

Ocena pracy doktorskiej

Lek. dent. Małgorzaty Łuszczynskiej pt. „Analiza wpływu polimorfizmów genu ECE1 i PPARG na gęstość mineralną kości u kobiet w okresie postmenopauzalnym”

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. dent. Małgorzaty Łuszczynskiej, wykonana pod kierunkiem Pani dr hab. n.med. Anny Bogacz, prof. Instytutu Włókien Naturalnych i Roślin Leczniczych w Poznaniu oraz dr n. med. Izabeli Uzar, promotora pomocniczego z Zakładu Farmakologii Ogólnej i Farmakoekonomiki w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym, jest opracowaniem dotyczącym analizy wpływu polimorfizmów rs213045 (338G>T) i rs213046 (839A>C) genu ECE1 oraz polimorfizmu rs1801282 (PRO12Ala, C>G) genu PPARG na gęstość mineralną kości (BMD-*bone mineral density*).

Gęstość mineralna kości, BMD (ang. *bone mineral density*) jest parametrem służącymi do rozpoznawania i oceny osteoporozy. Na rozwój osteoporozy ma wpływ wiele czynników, jej patomechanizm uwarunkowany jest zaburzeniami m.in. gospodarki hormonalnej, aktywności cytokin oraz czynników wzrostu. W świetle aktualnie prowadzonych badań podłoża molekularnego osteoporozy, za jeden z istotnych czynników regulacji metabolizmu kościotworzenia, wskazywany jest również polimorfizm genów odpowiedzialnych za rozwój osteoporozy. W badaniach dotyczących biologii kości obszarem rozwijającym się bardzo intensywnie jest genetyka osteoporozy. Jak wynika z prowadzonych badań osteoporoza jest chorobą uwarunkowaną obecnością licznych polimorfizmów tzw. genów kandydujących do rozwoju osteopenii i osteoporozy. Ponadto, zmienność populacyjną osteoporozy określają interakcje czynników genetycznych z czynnikami środowiskowym.

Tematyka przedstawionej do oceny pracy mieści się w nurcie aktualnie prowadzonych badań, istotnych dla zrozumienia podłoża osteoporozy, uznanej przez WHO za chorobę cywilizacyjną.

Przedstawiona do recenzji rozprawa zawiera wszystkie wymagane części: streszczenie, część teoretyczną, cele pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusję, wnioski i piśmiennictwo.

W bardzo dobrze opracowanej **Części teoretycznej**, Autorka przedstawiła zagadnienia dotyczące osteoporozy, endotelin i ich receptorów oraz receptorów aktywowanych przez proliferację peroksyosomów. Interesująco został przedstawiony problem osteoporozy w odniesieniu do twarzoczaszki oraz jamy ustnej, Lektura tej części rozprawy przekonuje, że przed rozpoczęciem badań, lek. dent. Małgorzata Łuszczynska należycie poznała złożoność problematyki jakiej dotyczyły. W tym bardzo dobrze napisanym wprowadzeniu, które czytałam z dużym zainteresowaniem, Autorka szczegółowo przedstawiła rolę genów ECE1 i genu PPARG, choć zabrakło mi w tym miejscu aktualnych informacji z bazy OMIM. Wiadomości w rozdziałach wstępnych rozprawy oparte są o bogate piśmiennictwo obejmujące 113 pozycji. Cytowane pozycje piśmiennictwa są aktualne i reprezentatywne.

W świetle przytoczonych przez Autorkę informacji, w pełni uzasadnione jest podjęcie pracy nad polimorfizmami wytypowanych genów. Mimo licznych badań etiologia osteoporozy i osteopenii nie jest w pełni wyjaśniona.

W przedstawionej do recenzji rozprawie Doktorantka skoncentrowała się na trzech zagadnieniach, które sprecyzowała w rozdziale **Cele pracy**. Dotyczyły one:

- Analizy częstości występowania polimorfizmów rs213045 (338G>T) i rs213046 (839 A>C) genu ECE1 oraz polimorfizmu rs1801282 (Pro12Ala,C>G) genu PPARG u kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą i osteopenią oraz z prawidłową wartością T-score.
- Oceny zależności pomiędzy występowaniem polimorfizmów rs213045 (338G>T) i rs213046 (839 A>C) genu ECE1 oraz polimorfizmu rs1801282 (Pro12Ala,C>G) genu PPARG a gęstością mineralną kości (BMD).

- Określenia zależności badanych polimorfizmów rs213045 (338G>T) i rs213046 (839 A>C) genu ECE1 oraz polimorfizmu rs1801282 (Pro12Ala,C>G) genu PPARG z ryzykiem wystąpienia osteoporozy.

Doktorantka przeprowadzała badania na licznej grupie 606 kobiet rasy kaukaskiej, zakwalifikowanych do trzech grup, po przeprowadzonych uprzednio oznaczeniach BMD, w zależności od wartości współczynnika T-score (wskaźnika T): kobiet z osteopenią, chorych na osteoporozę i z prawidłowym współczynnikiem T-score. Dla wszystkich pacjentek uzyskała niezbędne w badaniach dodatkowe dane kliniczne. Na badania była wyrażona zgoda Komisji Bioetycznej PUM.

Przedstawiony w pracy opis stosowanej przez Autorkę metodyki izolacji DNA oraz oznaczania polimorfizmów genów ECE1 i PPARG jest przedstawiony szczegółowo, nie budzi zastrzeżeń i stanowi podstawę uzyskania wiarygodnych wyników. Autorka wybrała adekwatne programy do przeprowadzanej analizy statystycznej wyników. Należy podkreślić, że Autorka wykonała ogromną ilość analiz, uzyskując dużą liczbę wyników, które przedstawiła w bardzo przejrzystej formie na czytelnych wykresach.

Wyniki przeprowadzonych analiz przez lek. dent. Małgorzatę Łuszczynską nie wykazały związku pomiędzy badanymi polimorfizmami rs213045 i rs213046 genu ECE1 oraz rs1801282 genu PPARG, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy jak również jej rozwoju. Należy podkreślić, że Doktorantka w wysokim stopniu opanowała umiejętność krytycznej oceny wyników, wykazując się przy tym dobrym zrozumieniem zagadnień teoretycznych. Autorka omawia uzyskane przez siebie wyniki na tle dostępnych i aktualnych danych piśmiennictwa naukowego.

Szkoda, że Autorka dysponując tak dużą liczbą danych parametrów klinicznych badanych pacjentek, mimo że nie było to celem pracy, nie poszerzyła przeprowadzanych badań o bardziej wnikliwą analizę ich wpływu na osteoporozę. Takie wyniki znacznie wzbogaciłyby wiedzę na temat osteoporozy.

Efekty pracy Doktorantka podsumowała przedstawiając precyzyjnie sformułowane wnioski, dobrze korelujące z podanymi wcześniej celami pracy.

Mimo stwierdzonego braku związku pomiędzy badanymi polimorfizmami genów ECE1 i PPARG z etiologią osteoporozy, przeprowadzone badania poszerzają

informacje na temat choroby.

Oceniana rozprawa doktorska lek. dent. Małgorzaty Łuszczyńskiej została przygotowana starannie i zredagowana poprawnie.

Wnioski końcowe

Rolą recenzenta jest obiektywna ocena i uzasadnienie, że praca spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i że doktorant zasługuje na miano pracownika nauki, posiadającego umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przedstawiona do oceny rozprawa świadczy o dobrym ogólnym przygotowaniu Autorki. Lek. dent. Małgorzata Łuszczyńska opanowała umiejętność krytycznej oceny wyników, wykazując się przy tym nie tylko zrozumieniem zagadnień teoretycznych, ale także doświadczeniem w zakresie biologii molekularnej.

W świetle wyżej przedstawionej, pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej, stwierdzam, że zostały spełnione wymogi formalne i merytoryczne stawiane rozprawom doktorskim, zawarte w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2022.574).

Na tej podstawie wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. dent. Małgorzaty Łuszczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

