

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek

Specjalista chorób wewnętrznych, endokrynologii i diabetologii

Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii

Wydział Lekarski; Warszawski Uniwersytet Medyczny

Mazowiecki Szpital Bródnowski; ul. L. Kondratowicza 8; 03-242 Warszawa



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Beata Połowczyk-Kawałko

Po zapoznaniu się z rozprawą na stopień doktora nauk medycznych

lek. Beaty Połowczyk-Kawałko pt.:

„Ocena stężenia rozpuszczalnego delta-podobnego homologu typu 1 (sDlk-1) u pacjentów z akromegalią.”

poniżej przedstawiam swoją opinię.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
**lek. Beaty Polowczyk-Kawałko pt: „Ocena stężenia rozpuszczalnego delta-
podobnego homologu typu 1 (sDlk-1) u pacjentów z akromegalią.”**

I. UWAGI OGÓLNE

W związku z powołaniem mnie przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na recenzenta rozprawy doktorskiej Pani lek. Beaty Polowczyk-Kawałko poniżej przedstawiam swoją opinię.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Beaty Polowczyk-Kawałko pt.: „Ocena stężenia rozpuszczalnego delta-podobnego homologu typu 1 (sDlk-1) u pacjentów z akromegalią.” powstała pod kierunkiem naukowym prof. dr. hab. n. med. Marka Bolanowskiego w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Promotor niniejszej rozprawy jest kierownikiem tej znanej i szanowanej Jednostki naukowej.

Akromegalia występuje rzadko, a jest spowodowana w większości przypadków obecnością gruczolaka przysadki wydzielającego hormon wzrostu. Stymuluje on produkcję w wątrobie czynnika wzrostowego IGF-1, który wraz z GH odpowiada za typowe objawy kliniczne choroby, a także za rozwój wielu powikłań, a zwłaszcza sercowo-naczyniowych i metabolicznych, które nie tylko pogarszają jakość życia pacjentów z akromegalią, ale także skracają oczekiwany czas ich życia. W ostatnich latach podejmowane są liczne próby zidentyfikowania rozmaitych białek i markerów u pacjentów z akromegalią, które mogłyby mieć związek z przebiegiem klinicznym choroby, odwracalnością zmian typowych dla akromegalii po skutecznym leczeniu operacyjnym lub farmakologicznym czy też z nasileniem i odwracalnością powikłań akromegalii.

Delta-podobny homolog typu 1(Dlk-1) jest białkiem transbłonowym z rodziny czynników wzrostowych oraz zawiera 6 elementów podobnych do naskórkowego czynnika wzrostu. W organizmie człowieka występuje forma transbłonowa (Dlk-1) i forma



rozpuszczalna (sDlk-1) tego białka. Forma rozpuszczalna - sDlk-1- powstaje za pośrednictwem działania enzymu konwertującego czynnik martwicy nowotworów alfa, który jest dezintegryną metyloproteazy domeny 17 (TACE/ADAM-17) i odpowiada za proteolityczne odłączenie domeny zewnątrzkomórkowej czynnika błonowego. Forma rozpuszczalna (sDlk-1) przenika do krążenia i płynów ustrojowych zachowując wpływ na efekty biologiczne zachodzące w innych tkankach. Eliminacja sDlk-1 z krążenia zachodzi głównie przez nerki i stężenie tego czynnika jest podwyższone w ich niewydolności.

Znaczenie biologiczne Dlk-1 jest istotne zwłaszcza w okresie rozwoju embrionalnego. Uważa się, że Dlk-1 bierze istotny udział w dojrzewaniu i różnicowaniu tkanek u ssaków. Najlepiej poznaną funkcją Dlk-1 jest jego wpływ na tkankę tłuszczową, który wyraża się hamowaniem adipogenezy poprzez zapobieganie różnicowania preadipocytów w dojrzałe adipocyty co może oprowadzić do ograniczenia proliferacji jak i dojrzewania komórek tłuszczowych co sprawia, że Dlk-1 jest ważnym czynnikiem wpływającym na dystrybucję tkanki tłuszczowej w organizmie. W literaturze spotyka się doniesienia dotyczące związków pomiędzy nieprawidłowymi stężeniami hormonu wzrostu, a stopniem ekspresji Dlk-1 i jego izoformy rozpuszczalnej. I tak np. obserwowano spadek ekspresji sDlk-1 u pacjentów z akromegalią skutecznie leczonych oktreotydem czy wzrost jej ekspresji w trakcie leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu u osób z potwierdzonym jego niedoborem.

U pacjentów z akromegalią nadmiar GH i IGF-1 prowadzi do zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej i jej redystrybucji, co przyczynia się do rozwoju insulinooporności oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Pomimo nielicznych wzmianek dotyczących związków pomiędzy wydzielaniem GH i sDlk-1 oraz ich wpływem na dystrybucję tkanki tłuszczowej funkcja fizjologiczna sDlk-1 u chorych na akromegalię pozostaje nieznana. Z tego powodu podjęty przez lek. Beatę Polowczyk-Kawałko temat pracy naukowej dotyczący oceny stężenia rozpuszczalnego, delta-podobnego homologu typu 1 (sDlk-1) u pacjentów z akromegalią jest bardzo interesujący i oryginalny oraz zasługuje na uznanie.

II. OCENA FORMALANA PRACY

Rozprawa liczy ogółem 79 stron tekstu i ma charakter typowy. Obejmuje wykaz skrótów, wykaz tabel i rycin, spis treści, właściwą część rozprawy, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa.

Wstęp obejmuje 11 stron tekstu i jest nieco nadmiernie rozbudowany. Wprowadza on do omawianych w dalszej części rozprawy zagadnień oraz przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat etiopatogenezy, przebiegu klinicznego i powikłań akromegalii. W podziale na podrozdziały można byłoby bardziej precyzyjnie dobrać tytuły podrozdziałów – nie wszystkie są jasne – np. tytuł podrozdziału 1.4 – „Zaburzenia w akromegalii”. Być może lepiej byłoby go zatytułować „Powikłania akromegalii i choroby współistniejące.” Końcówką część wstępu stanowi podrozdział dotyczący struktury i znaczenia biologicznego Dlk-1 oraz jego wpływu na tkankę tłuszczową, a także czynników wpływających na stężenie sDlk-1, który zgrabnie wprowadza do zasadniczych części rozprawy. W części tej Doktorantka zauważa, że „NOTCH jak powszechnie wiadomo jest.....systemem sygnalizacji.” Nie jest to element wiedzy powszechnej, lecz specjalistycznej, co oczywiście nie umniejsza pozytywnej oceny tej części rozprawy jako całości. **Cele** pracy zostały sformułowane w sposób precyzyjny, być może 4 krótkie akapity poprzedzające wyliczenie celów mogły zostać pominięte, gdyż dotyczą kwestii precyzyjnie opisanych już we wstępie do recenzowanej rozprawy. **Wnioski** w liczbie 6 odpowiadają celom rozprawy. **Streszczenie** tak w języku polskim jak angielskim ma prawidłowy układ i pozwala na zwięzłe zapoznanie się z tematem i wynikami badań. Końcówką składową pracy jest trafnie dobrane, specjalistyczne **piśmiennictwo** obejmujące 109 pozycji, z których większość stanowią artykuły opublikowane po 2010 roku. W skład rozprawy wchodzi łącznie 17 tabel i 11 rycin.

Praca jest prawidłowo napisana pod względem językowym, a strona edytorska jest staranna. Z formalnego punktu widzenia praca doktorska lek. Beaty Polowczyk-Kawałko nie budzi zastrzeżeń.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Jak już wspomniano **wstęp** do prezentowanej pracy obejmuje 17 stron tekstu, jest czytelny, przejrzysty lecz miejscami nieco nadmiernie rozbudowany w odniesieniu do informacji klinicznych na temat akromegalii czy też podrozdziałów opisujących fizjologię poszczególnych typów tkanki tłuszczowej.

W dalszej części pracy Doktorantka formułuje 5 **celów** przeprowadzonych badań.

Za cele te Doktorantka uznała:

1. Ocena stężenia sDlk-1 w krążeniu obwodowym osób chorujących na akromegalię w porównaniu do osób w grupie kontrolnej.
2. Ocena stężenia sDlk-1 na różnych etapach akromegalii.
3. Analizę potencjalnego związku stężenia sDlk-1 z gospodarką węglowodanową i lipidową w akromegalii.
4. Analizę zależności stężenia sDlk-1 z wykładnikami zawartości tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała ocenianych metodą DXA.
5. Ocena wpływu stosowania analogów somatostatyny na stężenie sDlk-1 w krążeniu osób z akromegalią.

Wszystkie te cele zostały zrealizowane w prezentowanej rozprawie doktorskiej. Jak już wspomniano, cele pracy są precyzyjnie sformułowane. Z punktu widzenia językowego być może lepiej byłoby aby cel 4 dotyczył analizy zależności sDlk-1 z „parametrami”, a nie „wykładnikami” zawartości tkanki tłuszczowej (...) ocenianych metodą DEXA, co oczywiście nie ma wpływu na sam walor naukowy pracy.

Następnie w Rozdziale 3 Doktorantka charakteryzuje grupę badaną oraz zastosowane metody badawcze, opisuje grupę 83 pacjentów z akromegalią stanowiących zasadniczą grupę badaną oraz 39 osób stanowiących grupę kontrolną. Grupa badana została podzielona na 4 podgrupy w zależności od aktywności choroby oraz sposobu leczenia, co jest konieczne w przypadku tej rzadkiej choroby, w której metoda leczenia z wyboru jest operacja, ale wielu pacjentów jest przewlekłe leczonych analogami somatostatyny.

W dalszej części Doktorantka precyzyjnie opisuje zastosowane metody badawcze, ocenę antropometryczną i metody analizy statystycznej uzyskanych wyników. Testy statystyczne są odpowiednio dobrane i prawidłowo zastosowane.

Kolejną, obszerną częścią rozprawy jest przedstawienie uzyskanych **wyników**. Sposób ich prezentacji jest bardzo logiczny i konsekwentny, a strona graficzna wszystkich prezentowanych tabel i rycin jest bardzo staranna.

Następnie Doktorantka przeprowadza **dyskusję**, omawiającą wyniki swoich badań w kontekście istniejącej już wcześniej wiedzy i publikacji naukowych. Dyskusja przeprowadzona jest w sposób rzeczowy, konsekwentny i odnoszący się do piśmiennictwa, które zostało poddane krytycznej analizie w kontekście uzyskanych wyników pracy. Omówienie uzyskanych wyników potwierdza, iż Doktorantka wybrała temat pracy, który ma charakter nowatorski, a uzyskane wyniki uzupełniają dotychczasowy stan wiedzy w badanym obszarze.

Na uznanie zasługuje także przedstawienie ograniczeń prezentowanej pracy takich jak stosunkowo niewielka grupa badana, co jednak zdaniem recenzenta nie jest realnym ograniczeniem ze względu na rzadkość występowania akromegalii. W tej części można zwrócić uwagę na niezręczności językowe takie jak chociażby „grupa badana jest wysoka” zamiast „duża”.

Z punktu widzenia klinicznego istotną obserwacją Doktorantki jest fakt (częściowo wynikający z przeprowadzonych badań), że „model” nadmiernej masy ciała w akromegalii różni się od wzorca obserwowanego w otyłości prostej, gdyż na podwyższony wskaźnik masy ciała w tej grupie chorych składa się wyższa beztłuszczowa masa ciała, z charakterystyczną redystrybucją tkanki tłuszczowej (redukcja VAT) i lipotoksycznością, a odzwierciedleniem tej różnicy jest między innymi obserwowana w akromegalii redukcja wydzielania leptyny. Istotna jest tu również obserwacja, że Dlk-1 nie pełni jedynie funkcji hamującej adipogenezę, a raczej powinien być traktowany jako czynnik wiążący się z otyłością i wpływający na parametry gospodarki węglowodanowej.

Na zakończenie swej pracy Doktorantka przedstawiła **6 wniosków** wynikających z przeprowadzonych badań. Wnioski te odpowiadają postawionym celom dysertacji. Istotne kliniczne i praktyczne znaczenie ma wniosek 2 stwierdzający, iż sDlk-1 nie zależy od nasilenia akromegalii i nie ma związku z aktywnością choroby, a także ostatni wniosek 6 potwierdzający istnienie związku pomiędzy rozkładem tkanki tłuszczowej w akromegalii, co odróżnia od wzorca obserwowanego w populacji ogólnej.

IV. WNIOSKI KOŃCOWE

W podsumowaniu recenzji mogę stwierdzić, że Doktorantka lek. Beata Polowczyk-Kawałko potwierdziła umiejętność samodzielnego zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych, prawidłowo gromadziła dane badawcze i odpowiednio dobrała i zastosowała metody statystyczne, które pozwoliły na uzyskanie wyników i sformułowanie wniosków, które mają charakter poznawczy i oryginalny.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska lek. Beaty Polowczyk-Kawałko spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. (Dz. U. 2018 poz. 1668) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pani lek. Beaty Polowczyk-Kawałko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku-

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych.
endokrynologii i diabetologii
4890000