

Wstę

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

Kraków 27.11.2023 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	30-11-2023
L. dz. RN-BM/	2178

Dr hab. n. med. Małgorzata Wójcik, Prof. UJ

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży,

Katedra Pediatrii, Instytut Pediatrii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

w Krakowie

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pani lek. Marty Hetman

**pt. Predyspozycja do wystąpienia miażdżycy u dzieci i młodzieży
z Trisomią 21. Badania biochemiczne i metabolomiczne**

**Wykonana na wniosek Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

Wstęp

Trisomia 21 chromosomu, zwana także zespołem Downa jest najczęściej występującą u ludzi chromosomopatią. W zależności od rodzaju zaburzenia wyróżnia się kilka postaci trisomii: pełną, gdy wszystkie komórki organizmu mają dodatkowy chromosom 21, trisomię mozaikową (tylko część komórek zawiera dodatkowy chromosom) bądź trisomię translokacyjną (dodatkowy materiał chromosomu 21 może ulec translokacji na inny chromosom). Fenotyp, współwystępowanie innych chorób i zaburzeń oraz rozwój dziecka z zespołem Downa nie jest jednak zależny od typu zaburzenia genetycznego. Pomimo

występowania wielu problemów zdrowotnych związanych z zespołem Trisomii 21 obecnie dzięki rozwojowi medycyny chorzy zwykle osiągają wiek dorosły, a średni czas ich życia osiąga 50 lat. To z kolei wpływa na ujawnienie się u nich nowych, nieznanych wcześniej zaburzeń i chorób typowych dla wieku dorosłego. Należą do nich są otyłość oraz wtórne do niej zaburzenia metaboliczne stanowiące czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Ryzyko otyłości u dorosłych z zespołem Trisomii 21 jest dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a ryzyko otyłości znacznego stopnia aż czterokrotnie większe. Dane literaturowe dotyczące zarówno epidemiologii jak i patofizjologii występowania powikłań otyłości związanych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z zespołem Downa są skąpe i niekompletne. Z tego powodu uważam, za niezwykle istotne podjęcie przez Doktorantkę lek. Martę Hetman badań tego tematu. Na szczególną uwagę zasługuje wykorzystanie przez nią badań metabolomicznych, które obecnie są jednymi z kluczowych w poznawaniu i opisywaniu mechanizmów rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Poprzez skoncentrowanie się na tych problemach wyniki prac poza wartością naukową, mogą przyczynić się do poprawy opieki nad pacjentami z Trisomią 21 oraz do opracowania nowych strategii prewencji i leczenia miażdżycy w tej szczególnej grupie.

Informacje o recenzowanej Rozprawie Doktorskiej

Przedstawiona mi do recenzji Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne jest oparta o cykl czterech powiązanych tematycznie artykułów napisanych w języku angielskim i opublikowanych w recenzowanych, uznanych czasopismach naukowych. Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich publikacji.

Jedna z prac jest artykułem poglądowym, trzy pozostałe są pracami oryginalnymi. Łączna punktacja Ministerstwa wynosi 400 pkt, a współczynnik oddziaływania (Impact Factor) 9,9.

Całość rozprawy wraz z załącznikami liczy 84 strony i jest podzielona na części zgodnie z zasadami przygotowania zwartego opracowania, do którego zostały włączone publikacje wchodzące w jej skład. Układ pracy jest czytelny, logiczny i bezpośrednio wynika jej charakteru.

Główną część stanowi rozdział pt. Omówienie Rozprawy Doktorskiej, zawierający podrozdziały: *Wstęp, Cel badań i problemy badawcze, Materiał i metody, Podsumowanie*

Wyników, Etyka oraz Wnioski. Całość poprzedzona została wykazem prac wchodzących w skład cyklu oraz wykazem skrótów. Do pracy dołączono kopie artykułów stanowiących cykl tematyczny będący przedmiotem Rozprawy Doktorskiej, streszczenia w języku polskim i angielskim, curriculum vitae oraz informacje o dorobku i aktywności naukowej Doktorantki, a także oświadczenia współautorów prac. Praca została przygotowana w sposób niezwykle staranny, a na szczególne podkreślenie zasługują edycja i forma graficzna.

Merytoryczna ocena Rozprawy Doktorskiej

Wspólnym, nadrzędnym celem wszystkich publikacji wchodzących w skład recenzowanej Rozprawy Doktorskiej była ocena procesów metabolicznych i metabolomicznych oraz ich wpływu na rozwój miażdżycy w populacji pediatrycznej chorych z Trisomią 21. Autorka wyodrębniła także cele szczegółowe, którymi były: analiza związku pomiędzy wskaźnikami stresu oksydacyjnego a innymi antropometrycznymi i biochemicznymi wskaźnikami ryzyka metabolicznego, porównanie występowania czynników ryzyka miażdżycy u pacjentów z Trisomią 21 i ich zdrowym rodzeństwem oraz ocena profilu lipidowego u chorych z zespołem Downa. Doktorantka podjęła także próbę odpowiedzi na pytanie: Czy osoby z Trisomią 21 są bardziej narażone na rozwój miażdżycy i powiązane z nią choroby sercowo-naczyniowe? Kolejnym zdefiniowanym celem była identyfikacja optymalnego narzędzia do oceny rozwoju (parametrów antropometrycznych) dzieci i młodzieży z zespołem Downa.

Cykl prac stanowiący podstawę recenzowanej Rozprawy Doktorskiej składa się z jednej pracy poglądowej i trzech prac oryginalnych. Praca poglądowa pt. *Pediatric population with Down syndrome: obesity and the risk of cardiovascular disease and their assessment using omics techniques - review* zawiera przegląd piśmiennictwa dotyczącego otyłości oraz związanych z nią czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci z Trisomią 21. Opracowanie, którego pierwszą autorką jest Doktorantka stanowi nieocenione źródło aktualnej wiedzy na temat szeroko pojętego zespołu metabolicznego u pacjentów z zespołem Downa. Dobór źródeł i ich krytyczna analiza świadczą o bardzo dobrym merytorycznym przygotowaniu Doktorantki, potwierdzają jej ogólną wiedzę teoretyczną i dobre przygotowanie do prowadzenia pracy naukowej.

Trzy pozostałe prace stanowią oryginalne rozwiązanie problemu naukowego na podstawie własnych badań Doktorantki.

Pierwsza praca pt. *The best tool for the assessment of developmental disorders in children with down syndrome: comparison of standard and specialized growth charts - cross-sectional study* została poświęcona analizie występowania wybranych zaburzeń rozwojowych oraz parametrów antropometrycznych u dzieci z zespołem Trisomii 21. W pracy przeanalizowano między innymi takie czynniki jak: dane okołoporodowe, karmienie piersią czy stosowanie L-tyroksyny. Oceniono również narzędzia służące do analizy wyników badań antropometrycznych.

Praca pt. *Comparative Analysis of Obesity Prevalence, Antioxidant and Oxidant Status in Children with Down Syndrome - A Sibling-Controlled Study* zawiera wyniki i podsumowanie badania porównującego występowanie czynników ryzyka chorób serca i naczyń u dzieci z Trisomią 21 i ich rodzeństwa. Bardzo trafnie dobrana metodologia pozwoliła na uzyskanie reprezentatywnych wyników i ich analizę.

W kolejnej pracy pt. *Predisposition to atherosclerosis in children and adults with Trisomy 21: Biochemical and metabolomic studies* przeanalizowano występowanie zaburzeń lipidowych występujących u chorych z zespołem Downa w różnym wieku. Praca ta zawiera także wyniki badań metabolomicznych związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Na podstawie przeprowadzonych i opublikowanych w wymienionych powyżej pracach badań Doktorantka ustaliła, że u dzieci i młodzieży z Trisomią 21 otyłość i nadwaga występuje częściej niż u zdrowych rówieśników. Natomiast istotnym problemem jest brak odpowiedniej oceny antropometrycznej i kompleksowego, dedykowanego narzędzia do oceny rozwoju somatycznego dla dzieci z Trisomią 21. Co więcej u pacjentów z Trisomią 21 występuje większe ryzyko miażdżycy wyrażone przez wyższe wartości parametrów stresu oksydacyjnego oraz zaburzenia lipidogramu i podwyższony wskaźnik insulinooporności HOMA-IR. Ponadto analiza metabolomiczna wykazała występowanie u pacjentów z Trisomią 21 specyficzne nieprawidłowości, które mogą predysponować do powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżycy.

Wyniki badań przedstawione w pracach oryginalnych mają charakter nowatorski. Ich publikacja w języku angielskim stwarza okazję do rozpowszechnienia w szerokim gronie odbiorców. Wszystkie prace zostały opublikowane w uznanych czasopismach, zatem ich autorzy z pewnością mieli już okazję odnieść się do krytycznych uwag recenzentów oraz nanieść stosowne poprawki.

Z recenzenckiego obowiązku pozwolę sobie poniżej zamieścić uwagi, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy.

We wstępie autorka Rozprawy wnikliwie przedstawia cechy charakterystyczne dla zespołu Trisomii 21. Warto byłoby w tym miejscu uzupełnić opis o występowanie charakterystycznych cech dysmorficznych oraz opóźnienie rozwoju zdolności werbalnych i motorycznych oraz upośledzenie umysłowe.

Przedstawiając prace wchodzące w skład cyklu na początku Rozprawy Doktorskiej, autorka podała ich inną kolejność niż w kolejnych rozdziałach. To nieco utrudniło analizę i ocenę przedstawionego do recenzji materiału.

Wniosek 8 (Metabolomika może stanowić kluczowe narzędzie do identyfikacji markerów ryzyka i zrozumienia ścieżek metabolicznych związanych z patogenezą miażdżycy, otwierając drogę do rozwoju spersonalizowanej strategii profilaktyki i leczenia) ma charakter bardzo ogólny i nie wynika bezpośrednio z badań przeprowadzonych przez Doktorantkę.

Podsumowanie

W mojej ocenie Rozprawa Doktorska Pani lek. Marty Hetman spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

Niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów obrony Pracy Doktorskiej, według stosownych wymagań i przepisów prawa.



Dr hab. n. med. Małgorzata Wójcik, Prof. UJ