



KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I CHORÓB METABOLICZNYCH
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
15-276 Białystok, ul. Marii Skłodowskiej- Curie 24a
Tel. 85 831 7761
Fax: 85 831 77 68
e-mail: klinmet@umb.edu.pl

Kierownik Kliniki Prof. dr hab. Irina Kowalska

Białystok, 9.01.2019 r.

Recenzja

pracy doktorskiej lekarz Katarzyny Kolackov

pt. „Polimorfizmy genu FTO a ilość i dystrybucja tkanki tłuszczowej oraz wybrane parametry metaboliczne u nieotyłych kobiet i mężczyzn oraz w grupie chorych na akromegalię”

Otyłość to niewątpliwie jedno z największych wyzwań zdrowotnych XXI wieku. Problem ten dotyczy także Polski, gdzie obserwujemy coraz większy odsetek nadwagi i otyłości, również wśród dzieci i młodzieży. Otyłość prowadzi do wielu poważnych powikłań, istotnie upośledza jakość życia, jest problemem społecznym. Ważne jest więc zrozumienie patogenezy otyłości i wdrażanie działań o charakterze prewencyjnym. Gen *FTO* (*fat mass and obesity associated gene*) został odkryty w 2007 roku przez Frylinga i w wielu badaniach wykazano jego związek z otyłością w populacji osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. Dane z piśmiennictwa wskazują, że zmienność polimorficzna tego genu jest najsilniej związana z występowaniem otyłości. Doktorantka podjęła się natomiast oceny wpływu zmienności polimorficznej genu *FTO* na ilość i dystrybucję tkanki tłuszczowej u osób z prawidłową masą ciała oraz w grupie chorych na akromegalię. Temat pracy określam jako interesujący.

Pracę doktorską Kandydatki stanowią 4 prace – 2 prace oryginalne, opublikowane w czasopiśmie naukowych z listy A Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) oraz 2 prace poglądowe. Łączny IF prac stanowiących pracę doktorską wynosi **4.902**, punktacja MNiSW – **61 pkt.** W pracach oryginalnych Kandydatka jest pierwszym i drugim autorem, w pracach poglądowych – pierwszym i trzecim autorem. Praca doktorska zawiera ponadto wykaz prac, które stanowią dysertację doktorską, 13-stronicowy opis (zawierający wstęp, założenia i cel pracy, materiały, metody, wyniki, omówienie wyników badań, wnioski, piśmiennictwo) oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, 4 prace stanowiące pracę doktorską. Informacje dotyczące zgód Komisji Bioetycznej zawarte są w opisie rozdziału Metody.

Dysertację doktorską rozpoczynają dwie prace poglądowe. W pierwszej pracy, „*Wpływ polimorfizmów genów FTO na ryzyko otyłości*” opublikowanej w **Endokrynologia Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii** w 2010 roku (MNiSW – **6pkt.**) Kandydatka opisuje znaczenie poszczególnych polimorfizmów w rozwoju otyłości podkreślając, że najwięcej badań dotyczy polimorfizmu rs9939609. Przytacza wyniki badań zarówno w populacji osób dorosłych jak też u dzieci i młodzieży. Zastanawiając się nad mechanizmem w jaki sposób gen ten może wpływać na rozwój otyłości Doktorantka omawia prace, które wskazują, że największa ekspresja mRNA genu *FTO* występuje w mózgu, a w szczególności w podwzgórzu. Może to sugerować wpływ genu *FTO* na regulację równowagi energetycznej organizmu, uczucia głodu i sytości, aktywność fizyczną. Druga praca „*The role of fat mass and obesity-associated gene (FTO) in obesity – an overview*” została opublikowana w *Endokrynologii Polskiej* w 2014 roku (**IF-0.993; MNiSW – 15pkt.**) i stanowi aktualizację doniesień dotyczących genu *FTO*. Autorzy opisują znaczenie zmienności polimorficznej genu *FTO* w rozwoju otyłości w różnych grupach etnicznych, podczas różnych okresów życia – od dzieciństwa do starości. Bardzo interesująco przedstawiona jest dyskusja dotycząca roli badanego genu w rozwoju cukrzycy typu 2, w której podkreślono, że opublikowane dane wskazują zarówno na niezależny wpływ w rozwoju cukrzycy typu 2, jak też wtórny wynikający z nadmiaru tkanki tłuszczowej. Najciekawsza część tej pracy poglądowej dotyczy wpływu zmienności genetycznej genu *FTO* na preferencje dietetyczne, czy też aktywność fizyczną.

Podsumowując obie prace stanowią szeroki przegląd piśmiennictwa i wprowadzają doskonale czytelnika w znaczenie genu *FTO* w rozwoju otyłości.

Do realizacji zadania badawczego lek. Katarzyna Kolackov wykorzystwała materiał pochodzący od 854 młodych osób z prawidłową masą ciała (614 kobiet i 240 mężczyzn) z trzech różnych regionów Polski, zrekrutowanych uprzednio do badań w ramach projektu KBN nr 2 P05B 044 29, pt. „Ocena częstości występowania metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała w polskiej populacji z okolic Wrocławia, Szczecina i Krakowa – rola polimorfizmu genu *PPARG*gamma”. Druga część badań dotyczyła pacjentów z akromegalią (n=51) hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami USK nr 1 we Wrocławiu. U wszystkich badanych przeprowadzono badanie kliniczne, dokonano pomiarów antropometrycznych, oceniono zawartość i dystrybucję tkanki tłuszczowej metodą DXA, zabezpieczono materiał do badań genetycznych. W grupie z akromegalią oceniono stężenie glukozy i parametrów lipidowych.

W pracy „*The frequencies of haplotypes of FTO gene variants and their association with the distribution of body fat in non-obese Poles*” opublikowanej w **Advances in Clinical and Experimental Medicine** w 2016 roku ((IF-1.179; MNiSW – 15pkt.) wykazano, że występowanie alleli ryzyka rozwoju otyłości 4 badanych polimorfizmów genu *FTO* w grupie osób z prawidłową masą ciała było niższe w porównaniu do wyników trzymanych w populacji europejskiej, ale jak słusznie zauważa Doktorantka może to wynikać z faktu, że badanie było przeprowadzone tylko u osób z prawidłową masą ciała. Ciekawa jest obserwacja dotycząca rozkładu haplotypów wybranych polimorfizmów genu *FTO* - najczęściej (>90%) występujące haplotypy to haplotyp TCGA (składający się z alleli ryzyka) i haplotyp CTAT zawierający allele protekcyjne przed rozwojem otyłości. Głównym celem tej pracy była ocena wpływu zmienności polimorficznej genu *FTO* na zawartość i dystrybucję tkanki tłuszczowej u osób z prawidłową masą ciała. Doktorantka nie stwierdziła istotnych różnic w rozkładzie tkanki tłuszczowej pomiędzy trzema badanymi genotypami – TCGA/TCGA, TCGA/CTAT, CTAT/CTAT, co podsumowała wnioskiem, że gen *FTO* nie wpływa na rozkład tkanki tłuszczowej u osób z prawidłowym BMI. Odnosząc się do wyników tej pracy może warto byłoby ocenić częstość występowania poszczególnych haplotypów

w grupie osób ze zdefiniowaną metaboliczną otyłością, ale z prawidłową masą ciała (MONW – Metabolically Obese Normal-Weight), tak jak pisze Doktorantka w założeniach pracy, przyjmując określone kryteria MONW dostępne w piśmiennictwie.

Druga praca oryginalna „*Association between FTO gene polymorphisms and HDL cholesterol concentration may cause higher risk of cardiovascular disease in patients with acromegaly*” została opublikowana w **Pituitary (IF-2.730; MNiSW – 25pkt.)** i dotyczy wpływu zmienności polimorficznej genu *FTO* na BMI i wybrane parametry metaboliczne u pacjentów z akromegalią. W cytowanej pracy oceniano dwa SNPs (rs9939609, rs9930506), które nie wykazały związku z BMI, stężeniem glukozy, triglicerydów, całkowitym cholesterolem oraz cholesterolem frakcji LDL. Zaobserwowano natomiast, że występowanie alleli ryzyka było związane z istotnie niższym stężeniem cholesterolem frakcji HDL. Uzyskane wyniki mają charakter nowatorski i należy podkreślić, że jest to jedyna praca dotycząca tego tematu w bazie PubMed.

Podczas recenzowania dysertacji doktorskiej zauważyłam drobne uwagi redakcyjne:

- „gromadzenie tłuszczu wokół pasa” – nie jest stwierdzeniem naukowym
- „gen ekspresjonowany” – powinno być zastąpione przez „ekspresja genu”
- podrozdział 3 „Metody” w opinii recenzenta należałoby zmienić na „Grupy badane”

Elementem nieco utrudniającym recenzentowi obiektywną ocenę jest brak pisemnych oświadczeń współautorów prac o wyrażeniu zgody na wykorzystanie poszczególnych publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, określające również ich wkład i procentowy udział w przygotowaniu publikacji (Rozporządzenie MNiSW z dnia 19 stycznia 2018 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania postępowania w przewodzie doktorskim, postępowaniu habilitacyjnym i postępowaniu o nadanie tytułu profesora). Zgadzam się, że zgodnie z rozporządzeniem Kandydat przedkłada oświadczenia promotorowi, niemniej jednak zwykle są one dołączane do pracy doktorskiej, bądź przesyłane dodatkowo recenzentowi, aby recenzent mógł w sposób obiektywny ocenić udział doktoranta. Prze ocenę obecnej pracy doktorskiej, na prośbę recenzenta, oświadczenia współautorów zostały przesłane.

W podsumowaniu, przedstawiona do oceny praca doktorska jest ciekawym opracowaniem dotyczącym wpływu zmienności polimorficznej genu *FTO* na dystrybucję i zawartość tkanki tłuszczowej u nieotyłych osób w populacji polskiej oraz u pacjentów z akromegalią. Trzy z czterech prac stanowiących dysertację doktorską zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. W pracach oryginalnych Kandydatka interesująco zinterpretowała uzyskane wyniki i wyciągnęła uzasadnione wnioski.

Wniosek końcowy

W opinii recenzenta praca doktorska lekarz **Katarzyny Kolackov** spełnia wszystkie warunki określone dla prac doktorskich *Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym oraz Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki*. W związku z tym przedkładam wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie **lek. Katarzyny Kolackov** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Irina Kowalska

I. Kowalska