



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ

IM. LUDWIKA HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości: IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl



**Recenzja rozprawy doktorskiej  
Weroniki Korzyńskiej – z Katedry i Kliniki Chorób wewnętrznych, Zawodowych,  
Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Wydziału Lekarskiego  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

Wiele chorób ma udowodnione podłoże genetyczne. Możliwość zastosowania nowoczesnych technik biologii molekularnej pozwala współczesnej medycynie, w tym również endokrynologii, przybliżyć nieznaną dotychczas etiologię różnorodnych zaburzeń. Umożliwia to wprowadzenie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

W obszernym Wstępie Autorka opisuje kolejno obraz kliniczny hiperaldosteronizmu pierwotnego, działanie aldosteronu, jego syntezę, regulację wydzielania, układ renina-angiotensyna-aldosteron. Kolejno omawia patogenezę sporadycznych postaci hiperaldosteronizmu pierwotnego, rodzinne postaci hiperaldosteronizmu i zespołu PASNA, polimorfizm genów kodujących białka kanałów jonowych u chorych na hiperaldosteronizm pierwotny. Kandydatka dokładnie omawia diagnostykę hiperaldosteronizmu pierwotnego, badania potwierdzające chorobę, różnicowania postaci choroby, ocenę morfologii nadnerczy oraz wskazania do badań przesiewowych. Osobny podrozdział poświęcony jest omówieniu czynników mogących mieć wpływ na wyniki oznaczeń aktywności reninowej osocza (ARO), aldosteronu, współczynnika aldosteronowo-reninowego (ARR) (pozycja ciała, pora dnia, wiek, płeć, masa ciała, ciąża, dieta, zmiany stężenia jonów sodowych i potasowych we krwi, wpływ leków). Dodatkowo opisuje zmiany ARO, stężenia aldosteronu, współczynnika ARR w nadciśnieniu złośliwym, nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym, niewydolności/uszkodzeniu nerek. Dodatkowo wskazuje na czynniki mogące na nieprawidłowe wartości oznaczeń ARO i aldosteronu.

Celem badania będącego podstawą przedstawianej rozprawy doktorskiej była analiza wybranych aspektów diagnostyki czynnościowej hiperaldosteronizmu oraz poszukiwanie odmienności genetycznych genu *KCNJ5* oraz *CACNAID* u chorych na pierwotny hiperaldosteronizm (PHA). W badaniu podjęto próbę scharakteryzowania obrazu klinicznego badanej jednostki chorobowej w zakresie stopnia ciężkości nadciśnienia tętniczego, obecności



hipokaliemii oraz zmian organicznych w nadnerczach w badanej grupie. Ze względu na niewielką ilość prac oceniających testy czynnościowe oraz z znacznej części ich retrospektywny charakter, za cel powzięto wniesienie nowych danych na temat diagnostyki pierwotnego hiperaldosteronizmu w polskiej populacji. Wykonanie testów hormonalnych stosowanych powszechnie w diagnostyce PHA – test pionizacyjny, współczynnik ARR, stężenie aldosteronu w 24-godzinnej zbiórce moczu oraz test hamowania solą fizjologiczną. Szczegółowym celem pracy było wyznaczenie optymalnej wartości odcięcia współczynnika ARR wyliczanego po pionizacji oraz stężenia aldosteronu w dobowej zbiórce moczu, wskazujących na możliwość występowania hiperaldosteronizmu pierwotnego.

Ponadto u wszystkich badanych osób oznaczono polimorfizm rs2604204 A>C genu *KCNJ5* oraz rs312481 C>T genu *CACNAID*. Poszukiwano także związku omawianych polimorfizmów genu *KCNJ5* oraz *CACNAID* z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a także z obecnością zmian organicznych w nadnerczach. Badanie miało na celu poszerzenie wiedzy na temat specyfiki genetycznej chorych z PHA w badanej populacji.

#### Materiał

Badania przeprowadzono łącznie u 68 chorych: grupę I (n=30) stanowili chorzy z potwierdzonym hiperaldosteronizmem pierwotnym (PHA); grupę II (n=29) stanowili chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (NT); grupę III (n=9) stanowili chorzy, u których wyniki badań nie były jednoznaczne.

#### Metody

U wszystkich chorych wykonano rutynowe badania laboratoryjne w ramach diagnostyki nadciśnienia tętniczego. Diagnostykę w kierunku PHA przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PTNT oraz Endocrine Society. U chorych włączonych do badania wykonano oznaczenie ARO i aldosteronu w spoczynku i po pionizacji, wyliczano wartość współczynnika aldosteronowo-reninowego (ARR) po pionizacji w ramach diagnostyki przesiewowej, następnie celem potwierdzenia choroby wykonywano test hamowania solą fizjologiczną (preferowany), w sytuacjach szczególnych wykonywano test z kaptoprilem. U chorych z typowym obrazem choroby (obecnością hipokaliemii, bardzo niskim ARO oraz wysokim stężeniem aldosteronu w surowicy > 200 pg/ml) zgodnie z zaleceniami Endocrine Society odstąpiono od wykonywania testów potwierdzających chorobę. W kolejnym etapie diagnostyki oceniono morfologię nadnerczy na podstawie obrazowania TK. U wszystkich badanych osób wykonano oznaczenia polimorfizmu rs2604204 A>C 3'UTR genu *KCNJ5* oraz polimorfizmu rs312481 C>T intron genu *CACNAID*.

## Wyniki

Wykazano, że: hipokaliemia stanowi istotną składową obrazu klinicznego hiperaldosteronizmu pierwotnego, w badanej grupie dotyczyła ona co czwartego chorego na PHA. Fizjologiczna regulacja osi adrenokortykotropowej kory nadnerczy była prawidłowo zachowana u chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym. Badania przesiewowe w kierunku hiperaldosteronizmu pierwotnego cechowały się czułością i specyficznością w zależności od przyjętych wartości punktów odcięcia. Najbardziej optymalne pod względem czułości i specyficzności punkty odcięcia dla wartości hormonalnych wyznaczników diagnostycznych hiperaldosteronizmu pierwotnego w testach przesiewowych wynosiły: - współczynnik ARR>40, - stężenie aldosteronu w dobowej zbiorce moczu > 15 µg/24 h. Test obciążenia solą fizjologiczną był badaniem bezpiecznym, a stężenie potasu w trakcie jego wykonywania było stabilne u badanych osób. Osoby z nadciśnieniem tętniczym oraz hiperaldosteronizmem pierwotnym różniły się pod względem genetycznym. Autorka sugeruje możliwe działanie ochronne niektórych wariantów polimorficznych genów kodujących kanały jonowe poprzez ich związek z profilem lipidowym krwi (wyrażony niższym stężeniem cholesterolu i LDL): allelu rs312481 C genu *CACNAID* u chorych na hiperaldosteronizm pierwotny i allelu rs2604204 C genu *KCNJ5* u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Stwierdzono istnienie tendencji do częstszego występowania allelu rs312481 T u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w porównaniu do osób z hiperaldosteronizmem pierwotnym. Badane warianty polimorficzne genów *KCNJ5* i *CACNAID* nie wykazały związku z morfologią nadnerczy w badanej grupie.

W Dyskusji Autorka wykazała, że jest świetnie obeznana z piśmiennictwem, które jest aktualne i starannie dobrane oraz, co godne podkreślenia, potrafi interpretować własne wyniki w świetle innych doniesień. Dyskusja jest obszerna i wyczerpująca. Całość Rozprawy kończy sześć wniosków które znajdują odzwierciedlenie w przeprowadzonych badaniach własnych. Wyniki pracy zostały przedstawione w postaci tabelarycznej i na rycinach.

W Dyskusji Autorka wykazała, że jest obeznana z piśmiennictwem, które jest aktualne i starannie dobrane oraz że potrafi interpretować własne wyniki w świetle innych doniesień. Dyskusja jest obszerna i wyczerpująca.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę, że nazwy genów ludzkich powinny być pisane dużymi literami kursywą. Drobne uwagi zaznaczyłam w tekście Rozprawy. Reasumując uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Weroniki Korzyńskiej ma charakter poznawczy i duże implikacje kliniczne. Praca ta posiada prawidłowy układ i struktury podziału treści. Wpisuje się w aktualny nurt badań nad ujednoczeniem

protokołów diagnostycznych rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu. Należy również podkreślić włączenie badań genetycznych dotyczących roli polimorfizmów rs2604204 C genu *KCNJ5* oraz rs312481 C genu *CACNA1D* z zachorowaniem na PHA oraz z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz obecnością zmian organicznych nadnercza u chorych na PHA.

Uzyskane wyniki stanowią podstawę do dalszych badań laboratoryjnych i klinicznych, a ze względu na rzadkość występowania schorzenia w ramach badań wielośrodkowych. Autorka wykazała szeroką wiedzę teoretyczną oraz opanowanie nowoczesnych, skomplikowanych technik laboratoryjnych. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu pozytywną recenzję pracy z wnioskiem o dopuszczenie lek. Weroniki Korzyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

prof. dr hab. Irena Frydecka  
specj. chorób wewnętrznych  
i hematologii  
51-602 Wrocław, ul. Kochanowskiego 3  
tel. 661317832 8621490