

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Filipa Fliciańskiego „*Analiza wpływu dziedzicznych mutacji genów COL1A, COL5A1, COL11A, COMP, GSTM1 na zachorowanie na zespół cieśni nadgarstka*”

Ucisk nerwu pośrodkowego w kanale nadgarstka ( zespół cieśni nadgarstka; ZCN) jest najczęstszą neuropatią uciskową, a przy tym jedną z najczęstszych patologii obejmujących narząd ruchu . Pomimo dużej populacji chorych , co sprzyja prowadzeniu różnorodnych badań , wiele zagadnień dotyczących ZCN pozostaje nadal niewyjaśnionych. Jednym z nich jest problem dziedziczności ZCN , a w szczególności wpływu mutacji genów kodujących wytwarzanie kolagenu na ryzyko zachorowania na ZCN oraz czy obustronne występowanie ZCN występuje u chorych z obciążeniem rodzinnym , z podobną częstotliwością , jak u wszystkich chorych .

Wyżej wymienione dwa problemy przedstawił doktorant jako cel swoich badań. Badania takie w piśmiennictwie medycznym należą do nielicznych, a przedstawiane w nich wyniki istotnie się różnią , co więcej badania takie dotyczące populacji polskiej (jako homogenicznej) nie były dotąd przeprowadzane .

W świetle powyższego należy z uznaniem wyrazić się o dokonanym przez lek med. lek. med. Filipa Fliciańskiego wyborze zagadnienia badawczego . Wspomnianą ocenę przeprowadził autor w oparciu o metody naukowe .

Przedstawiona do oceny praca zawarta jest na 76 stronach oprawionego wydruku komputerowego ujętych w 6 rozdziałach, z których każdy zawiera kilka podrozdziałów. Uzupełnienie tekstu stanowią liczne ryciny i tabele . Piśmiennictwo ( bardzo aktualne) , z dość skromnym uwzględnieniem piśmiennictwa rodzimego, liczy 86 pozycji uwzględniając prace kluczowe dla rozwoju dla badań genetycznych nad ZCN . Układ pracy jest więc typowy .

**Wstęp:** Jego objętość ( 32 str. ) jest właściwie wyważona w stosunku do zasadniczej części pracy. Obok bardzo nowocześnie ( tj. eksponującego kwestie merytoryczne ) ujętego wprowadzenia , ta część pracy rozwija się w kilka podrozdziałów prezentujących m. inn. : szczegółowe zasady diagnostowania ZCN ( badania neurofizjologiczne i obrazowe) , leczenie operacyjne oraz genetyczne predyspozycje do jego wystąpienia w aspekcie zmian rozwijających się w ZCN ; W tej części Autor

wprowadza czytelnika w zagadnienie mutacji genowych dotyczących kodowania kolagenu i innych białek współtworzących elementy anatomiczne ZCN. Omówiono również metody badania materiału genetycznego w kierunku identyfikacji mutacji genów.

Uzasadnienie podjęcia problemu badawczego jest przekonujące. Wszystkie podrozdziały dowodzą bardzo dobrego przygotowania merytorycznego doktoranta do podjęcia badań.

**Cel pracy** (omówiony powyżej) jest właściwie sformułowany i ukierunkowany na określenie zależności i wpływu dziedzicznych mutacji określonych genów na ryzyko zachorowania na ZCN.

**Material** stanowi 345 chorych (75%K, 25%M) zakwalifikowanych do leczenia ZCN, u których pobierano próbki krwi, a badania genetyczne przeprowadzano w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii PUM; z tej grupy wydzielono 96 chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku ZCN. Grupę kontrolną stanowiło 1035 chorych (76% K, 24%M) poddanych badaniom genetycznym w kierunku innych patologii, u których nie rozpoznawano ZCN. Wszyscy badani byli etnicznie Polakami (rasa kaukaska). Liczebność grupy pacjentów poddanych badaniu jest aż nadto wystarczająca dla przeprowadzenia tego typu analiz. Na przeprowadzenie badań uzyskano odpowiednie zgody.

**Metodyka** Analizy genetyczne były przeprowadzane na bazie panelu NGS w celu wykrycia wszystkich możliwych mutacji w wybranych genach. W drugim etapie (faza walidacji wykrytych zmian) przeprowadzono identyfikację wariantów zmienności z użyciem algorytmów „in silico” i sondy TaqMan.

Porównanie istotności częstości występowania zmian przeprowadzono za pomocą testu Fischera uwzględniając warunki standardowe testu. Zastosowany program statystyczny został więc prawidłowo dobrany.

**Wyniki** Uzyskane wyniki badań przedstawił autor w postaci tabel w czytelny sposób. Inaczej, niż we wcześniejszych badaniach innych autorów, uzyskane wyniki nie potwierdziły jednoznacznego związku między wykrytymi mutacjami 5 (wyżej wyszczególnionych), a większym ryzykiem zachorowania na ZCN. Badania autora nie potwierdziły wcześniejszych przypuszczeń, że obustronny ZCN ma związek z predyspozycjami genetycznymi.

**Dyskusja:** Dyskusja poprowadzona jest wzorowo. Umieszczone w tym rozdziale podsumowanie (ujęte w formie tabeli), ułatwia zrozumienie istoty przeprowadzonych badań, a tym samym podnosi wartość pracy. Autor skupia się na wyjaśnieniu charakterystyki, w tym ograniczeń, kodowania kolagenu poprzez wybrane geny i odnosi się do badań innych

autorów . Są one jednak porównywalne tylko w niewielkim stopniu (albo też wcale) , gdyż badaniu poddawane były populacje zróżnicowane rasowo , tj. niehomogeniczne . Wyniki kilku publikacji wykazały, że mutacje pewnych genów mogą być odpowiedzialne za powstanie niektórych schorzeń narządu ruchu (np. tendinopatia Ścięgna Achillesa, wytrzymałość więzadeł stawu kolanowego ). Istotnym spostrzeżeniem autora jest stwierdzenie, że zachorowania na obustronny ZCN wśród członków rodzin są częstsze niż w całej populacji , jednakże wynik ten (5%) nie potwierdza hipotezy o rodzinnej skłonności i jego genetycznym podłożu .

**Wnioski:** Praca podsumowana jest 2 wnioskami. Są one w pełni adekwatne do uzyskanych wyników badań i wyczerpują założone cele.

**Streszczenie:** Streszczenie zawiera wszystkie istotne elementy pracy.

### ***Całościowa ocena pracy***

Pracę oceniam jako niezwykle oryginalną ( nie przeprowadzano w Polsce takich badań!), bardzo wartościową i wprost wzorową pod względem metodyki . Stanowi ona próbę głębokiego wniknięcia w trudne i wieloaspektowe problemy związane z leczeniem najczęstszej neuropatii uciskowej (ZCN) . Praca jest napisana, poprawnym językiem z uwzględnieniem obowiązującej terminologii anatomicznej. Recenzentowi nie udało się odnaleźć żadnych słabych punktów pracy , stąd brak w recenzji uwag krytycznych, choćby natury formalnej . Przeprowadzone w taki sposób studium badawcze dobrze wróży rozwojowi naukowemu Autora .

Podkreślenia wymaga jeszcze jeden aspekt pracy . Rzadko młody badacz decyduje się na projekt, którego wyniki podważają obowiązujące, powszechnie akceptowane poglądy, (lub też są niejednoznaczne )godząc się raczej na naukowy konformizm . Ta odwaga i wytrwałość, którą wykazał się doktorant zasługują na szczególne wyróżnienie !

Tym samym spełnia ona wszelkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne PUM w Szczecinie o dopuszczenie lek. med. Filipa Flicińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Jerzy Jabłecki

