UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami

kierownik: prof. dr hab. Marek BOLANOWSKI

Wrocław, dnia 02.06.2017 r.

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. ***Łukasza Żukowskiego***
pt. „Rola polimorfizmu promotora genu syntazy aldosteronu w patogenezie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z guzami nadnerczy."

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym problemem medycznym na całym świecie, gdyż jego powikłania stanowią istotną przyczynę zgonów. Coraz częściej stwierdzane są przypadkowo guzy nadnerczy i potencjalnie mogą one być także przyczyną nadciśnienia. W etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego i chorób układu krążenia istotną rolę odgrywa aldosteron, badania podłoża genetycznego hiperaldosteronizmu wpisują się w aktualne trendy badań i z tego względu są interesujące i wartościowe. Dlatego wybór takiego tematu badań Doktoranta uważam za trafny z poznawczego i praktycznego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy łącznie 76 numerowanych stron i posiada typowy układ dla pracy doktorskiej. Została podzielona na następujące rozdziały: wstęp, cel badania, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski oraz piśmiennictwo. Tekst pracy poprzedzony jest spisem treści i wykazem najczęściej używanych skrótów. Ta część nie powinna być traktowana jako formalny rozdział z numeracją. Na końcu znajdują się spis tabel i rycin oraz streszczenia. Praca jest ilustrowana przez 21 tabel i 10 rycin. W wykazie skrótów są błędy dotyczące opisu skrótów GRA i ODD.

We **Wstępie** liczącym 24 strony Doktorant omawia nadciśnienie tętnicze i guzy nadnerczy, szczegółowo opisując układ renina-angiotensyna-aldosteron, potencjalne czynniki genetyczne w nadciśnieniu, polimorfizm genu promotora syntazy aldosteronu będący zasadniczym tematem jego badań. Znajdujące się tutaj tabele są niewłaściwie opisane, ich tytuły powinny być nad, a nie pod tabelami. Ten sam błąd powtarza się w całej pracy. Treść tego rozdziału wskazuje na dobre przygotowanie teoretyczne i znajomość tematu badań.

Jako **Cele pracy** Autor wyznaczył sobie:

1. Ocenę częstości występowania alleli i genotypów rejonu -344 promotora CYP11B2 u pacjentów z rozpoznanym przypadkowym guzem nadnercza w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem bez przypadkowego guza nadnercza.
2. Ocenę wpływu genotypów rejonu -344 promotora CYP11B2 na oznaczenia stężenia aldosteronu w osoczu, aktywności reninowej osocza, wskaźnika aldosteronowo-reninowego w teście pionizacji oraz stężenia aldosteronu po obciążeniu solą fizjologiczną.
3. Ocenę częstości alleli i genotypów rejonu -344 promotora CYP11B2 u pacjentów z pierwotnym aldosteronizmem.
4. Ocenę zależności między występowaniem poszczególnych genotypów rejonu -344 CYP11B2 a skutecznością leczenia hipotensyjnego.

Cele są jednoznacznie sformułowane, interesujące z praktycznego i naukowego punktu widzenia. W opisie celów sugeruje zastąpienie skrótów (NT, PGN, WSK, PA) pełnymi słowami.

Rozdział **Materiał i metody** przedstawia grupę badaną i zastosowane metody laboratoryjne. Ostatecznie poddano analizie 150 pacjentów, w tym 106 z nadciśnieniem i PGN, 44 bez PGN. Grupę kontrolną stanowiło 61 zdrowych ochotników. Następnie opisano protokół badania, testy hormonalne (aldosteron, aktywność reninowa osocza) i badania molekularne. W ostatniej części rozdziału omówiono zasady opracowania statystycznego.

Wyniki przedstawiono na 10 stronach, obrazuje je 8 tabel i 6 rycin. Wykazano m.in. częstsze występowanie allela C u pacjentów z guzem nadnercza, lecz nie z nadciśnieniem tętniczym, częstsze występowanie genotypu TT u pacjentów z guzem. Niejasne jest dla mnie czy częstsze jest występowanie PGN u pacjentów z genotypem TT czy CC (strona 47), ponadto w tym miejscu wartości istotności statystycznej różnią się między tabelą 15 a jej opisem w tekście. Analiza wyników badań hormonalnych (Ryciny 6-9) pokazuje zależnie od występowania genotypu statystycznie istotne różnice: ARO po pionizacji, stężeń aldosteronu po pionizacji, WSK po pionizacji, stężeń aldosteronu w teście z solą, ale brakuje słownej interpretacji tych rycin. Podobnie na stronie 53 znajduje się 5 tabel opisujących związek między genotypami a ilością przyjmowanych leków hipotensyjnych, byłyby one bardziej zrozumiałe gdyby były wzbogacone o opis słowny. Statystycznie istotna jest jedynie różnica w liczbie leków hipotensyjnych miedzy pacjentami z genotypami CC i TT. Ta część pracy sprawia wrażenie, jakby „zaginął" tekst opisujący ryciny i tabele. Brakuje odnośników do tabel i rycin w opisie wyników. U 16 pacjentów rozpoznano pierwotny aldosteronizm, w tym

13 z guzem i 3 bez guza. Wśród pacjentów z pierwotnym aldosteronizmem 9 miało genotyp TC, 6 genotyp TT i jeden miał genotyp CC.

W liczącej 7 stron **Dyskusji** Doktorant analizuje wyniki swoich badań i konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa. Dyskusja jest dojrzała, a Autor korzysta w niej w sposób właściwy z danych z piśmiennictwa, umiejętnie posługuje się argumentami przemawiającymi za wagą swoich obserwacji, ale także prezentuje przeciwne dane. Wyraźnie zaznacza nowatorskie aspekty swoich badań. Sposób omówienia wyników świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do pracy naukowej.

Wyniki badań zostały podsumowane w czterech **wnioskach**. Mam pewne zastrzeżenia do treści pierwszego wniosku „U pacjentów z genotypem CC nadciśnienie tętnicze ma łagodniejszy charakter niezależnie od fenotypu choroby". W wynikach nie ma pomiarów ciśnienia tętniczego, a jedynie pośrednio można ocenić jego charakter i skuteczność terapii przez analizę liczby leków hipotensyjnych, więc ten wiosek należałoby inaczej sformułować. Pozostałe wnioski mają istotne znaczenie naukowe a potencjalnie praktyczne, o ile zostaną potwierdzone na większych grupach badanych i w innych populacjach. Odpowiadają one na założone cele.

Piśmiennictwo obejmujące 153 pozycje, głównie anglojęzycznych z ostatnich lat jest uszeregowane chronologicznie. Zostało ono poprawnie dobrane i umiejętnie wykorzystane w tekście pracy. Błędnie cytowana jest pozycja nr 125 na str. 58.

W całej pracy korekty wymagają błędy literowe (kotokonazol, trójfoforan, nadmierneo, tiamteren, werpamil, subsacharyjski…), zapis słów w j. angielskim (str. 9,28) i greckich liter (str. 21,34).

W podsumowaniu, moje uwagi krytyczne dotyczą strony redakcyjnej pracy i nie umniejszają merytorycznej wartości rozprawy, powinny zostać uwzględnione przy przygotowaniu publikacji. Nie zgłaszam zastrzeżeń merytorycznych ani formalnych do tekstu rozprawy, praca jest napisana poprawnie stylistycznie i edytorsko, błędy literowe są nieliczne.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja stanowi samodzielne rozwiązanie przez Autora problemu naukowego, ma istotne znaczenie praktyczne oraz stanowi ważny wkład w poznanie podłoża genetycznego aldosteronizmu i guzów nadnerczy.

Wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Łukasza Żukowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

M. Bolanowski

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski