

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Justyny Michalak

pt. Ocena częstości występowania przeciwciał skierowanych przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy

Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wyznaczył mnie na recenzenta w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora Pani lekarz Justynie Michalak.

Choroby autoimmunizacyjne stają się problemem społecznym. Ocenia się, że dotyczą od 3 do 5% populacji ogólnej, z wyraźną przewagą płci żeńskiej. Uważa się, że ok. 30% wszystkich zaburzeń z autoagresji dotyczą schorzenia układu dokrewnego. W populacji dziecięcej najczęstszymi są autoimmunizacyjne choroby tarczycy (AITD) oraz cukrzyca typu 1 (Ct1). Mogą one współwystępować ze sobą oraz z innymi zaburzeniami o podobnej etiologii. W patogenezie autoimmunizacyjnej choroby tarczycy mamy do czynienia z utratą tolerancji immunologicznej wobec własnych antygenów co przejawia się naciekiem limfocytarnym, uszkodzeniem gruczołu tarczowego i wytwarzaniem swoistych autoprzeciwciał. Znaczącymi markerami autoimmunizacji dotyczącej tarczycy są przeciwciała przeciw tyreoperksydazie tarczycowej, tyreoglobulinie i receptorowi dla TSH. Potencjalnym antygenem w tkankach tarczycy jest transporter cynkowy ZnT8. W przebiegu chorób autoimmunologicznych obejmujących tarczycę obserwowana jest większa częstość występowania przeciwciał anty-ZnT8. Znaną jest rola tych przeciwciał jako wskaźnika autoimmunizacji komórek beta wysp trzustkowych, podobnie jak i przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego, fosfatazie tyrozynowej czy insulinie, które mogą pojawiać się przed wystąpieniem objawów klinicznych Ct1. Ocena występowania przeciwciał anty ZnT8 u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy jest istotna w aspekcie potencjalnego wykorzystania w diagnostyce i przewidywaniu przebiegu choroby.

Praca doktorska przedstawiona do oceny ma typowy układ dla tego rodzaju dysertacji. Całość zawiera 174 strony, liczy 28 rycin oraz 49 tabel. Zawiera wykaz skrótów używanych w pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie Doktorantka przedstawiła w sposób syntetyczny charakterystykę chorób autoimmunizacyjnych ze szczególnym uwzględnieniem autoimmunizacyjnych chorób tarczycy, cukrzycy typu 1 oraz typowych dla tych chorób przeciwciał. Lekarz Justyna Michalak omówiła najnowsze koncepcje i poglądy na patogenezę AITD, bardzo dokładnie scharakteryzowała postaci kliniczne AITD. Autorka korzystała przy tym z najnowszych publikacji. Doktorantka zaprezentowała znaczenie cynku i jego transportera ZnT8 w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych.

ZnT8 jest ważnym autoantygenem w patogenezie cukrzycy, a wykazuje ekspresję nie tylko na terenie wysp trzustkowych, ale także w innych tkankach.

Autorka postawiła cele szczegółowe podjętych badań:

1. Ocena częstości występowania przeciwciał przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 u dzieci z chorobą Gravesa- Basedowa i chorobą Hashimoto
2. Analiza rozpowszechnienia przeciwciał anti-ZnT8 u dzieci z nowo rozpoznaną AITD i w trakcie leczenia.
3. Porównanie częstości występowania przeciwciał anti-ZnT8 w grupach dzieci z AITD bez towarzyszącej Ct1, AITD współwystępującej z Ct1 i w grupie kontrolnej.
4. Analiza występowania przeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 w surowicy dzieci z badanych grup.
5. Ocena współwystępowania chorób autoimmunizacyjnych w badanych grupach Pacjenci i metody.

Doktorantka opisuje kryteria doboru grupy badanej. Z uznaniem należ zaznaczyć imponującą liczbę pacjentów z jednego ośrodka poddanych badaniu (425 osób). Porównywano trzy główne grupy pacjentów: dzieci z AITD, dzieci z cukrzycą (Ct1) oraz dzieci z grupy kontrolnej bez chorób autoimmunizacyjnych. Drugą grupę dzieci z Ct1 dodatkowo podzieliła na dwie podgrupy zależnie od współwystępowania AITD. Autorka podała kryteria według których rozpoznawano zapalenie tarczycy typu Hashimoto, chorobę Gravesa-Basedowa i cukrzycę typu 1. Metody laboratoryjne zostały bardzo dokładnie opisane, w tym metoda oznaczeń przeciwciał anti-ZnT8 .

Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na przeprowadzenie zaplanowanych badań, a rodzice pacjentów wyrażali przed badaniami świadomą, pisemną zgodę

Wyniki

Doktorantka analizuje występowanie przeciwciał anti-ZnT8, anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA.

Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują, podobną dystrybucję analizowanych przeciwciał w badanych grupach, a mianowicie: największy procent pacjentów z przeciwciałami anti-ZnT8, anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA występuje w grupie z cukrzycą i AITD i samą cukrzycą, zaś u pacjentów, którzy mieli

tylko AITD stwierdzono zwiększoną częstość występowania przeciwciał anti-ZnT8, ale wartość ta nie osiągała istotności statystycznej w porównaniu z grupą kontrolną. Taką istotność osiągały jedynie wyniki w grupie z cukrzycą typu 1. Bardzo podobny wynik uzyskała autorka w zakresie przeciwciał , anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA.

Wartym odnotowania jest to, że przeciwciała anti-ZnT8, anti- GAD, anti-IA2 i anti-IAA występowały tylko u płci żeńskiej, a nie stwierdzano u badanych pacjentów płci męskiej z AITD. Autorka nie stwierdziła natomiast zależności występowania badanych przeciwciał od wieku pacjentów ani czasu, który upłynął od rozpoznania choroby. Nie znaleziono także istotnych różnic w występowaniu anti-ZnT8, anti-GAD, anti-IA2 i anti-IAA w podgrupach dzieci z samą cukrzycą typu 1 a także cukrzycą typu 1 współwystępującą z AITD.

Doktorantka analizowała także współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych poza najczęściej występującą cukrzycą typu 1 u pacjentów z AITD. Drugą co do częstości współwystępującą była celiakia, następnie bielactwo, choroba Addisona, łuszczyca i łysienie plackowate.

Przedstawiona przez doktorantkę dyskusje oceniam bardzo wysoko.

Dyskusja jest przeprowadzona dojrzałe. Porównywane są bardzo skrupulatnie i krytycznie własne wyniki z doniesieniami innych badaczy. Czynione jest to w sposób logiczny , odpowiedzialny i merytorycznie kompetentny

Doktorantka wysnuwa 8 wniosków.

Uwagi do wniosków

Sugeruję, że można zmniejszyć liczbę wniosków na przykład wnioski 6 i 7 można przeredagować i połączyć w jeden podobnie jak wnioski 3 i 4.

Nie mam zastrzeżeń do użytych metod statystycznych dla analizy uzyskanych wyników.

Monografia jest skonstruowana bardzo przejrzysto, logicznie, należy pokreślić właściwe zrównoważenie poszczególnych jej części.

Stwierdzam, że w pełni są zrealizowane postawione cele pracy doktorskiej.

Piśmiennictwo cytowane w pracy w liczbie 313 pozycji jest wystarczające, adekwatnie dobrane i aktualne. Należy podkreślić, że Doktorantka nie zapomina o cytowaniu wartościowych prac polskich autorów. Pragnę zasugerować ujednolicenie przeglądu piśmiennictwa w zakresie liczby autorów .

Praca jest wydrukowana bardzo starannie i napisana bardzo dobrze stylistycznie . Znalazłem jedynie drobne usterki literowe nie wpływające na wysoką ocenę ocenianej pracy.

Nie umniejsza to w sumie walorów przedstawionej rozprawy i w żadnym stopniu nie wpływa na jakość pracy i wysoką wartość merytoryczną przedstawionej mnie do oceny dysertacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa lekarz Justyny Michalak

pt.” Ocena częstości występowania przeciwciał skierowanych przeciw transporterowi cynkowemu ZnT8 u dzieci z autoimmunizacyjnymi chorobami tarczycy ” **spełnia** wszystkie kryteria określone art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U.nr 65, poz. 595)z późniejszymi zmianami(Dz.U. z 2017r poz 1789 oraz art.179 ust. z dnia 3.lipca 2018r oraz poz.1669).

Wobec powyższego, zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Justyny Michalak do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Łódź 10.10.2023

dr hab. n. med. Maciej Hilczer

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi