych wytwarzanych i wydzielanych z kurczących się mięśni takich jak iryzyna. Ostatecznie Doktorantka określiła Cel swojej Dysertacji, którym było „zbadanie hormonalnej regulacji stężenia iryzyny w stanach patologii, wpływu zaburzeń metabolicznych na regulację jej wydzielania oraz możliwości zastosowania iryzyny jako wskaźnika zaburzeń metabolicznych. W dalszej części rozdziału zawarto streszczenia opublikowanych prac pokrywające się w części z opublikowanymi w pracach ich streszczeniami, dostępnymi również w bazach medycznych. Uwagi do tej części: omyłkowo tu napisano, że w pierwszej z prac oryginalnych oznaczano iryzynę w surowicy podczas gdy oznaczono ją w osoczu.

Komentarz do pracy 1 pt. „Iryzyna – nowy mediator homeostazy”: Do zagadnień naukowych, którymi zajmuje się Doktorantka zostałem przekonany już podczas czytania pracy pogładowej o iryzynie. Bardzo interesująca praca rozbudzająca nadzieję na wprowadzenie tej adipomiokiny do praktyki klinicznej. Praca napisana jest perfekcyjnie. Od lat cechą charakterystyczną prac publikowanych w *Postępowach Higieny i Medycyny Doświadczalnej* jest precyzja merytoryczna Autorów i dbałość Redakcji o każdy detal związany z edycją tekstu. Czasopismo stawia bardzo wysokie wymagania Autorom prac co tym samym potwierdza wnikliwą znajomość tematu i umiejętność napisania tego typu pracy przez Doktorantkę. Dla mnie najciekawszymi podrozdziałami były te o udziale iryzyny w aktywności fizycznej, a także jej znaczeniu dla powstania zespołu metabolicznego. Omówiono też rolę iryzyny w redukcji masy ciała, jej obecności w otyłości i zaburzeniach metabolicznych, również w kontekście wysiłku fizycznego. Na koniec Autorka podzieliła się swoimi wątpliwościami co do publikowanych od czasu odkrycia iryzyny w 2012 roku wyników badań - co świadczy o Jej wnikliwym i krytycznym spojrzeniu na zagadnienia naukowe, którymi się zajmuje. Autorka cytuje jedną ze swoich prac oryginalnych o iryzynie pochodzącą z 2014 roku.

Komentarz do pracy 2. pt. „Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution”: Autorka w oparciu o wyśmienicie dobrane piśmiennictwo przedstawiła we wstępie założenia i cel pracy. W dalszej części jako pierwsza dowiodła, że osoczowe stężenie iryzyny ma związek z zawartością i rozkładem tkanki tłuszczowej, co potwierdziło przypuszczenia, że uwalniana jest także z białej tkanki tłuszczowej. Iryzyna pierwotnie uznawana była za „czystą” miokinę, Autorka przyczyniła się więc do uznania iryzyny za adipomiokinę. W dyskusji pracy Doktorantka nie obawiała się polemiki z autorami publikacji *JCEM* z 2014r., w której przedstawiono odmienne wyniki oznaczeń stężenia iryzyny we krwi kobiet z PCOS. Z pracy wynikają bardzo wartościowe i być może w nieodległej przyszłości użyteczne klinicznie wnioski - wyniki badań potwierdzają hipotezę o ochronnym wpływie iryzyny w otyłości, z drugiej strony mogą także sugerować istnienie zjawiska iryzynooporności.

Komentarz do pracy 3 pt. „Growth hormone treatment increases plasma irisin concentration in patients with Turner syndrome”: Praca ta została opublikowana w *Endocrinology*

przez endokrynologów czasopiśmie *Hormone and Metabolic Research* z IF najwyższym spośród prac zawartych w dysertacji. Autorka u pacjentek z zespołem Turnera oceniła wpływ leczenia ponadfizjologicznymi dawkami rekombinowanego GH na osoczowe stężenia iryzyny w kontekście zaburzeń metabolicznych. Doceniłem, że interpretowała tu wyniki IGF-1 w połączeniu IGFBP-3 co w tego typu pracach poznawczych może mieć znaczenie. W tej części dysertacji znalazłem kilka błędów związanych z edycją tekstu. W streszczeniu powinno być „*Hormone and Metabolic Research*” (a nie „... Researches”). W piśmiennictwie opublikowanej pracy błędnie podano nazwy cytowanych czasopism: w pozycjach 7 i 41 powinno być *Horm Metab Res*, a w pozycjach 34 i 37 powinno być „*Gynecol Endocrinol*”.

Powyzsze publikacje potwierdzają doskonale możliwości diagnostyczne i badawcze oraz doświadczenie naukowe Katedry i Kliniki w której powstały. Autorka porusza się w obrębie poruszanych zagadnień bardzo swobodnie co wynika zapewne z Jej dużej wiedzy i umiejętności, a sposób przeprowadzenia analizy wyników badań świadczy o sporym doświadczeniu klinicznym. Prace oryginalne zawierają dużą ilość obserwacji statystycznych i porównań. Obserwacje statystyczne Autorka w logiczny sposób tłumaczy przemyśleniami patofizjologicznymi. Dyskusje są zajmujące i krytyczne, a ich trzonem jest wyczerpujący przegląd piśmiennictwa. Dostrzegłem też, że we wszystkich publikacjach cytowano *Endokrynologię Polską*.

Przechodząc do zbiorczej oceny rozprawy doktorskiej przedłożonej przez Lek. Katarzynę Zawadzką stwierdzić trzeba, że dysertacja zawierająca zestawienie publikacji pod wspólnym tytułem „Wpływ zaburzeń hormonalnych na obwodowe stężenie iryzyny w aspekcie jej roli w regulacji homeostazy energetycznej” jest nowatorska i ambitna. Oceniana rozprawa wskazuje na bardzo dobrą ogólną wiedzę Doktorantki w zakresie endokrynologii i chorób metabolicznych, a także dowodzi umiejętności prowadzenia przez Nią prac badawczych. Metodyka postępowania badawczego jest dobrana właściwie oraz precyzyjnie opisana. Wywody i przemyślenia Doktorantki prezentowane w przedłożonych publikacjach są ułożone logicznie i konsekwentnie przyczyniają się do realizacji założeń i celów projektów badawczych. Autorkę cechuje dbałość o zawartość merytoryczną publikacji. Wyniki badań Doktorantka opublikowała w prestiżowych czasopismach medycznych. Publikacje zawarte w dysertacji mają walory bardzo wartościowych oryginalnych prac klinicznych, a precyzyjna praca poglądowa stanowiąca wprowadzenie do dysertacji jest ich doskonałym uzupełnieniem. Praca ta, może być wzorem dla autorów prac poglądowych – trudne zagadnienia przedstawiane są w niej w taki sposób, że trudnymi być przestają. Doktorantka doskonale wpisała się w najbardziej aktualne trendy badawcze. Jej zasługą jest dokonanie badań znacznie rozszerzających nasz pogląd na interakcje pomiędzy iryzyną i układem endokrynnym w regulacji homeostazy energetycznej. Autorkę rozprawy cechuje umiejętność właściwego postawienia aktualnego problemu badawczego oraz poprawnego jego rozwiązania w granicach określonych celem badań. Oceniana rozprawa nosi cechy samodzielnego dorobku naukowo-badawczego jej Autorki.

Zdaniem Recenzenta zakres prowadzonych badań, rzetelność ich wykonania i udokumentowania, ich pracochłonność a nade wszystko nowatorska wartość merytoryczna uzyskanych wyników uzasadniają wystąpienie o wyróżnienie rozprawy.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm).

Zgłaszam przeto do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie Lek. Katarzyny Zawadzkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dorota Kędzińska