



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII  
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH**

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań

tel. (61) 869 13 30  
fax (61) 869 16 82  
endosk2@umed.poznan.pl

Poznań, dnia 24 marca 2016 r.

**Recenzja**

rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Janusza

**„Wpływ polimorfizmów genów receptorów aktywowanych przez  
proliferatory peroksydomów  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) na rozwój i przebieg  
orbitopatii w chorobie Gravesa i Basedowa”.**

**Promotor: Dr hab. n. med. Jacek Daroszewski**

Choroba Graves-Basedowa to autoimmunologiczne schorzenie gruczołu tarczowego związane z produkcją przeciwciał aktywujących receptor hormonu tyreotropowego (TSH). Jednakże schorzenie to nie ogranicza się do indukcji nadczynności tarczycy ale jest procesem ogólnoustrojowym, przebiegającym z różnym fenotypem i nasileniem objawów klinicznych. Największym wyzwaniem diagnostyczno-terapeutycznym jest pozatarczycowa manifestacja choroby w postaci orbitopatii tarczycowej. Nowoczesne metody pozwalają nam na właściwą diagnozę choroby a także stopień aktywności orbitopatii, znamy również czynniki nasilające przebieg schorzenia. Natomiast nadal olbrzymim problemem pozostaje ustalenie, u których pacjentów dojdzie do istotnego nasilenia choroby, jak będą reagować na leczenie i jaki będzie naturalny przebieg choroby. Początkowo obraz kliniczny schorzenia jest podobny i w do końca niewyjaśnionej sytuacji dochodzi do zaostrzenia, a czasem dramatycznego przebiegu wytrzeszczu. Analiza osobniczych predyspozycji być może pozwoli na zastosowanie dedykowanego postępowania terapeutycznego, które może być różne i zależne od personalnych predyspozycji. Cechy kliniczne typowe dla nadczynności tarczycy, które są najczęściej pierwszym etapem choroby Graves-Basedowa koncentrują uwagę leczącego na dążeniu do eutyreozy, natomiast sposoby jej uzyskania mogą być różne. Skuteczność oraz rodzaj postępowania leczniczego w dużej mierze zależy od etiologii, zaawansowania choroby, cech indywidualnych jak i ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Dlatego tak ważne jest uzyskanie informacji dzięki dodatkowym badaniom.

w tym genetycznym, które być może mają wpływ na odpowiedź leczniczą. Dane literaturowe z tego zakresu są dość ograniczone i raczej oparte na małych grupach pacjentów. Dlatego wybór tematu uważam za właściwy zarówno z naukowego i praktycznego punktu widzenia, zwłaszcza dla naukowca -endokrynologa.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Przemysława Janusza jest pracą kliniczno-genetyczną doskonale wpisującą się w ten problem, oceniając wpływ czynników genetycznych na przebieg orbitopatii w chorobie Gravesa i Basedowa. Analizuje zależność trzech SNPs genu PPAR  $\alpha$  na nasilenie i reakcje na leczenie wytrzeszczu w porównaniu z grupą kontrolną. Zastosowane podejście metodyczne jest ciekawe, oryginalne i wskazuje na opanowanie przez Autora warsztatu naukowego oraz na wykorzystaniu zarówno doświadczeń promotora pracy oraz Kliniki, w której rozprawa została przeprowadzona. Wybór grup oraz metod badawczych uznaję za właściwy i w pełni umożliwiający osiągnięcie przez autora oczekiwanych celów.

Przedstawiona mi do oceny praca jest zredagowana w sposób typowy, zwięzły i logiczny. Dysertacja liczy 115 stron maszynopisu, w tym 15 tabel umieszczonych w suplemencie, 3 ryciny i 12 wykresów zawartych w tekście oraz cytowanych w tekście 248 pozycji piśmiennictwa angielskojęzycznego. Całość pracy podzielono na 11 rozdziałów, poprzedzonych starannym spisem treści. We wstępie obejmującym 20 stron, Autor omówił chorobę Graves-Basedowa i jej składową orbitopatię tarczycową, uwzględniając jej typy. Następnie przedstawił, w sposób szczegółowy patogenezę opisując czynniki ryzyka mające wpływ na ryzyko zachorowania na chorobę Graves-Basedowa i indukcję orbitopatii, w tym czynniki genetyczne i środowiskowe. Kolejno analizuje także rolę receptora dla TSH, limfocytów T i B, cytokin, fibroblastów i fibrocytów CD34+ w rozwoju orbitopatii. Dodatkowo omawia adipogenezę, i remodeling oraz rolę białek tarczycy i IGF-1 a także rolę receptorów PPAR  $\gamma$  i  $\alpha$  na rozwój choroby. Zawarte w tej części rozważania oparte są o bibliografię i stanowią podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej tego tematu. Ostatecznie prowadzą one do przedstawienia założeń i celu pracy, którym jest ocena wpływu trzech SNPs genu PPAR  $\alpha$  na fenotyp choroby Graves-Basedowa, w tym orbitopatii oraz na efekty leczenia. W tym rozdziale Autor opisał zakładane rezultaty pracy. Cel pracy został sprecyzowany zrozumiale i uzasadnia podjęcie i przeprowadzenie zaplanowanych badań.

W trzecim rozdziale „Materiał i Metody” szczegółowo scharakteryzowano grupę 276 pacjentów z chorobą Graves i Basedowa w wieku od 15 do 82 lat (215 kobiet i 61 mężczyzn) w tym 213 chorych prezentujących objawy orbitopatii tarczycowej i 63 chorych, u których nie stwierdzono zmian ocznych. **Należy podkreślić, że w tym rozdziale nie zaznaczono w sposób oczywisty, że jest to grupa kontrolna a jeśli jest to nie zaznaczono jakie są porównawcze dane obu grup i jednocześnie zwraca uwagę asymetria ilościowa i brak informacji o rozkładzie płciowym w**

**podanych grupach.** Nie opisano także grupy kontrolnej osób zdrowych. Dalej prowadzony opis podaje dane szczegółowe jakby dotyczące obu badanych grup. Moje wątpliwości budzą dwa zdania na stronie 28 opisujące kryteria włączenia do badania „**Rozpoznanie ChGB stawiano na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego ....**” oraz „**W przypadkach o niejednoznacznym obrazie klinicznym oznaczano także poziom przeciwciał przeciw receptorowi TSH**”. W mojej ocenie koniecznym kryterium rozpoznania ChGB jest oznaczenie tych autoprzeciwciał. Materiał wyjściowy do badań genetycznych stanowiła krew obwodowa pobrana odpowiednio przygotowana jak podano w procedurze badawczej. W rozdziale tym opisano stosowane metody wykorzystane w badaniach genetycznych i zastosowane metody statystyczne. Dobór metod uważam za właściwy i gwarantujący osiągnięcie zamierzonych celów badawczych.

Wyniki badań zakończone treściwym podsumowaniem przedstawiono na 19 stronach, zawierających przejrzyste wykresy (12 wykresów) i czytelne starannie wykonane ryciny (3 ryciny). W pierwszej części rozdziału Doktorant ocenił częstość występowania genotypów i alleli w grupie pacjentów z chorobą Graves-Basedowa i porównał je z grupą kontrolną. Nie odnotowano różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów zarówno w kontekście obecności jak i nasilenia objawów klinicznych orbitopatii. Autor odnotował natomiast różnice, choć nieistotne statystycznie, w zależności od płci, palenia tytoniu, odpowiedzi na leczenie i rodzinnego występowania choroby.

Dyskusja nie jest zbyt rozbudowana, ma zaledwie 11 stron. Doktorant uzasadnia celowość i wybór metod badawczych i konkretnych miejsc polimorficznych. Następnie systematycznie podsumowuje dotychczasowe badania z bardzo bogatego piśmiennictwa (248 pozycji) i porównuje z nimi wyniki badań własnych, wskazując na zgodności i podkreślając elementy nowości własnej pracy. Autor wykazał się umiejętnością wykorzystania piśmiennictwa i potrafi dyskutować z wynikami innych autorów, krytycznie odnosząc się do swojej pracy.

Wnioski skonstruowane przez Doktoranta są zwięzłe i uprawnione po uzyskaniu własnych wyników badań. Jedynie pierwszy wniosek jest może zbyt ogólny. Nie wnoszę uwag krytycznych co do zasadności podejmowanych badań, toku ich przeprowadzenia, doboru metod badawczych, wyników oraz ich opracowania, interpretacji i dyskusji oraz wniosków końcowych.

Z obowiązku recenzenta umieszczam kilka uwag krytycznych. Oceniając stronę edytorską rozprawy stwierdzam, że jej tekst jest dość dobrze opracowany pod względem redakcyjnym, choć Autor nie ustrzegł się błędów edytorskich. Na stronie 7 „wewnątrzczodołowe” należy zamienić na „wewnątrzczodołowe”. Pierwsze zastosowanie skrótu wymaga poprzedzenia go pełnym opisem. (np. str. 11 HAART nie podano

rozszerzenia *highly active antiretroviral therapy* ). Na tej samej stronie „chorób tarczyc” zamieniłbym na „chorób tarczycy” . Na stronie 18 błędnie podano numerację podrozdziału. W kilku miejscach pominięto znaki interpunkcyjne. W piśmiennictwie np. na stronie 65. część nazwisk autorów pisanych jest z małej litery, a w miejscu polskich znaków pojawia się prostokąt. Proponuje także ujednoczyć piśmiennictwo. Z merytorycznego punktu widzenia moje zastrzeżenia budzi jedynie kwestia właściwego i szczegółowego opisu grup kontrolnych a także kryterium decydujące o rozpoznaniu choroby Graves-Basedowa.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana i wykonana przy użyciu sprawdzonych przez autorkę technik badawczych. Drobne uwagi recenzenta nie umniejszają istotnie wartości tej pracy.

Z wyżej wskazanych względów, w oparciu o przepisy Ustawy o Tytule i Stopniach Naukowych, mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Autora rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Pragnę dodać, że w mojej ocenie praca może być uznana jako oryginalny dorobek naukowy Autora. Podkreślając nie tylko walory metodologiczne pracy, ale także jej nowatorstwo oraz wytyczenie nowych kierunków badawczych, wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału o wyróżnienie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej.



Prof. dr hab. med. Marek Ruchała