

Łódź, 8 maja 2023

Prof. dr hab. med. Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
Tel. 426393571
E-mail: dariusz.moczulski@umed.lodz.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Natalie Grzesch
zatytułowanej
„Analiza związku polimorfizmu genu interleukiny 6
i genu receptora interleukiny 6 z predyspozycją do bliznowca”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zawiera typowy układ rozprawy doktorskiej. Składa się z rozdziałów, takich jak wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski.

W pracy podjęto się zbadania związku pomiędzy wariantami genetycznymi w genie interleukiny 6 i genie receptora interleukiny 6 a ryzykiem wystąpienia bliznowca. We wstępie przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bliznowca, w tym informacje dotyczące patogenezy bliznowca oraz rolę czynników genetycznych w jego powstaniu. Na genetyczne podłoże powstania bliznowca mogą wskazywać obserwacje, takie jak zróżnicowane rozpowszechnienie tej choroby w różnych grupach etnicznych oraz częstsze występowanie bliznowca wśród osób spokrewnionych. Występowanie bliznowca również jest częstsze w kilku chorobach monogenowych. W tabeli 1 przedstawiono, które fragmenty chromosomalne były sprzężone z występowaniem bliznowca w rodzinach, a w tabeli 2 przedstawiono warianty genetyczne wykazujące związek z predyspozycją do tworzenia bliznowca w różnych

grupach etnicznych. W tabeli 3 przedstawiono wyniki dotychczasowych badań poszukujących związku pomiędzy występowaniem bliźnowca a wariantami w genach podejrzewanych o udział w jego patogenezie.

Na podstawie przedstawionej wiedzy postanowiono zbadać związek występowaniem bliźnowca a trzema polimorfizmami w promotorze genu interleukiny 6 i jednego polimorfizmu genu receptora dla interleukiny 6. Postawiono sobie również za cel pracy przeanalizowanie nierównowagi sprzężenia pomiędzy polimorfizmami promotora genu interleukiny 6 oraz rekonstrukcję haplotypów tworzonych przez te polimorfizmy.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupa badana składała się z 86 dorosłych osób, u których rozpoznano bliźnowca. Częstość występowania wariantów genetycznych w grupie badanej porównywano do częstości występowania tych wariantów u 100 zdrowych donoszonych noworodków. Materiałem do badań było genomowe DNA wyizolowane z leukocytów krwi obwodowej osób z bliźnowcem oraz genomowe DNA wyizolowane z krwi pępowinowej noworodków. W tabeli 4 przedstawiono charakterystykę osób z bliźnowcem. W ponad połowie przypadków jako etiologię powstanie bliźnowca podano powikłania pooperacyjne.

W celu określenia genotypów badanych polimorfizmów użyto metody PCR-RFLP i sekwencjonowania. Szczegółowo opisano zastosowaną metodykę laboratoryjną, która była właściwie dobrana i przeprowadzona. Prawidłowo wykonano analizę statystyczną uzyskanych wyników posilując się modułem „*genetics*” pakietu R w celu wykonania analizy nierównowagi sprzężenia oraz modułem „*haplo.stats*” w celu rekonstrukcji haplotypów.

W przejrzysty sposób przedstawiono w tabelach wyniki przeprowadzonych badań. Nie stwierdzono różnic w rozkładzie częstości alleli i genotypów dla badanych polimorfizmów w genie interleukiny 6 i genie receptora dla interleukiny 6 pomiędzy osobami z bliźnowcem a grupą kontrolną. W wykonanej analizie nierównowagi sprzężenia wykazano

bardzo ścisłą nierównowagę sprzężenia pomiędzy polimorfizmem rs1800797 a rs1800795 w promotorze genu interleukiny 6. Przedstawiono wyniki rekonstrukcji haplotypów tworzonych przez trzy polimorfizmy w promotorze genu interleukiny 6. Gdy porównano częstość poszczególnych haplotypów pomiędzy grupą z bliźnowcem a grupą kontrolną, nie stwierdzono różnic w rozkładzie częstości haplotypów.

W dyskusji podkreślono, że badanie to jest pierwszym takim badaniem przeprowadzonym w populacji Polski. W sposób właściwy porównano uzyskane wyniki do wyników innych zespołów badawczych w innych grupach etnicznych. Omówiono różnice w uzyskanych wynikach pomiędzy poszczególnymi badaniami oraz zagadnienia związane z doбором osób do badania. W rozprawie prawidłowo dobrano i zacytowano 153 pozycje piśmiennictwa. Na końcu dyskusji przedstawiono ograniczenia wykonanego badania. Rozprawę kończą dwa wnioski odpowiadające na cele pracy.

Przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Uważam, że spełnia ona warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Na podstawie mojej pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie mgr Natalie Grzesch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. med. Dariusz Moczulski