

Prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Dzida
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 8. czerwca 2023 r.

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Natalie Grzesch :

**„Analiza związku polimorfizmu genu interleukiny 6
i genu receptora interleukiny 6
z predyspozycją do bliznowca”**

Interleukina 6 w czasach pandemii COVID19 zyskała wielki rozgłos jako użyteczny marker zagrażającej „burzy cytokinowej”. Jest ona jedną z głównych chemokin, cząsteczek sygnałowych, której zdolność wytwarzania mają, jak przez długi czas sądzono, nie tylko leukocyty ale również np. fibroblasty. Koncepcję badawczą wiążącą gen interleukiny 6 i gen jej receptora z nadmierną reakcją bliznowacenia objawiającą się w postaci keloidów, uważam za niezwykle interesującą, zwłaszcza w populacji rasy kaukaskiej. Ponieważ wśród populacji afro-amerykańskich oraz azjatyckich problem kliniczny jakim jest bliznowiec jest bardziej nasilony i stąd lepiej poznany, również badania podłoża genetycznego dotyczą w większości tych populacji. Nieliczne są wyniki badań w populacjach rasy kaukaskiej. Tę lukę stara się wypełnić przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska. O ile kilka *loci* genowych zlokalizowanych w ramieniu krótkim chromosomu 7, gdzie położony jest gen interleukiny 6, wyzakażyło sprzężenie z keloidem w populacjach azjatyckich, o tyle żadne loci z chromosomu 1, gdzie położony jest gen receptora interleukiny 6 takiego związku nie wykazało (1 badanie w populacji japońskiej). Stąd z wielkim zainteresowaniem zapoznałem się z rozprawą doktorską mgr Natalie Grzesch. Temat rozprawy wybrany przez Doktorantkę i zrealizowany w ramach

studiów doktoranckich pod opieką Profesora Andrzeja Ciechanowicza uważam za bardzo aktualny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego rodzaju dysertacji i składa się z 79 stron wydruku komputerowego ilustrowanych 5 rycinami i zawiera 8 tabel.

Dysertację rozpoczyna spis treści oraz wykaz zastosowanych w tekście skrótów. Następnie w rozdziale wstępnym Doktorantka patogenezę blizn przerostowych oraz wyniki dotychczasowych badań genetycznych, które przyniosły bardzo interesujące i często sprzeczne wnioski

W rozdziale drugim Doktorantka jasno formułuje 3 precyzyjne cele pracy, wynikające z niedostatków dotychczas opublikowanych badań oraz stworzonej koncepcji badawczej. Były nimi:

1. Ocena związku analizowanych pojedynczo polimorfizmów: rs1800797, rs1800796 i rs1800795 genu *IL6* i polimorfizmu rs2228145 genu *IL6R* oraz z predyspozycją do bliznowca.
2. Analiza nierównowagi sprzężenia pomiędzy poszczególnymi parami polimorfizmów promotora *IL6* (tj. rs1800797 i rs1800796, rs1800797 i rs1800795 oraz rs1800796 i rs1800795).
3. Rekonstrukcja haplotypów utworzonych przez 3 polimorfizmy promotora *IL6* oraz ocena związku tych haplotypów z predyspozycją do bliznowca.

W rozdziale 3. Doktorantka opisuje materiał metody badawcze.

Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (KB-0012/135/12).

Materiał do badań stanowiły próbki genomowego wyizolowanego z krwi obwodowej 86 dorosłych chorych z bliznowcem. Grupę tę stanowiło 69 kobiet i 17 mężczyzn w wieku 18-70 lat operowanych kolejno z powodu bliznowca w latach 2012-2017 w Aesthetic Med w Szczecinie. Grupę kontrolną dla porównania rozpowszechnienia analizowanych polimorfizmów *IL6* i *IL6R* (w stosunku do grupy osób z bliznowcem) stanowiło próbki genomowego DNA 100 zdrowych, donoszonych noworodków z Banku DNA Zakładu Biochemii

Klinicznej i Molekularnej PUM w ramach współpracy naukowej z Kliniką Patologii Noworodka PUM. Metody wykrywania polimorfizmów zostały opisane skrupulatnie i precyzyjnie, umożliwiając ich odtworzenie. Wiarygodność metody została potwierdzona sekwencjonowaniem amplikonów.

Analizę statystyczną uzyskanych danych przeprowadzono używając właściwie dobranych narzędzi statystycznych.

Rozdział 4. „Wyniki” został przedstawiony zwięźle i czytelnie

W rozdziale 5. Doktorantka pokusiła się o konfrontację uzyskanych wyników z danymi literaturowymi. Dyskusję przeprowadziła ze świadomością ograniczeń ale także mocnych stron badań własnych.

Po omówieniu wyników i dyskusji mgr Natalie Grzesch formułuje 2 wnioski końcowe ściśle korespondujące z założonymi celami pracy:

1. Analizowane pojedynczo polimorfizmy rs1800797, rs1800796 i rs1800795 genu *IL6* i polimorfizm rs2228145 genu *IL6R* nie predysponują do bliźnowca w badanej grupie Polaków.
2. Haplotypy rs1800797-rs1800796-rs1800795 genu *IL6* nie wiążą się z wyższym ryzykiem bliźnowca w badanej grupie Polaków.

Pracę kończą streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zestawienie piśmiennictwa obejmującego 153 dobrze cytowane pozycje literaturowe.

Strona edytorska i metodologiczna przedstawionej rozprawy nie budzi większych zastrzeżeń. Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie zwrócić uwagę, że w przygotowaniu pracy do publikacji należy używać zwrotu „w chromosomie” a nie „na chromosomie”, gdyż geny są integralną składową tychże.

Reasumując, całość rozprawy oceniam dobrze. Temat pracy jest aktualny i wnosi element nowości do współczesnego stanu wiedzy. Cel pracy został osiągnięty w oparciu o prawidłowo dobraną nowoczesną metodykę. Wnioski kończące pracę dowodzą, że cel badania został realizowany. Pragnę podkreślić,

że w przypadku badań genetycznych równie wartościowe są publikacje zarówno potwierdzające hipotezę badawczą jak i jej nie potwierdzające.

Oceniana praca stanowi własny wartościowy dorobek naukowy Autorki i świadczy o umiejętności samodzielnego zaprojektowania i przeprowadzenia badań w oparciu o nowoczesne instrumentarium badawcze , stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Wniosek końcowy:

Rozprawa doktorska mgr Natalie Grzesch spełnia warunki obowiązującej stosownej Ustawy odnośnie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne , bowiem:

1. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego;
2. Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie medycyna;
3. Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z wnioskiem o dopuszczenie mgr Natalie Grzesch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Prof. dr hab. med. GRZEGORZ DZIIDA
Specjalista chorób wewnętrznych,
hipertensjolog, diabetolog
7471222