



WARSZAWSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY

I KATEDRA I KLINIKA POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII

**Ocena rozprawy doktorskiej**  
**Pani mgr Małgorzaty Łuszczynskiej**  
**„Analiza wpływu polimorfizmów genu ECE1 i PPARG na gęstość**  
**mineralną kości u kobiet w okresie postmenopauzalnym”**

Osteoporoza to przewlekła choroba metaboliczna kości, charakteryzująca się postępującym ubytkiem masy kostnej i dezorganizacją struktury przestrzennej kości, prowadzącymi do osłabienia ich wytrzymałości i do złamań. Zmiany chorobowe są skutkiem działania szeregu czynników, w tym uwarunkowań dziedzicznych. Wpływ na ostateczną wartość masy kostnej mają czynniki endogenne, wśród których wymienia się genetyczne, rasowe oraz płeć, czynniki egzogenne, w tym przyjmowane leki i przewlekłe choroby oraz czynniki możliwe do zmodyfikowania, takie jak: dieta, aktywność fizyczna i stan odżywienia organizmu czy używki.

Określenie czynników ryzyka osteoporozy jest bardzo ważnym elementem w walce z tą chorobą. Pozwala na zidentyfikowanie grup ryzyka i podjęcie profilaktyki oraz jest pomocne w diagnostyce osteoporozy.

W okresie premenopauzalnym i postmenopauzalnym zmienia się gospodarka hormonalna organizmu, czego wynikiem jest spadek stężenia estrogenów odpowiedzialnych za regulację gospodarki mineralnej i procesów przebudowy kostnej. Resorpcja kości ulega wtedy gwałtownym przyspieszeniu i tempo utraty kości może sięgać nawet 10% w ciągu 10 lat. Do 70 roku życia następuje głównie utrata kości beleczkowej, a później również kości zbitej. Coraz większa częstość osteoporozy i złamań jest następstwem wydłużającej się średniej długości życia społeczeństwa. Dodatkowymi czynnikami są zmiana trybu życia i zmniejszenie aktywności fizycznej.

Dlatego Światowa Organizacja Zdrowia zalicza osteoporozę do chorób cywilizacyjnych, stanowiących istotny problem społeczny i ekonomiczny.

Autorka pracy, Pani mgr Małgorzata Łuszczynska słusznie podkreśla, iż badania nad genetycznym podłożem choroby dają możliwość zidentyfikowania markerów genetycznych, które mogą być użyte do oszacowania ryzyka złamań oraz opracowania nowych skutecznych leków mających zastosowanie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Łuszczynskiej zajmuje, łącznie ze streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz spisem piśmiennictwa, spisem tabel i spisem rycin, 65 stron. Ma klasyczny dla tego rodzaju prac układ redakcyjny oraz liczący 113 pozycji spis piśmiennictwa w porządku cytowania. Zwraca uwagę bardzo staranna i estetyczna szata wydawnicza, a liczne ryciny i tabele są dodatkowymi walorami pracy. Autorka w swoim doktoracie posługuje się poprawną polszczyzną, unikając zawodowego żargonu.

We wstępie, stanowiącym część teoretyczną pracy, mgr Małgorzata Łuszczynska omówiła w sposób świadczący o dużej wiedzy dotyczącej przedmiotu swoich zainteresowań badawczych, zagadnienia związane z patogenezą osteoporozy. Dokładnie przedstawiła proces modelowania i przebudowy kości. Scharakteryzowała endoteliny i ich receptory oraz receptory aktywowane przez proliferację peroksysomów (PPAR), która stały się obiektem badań w pracy doktorskiej. Ponadto, układ prezentowanego wstępu z wyszczególnionymi podrozdziałami, napisany w oparciu o przegląd odpowiednio dobranych pozycji piśmiennictwa, dobrze wprowadza czytelnika w zagadnienia będące przedmiotem badań i uzasadnia naukowe założenia Autorki.

Celem recenzowanej pracy było zbadanie częstości występowania alleli i rozkładu genotypów dla polimorfizmu genu PPARG (Pro12Ala) i genu ECE-1 (rs213045, rs213046) w grupie kobiet w wieku postmenopauzalnym z osteoporozą i osteopenią oraz z prawidłową wartością T-score. Kolejnym celem było ustalenie zależności pomiędzy występowaniem polimorfizmów rs213045, rs213046 genu ECE-1 oraz polimorfizmu rs1801282 genu PPARG a gęstością mineralną kości. Trzecim celem było określenie zależności badanych polimorfizmów rs213045 oraz polimorfizmu rs1801282 genu PPARG z ryzykiem wystąpienia osteoporozy.

Badania przeprowadzono z użyciem materiału klinicznego pochodzącego od 328 kobiet z osteoporozą i 109 kobiet z osteopenią w wieku postmenopauzalnym, które porównywano z grupą kontrolną (n=169). U wszystkich kobiet oznaczono gęstość mineralną kości (BMD), co pozwoliło wyznaczyć wskaźnik T-score.

W aspekcie wykonawczym praca zasługuje na bardzo duże uznanie. Pani mgr Małgorzata Łuszczynska precyzyjnie zaplanowała i przeprowadziła badania z zastosowaniem techniki *real-time PCR*. Wszystkie procedury postępowania zostały dokładnie opisane. Wykonano serię pracochłonnych analiz, które wymagały nie tylko wiedzy teoretycznej, ale także umiejętności manualnych.

W części zatytułowanej „Wyniki” zamieszczono charakterystykę analizowanych kobiet, określono genotyp oraz rozkład częstości poszczególnych genotypów i alleli dla badanych polimorfizmów wraz z analizą parametrów klinicznych (m.in. T-score, Z-score, wiek, masa urodzeniowa, wiek wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, masa ciała kobiety, liczba ciąż, BMI, BMD).

Na podstawie otrzymanych wyników, które krytycznie przedyskutowano, autorka sformułowała 3 wnioski, z których wynika m.in., iż nie stwierdzono zależności pomiędzy częstością występowania polimorfizmów rs213045 i s213046 genu ECE1 oraz polimorfizmu rs1801282 genu PPARG w grupie kobiet w wieku postmenopauzalnym z osteoporozą i osteopenią oraz z prawidłową wartością T-score. Ponadto, analiza zależności pomiędzy występowaniem badanych polimorfizmów genu ECE1 i PPARG a gęstością mineralną kości (BMD) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w badanych grupach. Ocena parametrów biochemicznych dotyczących profilu osteoporozy w odniesieniu do polimorfizmów genów ECE1 i PPARG wykazała, że nie mają one istotnego znaczenia w stosunku do wzrostu ryzyka wystąpienia osteoporozy.

Otrzymane wyniki przedyskutowano na tle dostępnych danych z piśmiennictwa światowego. Jednakże, należy zaznaczyć, iż danych dotyczących wpływu polimorfizmu genu ECE-1 na gęstość mineralną kości i ryzyko wystąpienia osteoporozy, jest niewiele. Dyskusja przeprowadzona jest w sposób wnikliwy, co świadczy o dużej wiedzy naukowej Doktorantki. Słusznie Pani mgr Małgorzata Łuszczynska podkreśla w podsumowaniu, iż wszelkie badania w dziedzinie genetyki cechują się ogromnym potencjałem, ponieważ zrozumienie mechanizmów mogących mieć wpływ na rozwój osteoporozy może pozwolić w przyszłości na stworzenie

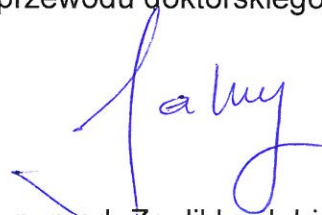
skutecznych terapii. Wczesne rozpoznanie choroby, jeszcze przed wystąpieniem objawów, oraz wdrożenie odpowiednich leków dostosowanych do genotypu pacjenta może spowolnić lub zahamować jej dalszy rozwój.

Praca została napisana językiem poprawnym i zrozumiałym. Autorka umiejętnie wykorzystwała najistotniejsze pozycje ze światowego piśmiennictwa. Zalety prezentowanej rozprawy, wśród których należy wymienić wybór interesującej i aktualnej tematyki badawczej, zastosowanie poprawnej metodyki oraz kompetentną dyskusję właściwie opracowanych wyników, pozwalających na sformułowanie adekwatnych wniosków, świadczą o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa jest wynikiem rzetelnego warsztatu naukowego - została przygotowana dzięki wielkiemu nakładowi pracy, ciekawie i przejrzyście. Stanowi oryginalne rozwiązanie aktualnego problemu naukowego. Prezentuje też szeroką wiedzę teoretyczną kandydatki oraz dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Dysertacja Pani mgr Małgorzaty Łuszczczyńskiej stanowi istotny wkład do współczesnej wiedzy medycznej, ma udokumentowaną wartość poznawczą i naukową, a wyniki badań mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Pracę tę oceniam jako w pełni odpowiadającą kryteriom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, określonym w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, a także §6 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r., w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Wydziału Medycyny i Stomatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie Pani mgr Małgorzaty Łuszczczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Zoulikha Jabiry-Zieniewicz

Warszawa, 22.01.2023