



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Medycyny Perinatalnej

Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety

Department of Perinatal Medicine

Karol Marcinkowski University of Medical Sciences

Division of Perinatology and Women's Diseases

60-535 Poznań

ul. Polna 33

kdrews@gpsk.ump.edu.pl

tel: +48 (61) 8419-223

e-mail:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

08.08.2023r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej pt.

**„ANALIZA WPLYWU WYBRANYCH POLIMORFIZMÓW GENU OPG W
PATOGENEZIE OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ”**

lek. Filipa Przerwy

Osteoporoza pomenopauzalna jest ogólnoustrojową wieloczynnikową chorobą metaboliczną tkanki kostnej, która prowadzi do zaniku jej właściwej struktury. W konsekwencji dochodzi do utraty masy kostnej kruchości kośćca i złamań osteoprotycznych. Szacunkowo choroba dotyczy ponad 200 milionów kobiet na świecie, w Polsce 1,7 miliona kobiet. Można zatem mówić o globalnej epidemii osteoporozy, która prowadzi do obniżenia jakości życia chorych, zwiększonej zachorowalności, śmiertelności i, tym samym, obciążenia ekonomicznego społeczeństwa.

Choroba ma znaczące podłoże genetyczne, jej występowanie uwarunkowane jest interakcją czynników genetycznych i środowiskowych. Poznanie różnych wariantów genetycznych biorących udział w patogenezie osteoporozy może wyłonić nowe strategie w jej wczesnej prewencji. Stąd podjęta tematyka rozprawy doktorskiej lek. Filipa Przerwy jest nadzwyczaj trafna, ma wymiar zarówno naukowy jak i praktyczny.

Dysertacja zawiera się na 97 stronach druku. Opracowanie poprzedzone jest spisem treści oraz wykazem użytych skrótów. Pracę zamyka streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis zawierający 210 dobrze dobranych pozycji piśmiennictwa, 18 tabel i 18 rycin doskonale opracowanych graficznie. Układ przedstawionej mi do recenzji pracy jest prawidłowy oraz typowy dla tego typu opracowań.

We Wstępie Autor w dokładny sposób omawia zagadnienie osteoporozy, przedstawiając jej definicję, epidemiologię oraz w sposób szczegółowy opisując osteopenię jako stan poprzedzający osteoporozę. W dalszej części Wstępu prezentuje klasyfikację osteoporozy na podstawie stopnia zaawansowania choroby, etiologii oraz lokalizacji zmian. Doktorant omawia również czynniki ryzyka osteoporozy oraz predykcję wiążących się z nią złamań oraz zwraca szczególną uwagę na genetyczne czynniki ryzyka osteoporozy. W dalszej części tego rozdziału Autor przedstawia budowę ogólną oraz histologiczną kości oraz w sposób niezwykle wyczerpujący opisuje szlak osteoprotegeryna (OPG) - ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik kappa B (RANKL) - receptor aktywujący jądrowy czynnik kappa B (RANK) (OPG/RANK/RANKL). Cennym fragmentem jest część poświęcona informacjom dotyczącym osteoporozy z punktu widzenia praktyki klinicznej.

W kolejnym rozdziale przedstawiono cel pracy. Założenia i cel pracy zostały jasno sformułowane i ujmują podstawowy aspekt jakim jest szczegółowa analiza roli polimorfizmów genu OPG: rs3102735 (163A>G), rs3134070 (245T>G), rs2073617 (950T>C), rs7844539 (6890A>C), rs2073618 (1181G>C) w występowaniu osteoporozy pomenopauzalnej. Przeprowadzone badania mogą umożliwić personalizację leczenia objawowego osteoporozy oraz jej wczesną prewencję. Cel dysertacji spełnia wszelkie warunki stawiane rozprawom doktorskim.

Grupa badana jest bardzo liczna i obejmuje 802 niespokrewnione kobiety rasy kaukaskiej w wieku pomenopauzalnym. Doktorant zakwalifikował pacjentki do dwóch grup, na podstawie wykonanego badania densytometrycznego gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym od kręgu L1 do L4, w zależności od współczynnika T-score. Grupę kontrolną stanowiły kobiety z współczynnikiem T-score >-1, natomiast do grupy z osteopenią zakwalifikowano kobiety z współczynnikiem T-score między -1,0 a -2,5, ostatnią grupę stanowiły kobiety z rozpoznaną osteoporozą z współczynnikiem T-score <-2,5. Na przeprowadzenie badań Doktorat uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Zastosowane metody badawcze są adekwatne do wyznaczonego celu pracy i pozwalają na jego prawidłową realizację. Badania genetyczne wykonane zostały zgodnie z wystandaryzowanymi metodami oznaczeń, polimorfizmy genu OPG przy pomocy techniki realtime PCR. Badania zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP).



Obliczenia statystyczne zostały dokonane z wykorzystaniem programu R oraz pakietu SNPassoc. Doktorant wykorzystał testy statystyczne odpowiednio dobrane do grup i rozkładów danych oraz zastosował współczynnik istotności statystycznej na poziomie $p < 0,05$.

Wyniki przedstawiono niezwykle rzetelnie na 20 stronach zawierających 12 tabel oraz 4 ryciny. Rezultaty badań są starannie udokumentowane, szczególnie zaprezentowano opisy badanych podgrup, tabelaryczne wyniki badań densytometrycznych oraz genetycznych. Cennym elementem tej części pracy jest przedstawienie korelacji danych densytometrycznych z wiekiem i BMI pacjentek w poszczególnych grupach. Asocjacje badanych wariantów polimorficznych genów z ryzykiem wystąpienia osteopenii, osteoporozy oraz z danymi klinicznymi są dobrze udokumentowane za pomocą licznych tabel. Ta część dysertacji prezentuje obszerny zakres danych, czynników i zmiennych, które Doktorant analizował w swojej pracy.

Analiza genetyczna pokazała, że polimorfizm rs2073617 genu OPG wpływa istotnie na występowanie osteoporozy pomenopauzalnej i że polimorfizm ten może mieć znaczenia praktyczne w monitorowaniu rozwoju choroby. Dodatkowo wskazano, że w badanej grupie kobiet allel C polimorfizmu rs2073618 genu OPG zwiększa gęstość kości. W toku badań nie zaobserwowano zależności pomiędzy pozostałymi badanymi polimorfizmami rs3102735, rs3134069, rs7844639, rs2073618 a występowaniem osteoporozy. Interesująca jest analiza haplotypów badanego genu OPG pokazująca częstsze występowanie haplotypu GCTA w grupie z osteoporozą (40,7 vs. 32,4%, $p = 0,0078$).

Dyskusja stanowi cenną i niezwykle interesującą część rozprawy. Autor wnikliwie omawia genetyczne uwarunkowania osteoporozy, udział badanych polimorfizmów genu OPG w etiopatogenezie osteoporozy oraz innych chorób. Ta część pracy zawiera przegląd aktualnego, światowego piśmiennictwa w tym zakresie. Dyskusja napisana została bardzo starannie, a w toku tego opracowania powołano się na krajowe i zagraniczne piśmiennictwo naukowe w tej tematyce.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant przedstawił 4 wnioski w pełni odpowiadające na zadany cel pracy. Z punktu widzenia klinicznego, najistotniejszym wnioskiem wydaje się być wniosek nr 4. Doktorant wysuwa hipotezę, że polimorfizm rs2073617 może mieć potencjalne znaczenie diagnostyczne w monitorowaniu rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej.

Podsumowując, przedstawiona dysertacja prezentuje głęboką wiedzę teoretyczną Doktoranta i jest dojrzałym, naukowym opracowaniem dotyczącym istotnego klinicznie



zagadnienia, jakim jest osteoporoza. Niniejsza rozprawa nie wykazuje żadnych uchybień natury merytorycznej i formalnej, a nieliczne niedociągnięcia redakcyjne w tekście pracy nie mają znaczenia w ogólnym odbiorze rozprawy doktorskiej. Rozprawa niniejsza w pełni potwierdza samodzielność lekarza Filipa Przerwy w prowadzeniu badań naukowych.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, DZ. U. z 2018 r poz. 1688. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Filipa Przerwy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Krzysztof Jędrzejewski". The signature is written in a cursive, flowing style.



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra Medycyny Perinatalnej

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych

Department of Perinatal Medicine

Karol Marcinkowski University of Medical Sciences

Division of Perinatology and Women's Diseases

60-535 Poznań

ul. Polna 33

kdrews@gpsk.ump.edu.pl

tel: +48 (61) 8419-223

e-mail:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

08.08.2023r.

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Osteoporoza pomenopauzalna w związku z postępującym starzeniem się społeczeństwa w krajach rozwiniętych w chwili obecnej zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych. Jednocześnie będąc przyczyną złamań kości i przedłużonej rehabilitacji osteoporoza generuje problemy medyczne, psychologiczne i ekonomiczne. Stąd w przedstawionej mi do oceny rozprawie doktorskiej lek. Filipa Przerwy podjęto niesłychanie istotny problem kliniczny.

Podkreślić również należy, że Doktorant zebrał bardzo dużą liczebnie grupę osób (802 pacjentki), ponadto w toku badań sprawdzono aż 5 polimorfizmów genu OPG w oparciu o metody z zakresu nowoczesnej analizy molekularnej. Wnioski uzyskane w rozprawie pokazują, że badane polimorfizmy genu OPG mogą mieć zastosowanie jako markery genetyczne w monitorowaniu rozwoju osteoporozy.

W podsumowaniu ze względu na podjętą tematykę, doskonały warsztat pracy, poziom naukowy podnoszący stan wiedzy zarówno teoretycznej jak i praktycznej, dojrzałą dyskusję naukową, która spełnia wszelkie standardy dobrego opracowania naukowego, wnoszę o wyróżnienie rozpraw doktorskiej lekarza Filipa Przerwy.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Krzysztof Drews