

Dr hab. n. med. i n. o. zdr. Witold Streb

Zabrze 29.07.2022

I Katedra Kardiologii, Wad Wrodzonych Serca i Elektroterapii

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



RPM/15370/2022
Data: 2022-08-05
JMF

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej Pani lek. Beaty Urszuli Małkowskiej pt. „Ocena nosicielstwa mutacji genów wrodzonej trombofilii F2, F5, MTHFR w populacji chorych z przebyłym w młodym wieku zawałem mięśnia sercowego”

napisanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Małgorzaty Knapp

w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku

Podstawą sporządzenia recenzji jest pismo z dnia 30.06.2022 sygnowane przez Panią prof. Dr hab. Irinę Kowalską, Dziekan Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska Pani lek. Beaty Urszuli Małkowskiej pt. „Ocena nosicielstwa mutacji genów wrodzonej trombofilii F2, F5, MTHFR w populacji chorych z przebyłym w młodym wieku zawałem mięśnia sercowego”. Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom, składa się z 124 stron, zawiera cztery rozdziały, 11 podrozdziałów, streszczenie, spisy oraz bibliografię. W pracy wykorzystano bogate piśmiennictwo obejmujące 205 pozycji, przy czym warto podkreślić, że doktorantka wykorzystwała aż z 193 publikacji angielskojęzycznych. Na przejrzystość przedstawianych informacji wpływa również umiejętne zastosowanie tabel, których umieszczono 25, oraz 34 rycin. Całość została napisana starannym językiem, z dużą dbałością o szczegóły edytorskie, co sprawia, iż rozprawę czyta się bardzo łatwo.

Dysertacja lek. Beaty Urszuli Małkowskiej dotyczy aktualnego problemu jakim jest identyfikacja czynników wystąpienia zawału serca w młodym wieku. Pomimo, iż

klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego są w dalszym ciągu istotne z punktu widzenia klinicznego i głównie na ich modyfikację kładzie się obecnie nacisk, to coraz częściej poruszany w piśmiennictwie jest również udział innych czynników takich jak wpływ czynników zapalnych, flory bakteryjnej czy nadkrzepliwości. Właśnie te czynniki mogą mieć istotny wpływ na występowanie ostrych incydentów wieńcowych w każdej grupie wiekowej, ale w przeciwieństwie do wielu klasycznych czynników, ich wpływ może być dominujący u osób młodych.

Autorka podjęła się oceny wpływu występowania mutacji związanych z predyspozycją do zakrzepicy na występowanie zawału serca u osób w wieku poniżej 50 lat. Oceniono występowanie mutacji w genie dla protrombiny (F2), prokalceryny (F5) oraz reduktazy 5,10-metylenotetrahydro-folianu (MTHFR) u 118 pacjentów po przebytych przed 50 r.ż. zawałem serca. Wyniki otrzymane w badanej populacji porównano z wynikami badań genetycznych wykonanych u 118 zdrowych osób, dobranych pod względem płci do grupy badanej.

W pierwszym rozdziale w sposób wyczerpujący omówiono zagadnienia związane z epidemiologią przewlekłych i ostrych zespołów wieńcowych oraz omówiono wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Dobór do analizy klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego nie był przypadkowy, a ich znaczenie przeanalizowano w oparciu o trafnie dobrane publikacje. Natomiast w odniesieniu do nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ograniczono się jedynie do ich wymienienia, co budzi pewien niedosyt, zwłaszcza, że praca dotyczy tego obszaru.

W rozdziale pierwszym przedstawiono również najważniejsze informacje dotyczące definicji, rozpoznania i znaczenia klinicznego nabytych i wrodzonych trombofilii oraz szczegółowo omówiono charakterystykę, występowanie w ogólnej populacji i znaczenie kliniczne mutacji genów wrodzonej trombofilii F2, F5 oraz MTHFR.

W rozdziale drugim Autorka sformułowała 3 cele, mianowicie:

1. Ocenę częstości występowania mutacji/wariantów polimorficznych w genach F2, F5 i MTHFR (warianty polimorficzne C677T oraz A1298C) w grupie badanej – pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego przed 50 r.ż. i w grupie referencyjnej.

2. Ocenę korelacji genotyp-fenotyp pomiędzy poszczególnymi mutacjami/wariantami polimorficznymi, a przebytymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, z oceną zależności poszczególnych mutacji genów od klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej.
3. Ocenę znaczenia wywiadu rodzinnego na stratyfikację ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w grupie nosicieli poszczególnych mutacji/wariantów polimorficznych.

W kolejnym rozdziale omówiono dobór pacjentów do badania, metodykę zastosowanych badań genetycznych oraz wykorzystane w analizie metody statystyczne. Badanie zostało właściwie zaplanowane i chociaż autorka w ograniczeniach pracy wskazuje na jego charakter retrospektywny, to jednak przed włączeniem do badania chorzy byli informowani o celu badania i wyrażali świadomą zgodę na przeprowadzenie analizy DNA. Podkreślić należy również, iż zadbano o zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie omawianego badania.

W rozdziale czwartym przedstawiono charakterystykę grupy badanej oraz wyniki analiz. Charakterystykę, jak również część wyników przedstawiono w podziale na mężczyzn i kobiety, pomimo iż żaden z celów pracy nie dotyczy znaczenia występowania mutacji F2, F5 i MTHFR w zależności od płci. Zabrakło natomiast porównania zmiennych pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

W części pracy prezentującej wyniki uwzględniono szereg analiz, ale odniosę się tylko do wybranych obserwacji. Między innymi stwierdzono, iż mutacje c.*97G>A w genie F2 występowały u 2,45%, a mutacje c.1601G>A w genie F5 u 5,93% chorych w grupie badanej. W przypadku wariantu polimorficznego C677T w genie MTHFR obecność mutacji była stwierdzona u 52% chorych (8,5% postać homozygotyczna i 44,1% postać heterozygotyczna). Natomiast wariant polimorficzny A1298C w genie MTHFR występował u 59,3% badanych. Wymienione mutacje występowały z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

Wykazano, iż pomimo młodego wieku pacjenci w grupie badanej obciążeni byli w większości przypadków klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, co jednak nie miało większego znaczenia na interpretację wyników badań genetycznych. W pracy przedstawiono bowiem szczegółowe porównania częstości występowania mutacji dla genów F2, F5 i MTFER w zależności od obecności bądź braku

współwystępowania poszczególnych klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Bardzo pozytywnie oceniam podjętą próbę oceny związku stwierdzanych mutacji z rodzajem zawału oraz obrazem angiograficznym.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono znamienne statystycznie różnice w częstości występowania równocześnie dwóch mutacji w grupie badanej w porównaniu z osobami w grupie kontrolnej. Inną wartościową obserwacją jest także stwierdzenie młodszego wieku chorych z wariantem GA genu F5 w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną, pomimo iż częstość występowania tej mutacji w obu grupach była podobna. Heterozygoty GA dla genu F5 cechowały się również częstszym występowaniem zdarzeń zakrzepowoludarowych w wywiadzie rodzinnym (16,7% vs. 3,4%, $p=0,036$).

W oparciu o wyniki badania wyciągnięto poprawne wnioski. Niemniej, korzystając z przywileju recenzenta, w tym miejscu wymienię krytyczne uwagi, które jednak w żaden sposób nie umniejszają walorów pracy. Chciałbym zwrócić uwagę, że wnioski 2 i 3, choć poprawnie sformułowane i znajdujące poparcie w prezentowanych wynikach, nie nawiązują do żadnego z celów badania. Ponadto, we wnioskach Autorka posługuje się słowem korelacja jako synonimem związku pomiędzy czynnikami. Tymczasem korelacja jest miarą siły takiego związku wyrażoną współczynnikiem korelacji, a takich analiz w pracy nie przedstawiono. Poza tym w moim odczuciu analiza regresji w modelu opartym o klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również na jej podstawie wyciągnięty wniosek, wykraczają poza temat pracy i sformułowane cele.

Podsumowując, cele pracy zostały osiągnięte, a przedstawione uwagi nie mają wpływu na pozytywną ocenę zawartości merytorycznej. Omówienie wyników i dyskusja świadczą o dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjętego tematu. Autorka właściwie zinterpretowała uzyskane wyniki i poddała je krytycznej ocenie. Wyrazem rzetelności naukowej Doktorantki jest również wskazanie ograniczeń swojej pracy.

KONKLUZJA

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. Beaty Urszuli Małkowskiej pt. „Ocena nosicielstwa mutacji genów wrodzonej trombofilii F2, F5, MTHFR w populacji chorych z przebyłym w młodym wieku zawałem mięśnia sercowego” napisana pod kierunkiem dr hab. n. med. Małgorzaty Knapp w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku stanowi oryginalne przedstawienie i rozwiązanie problemu badawczego. Autorka wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną w obszarze analizy czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również możliwością samodzielnego prowadzenia prac naukowych. Recenzowana dysertacja spełnia zatem wymogi art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) oraz art 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). Wnoszę o dopuszczenie Pani lek. Beaty Urszuli Małkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

ADIUNKT BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Oddziału Klinicznego Kardiologii
Katedry Kardiologii,
Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Witold Streb
dr hab. n. med. Witold Streb

Dr hab. n. med. i n. o. zdr. Witold Streb