

10pt 12.11

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Katedra i Zakład Biochemii
Kierownik Katedry Prof. dr hab. n. med. Ewa Birkner
ul. Jordana 19 41-808 Zabrze tel./fax 32-272-23-18
e-mail biochemz@sum.edu.pl

OCENA
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Natalii Zdebik
pt. „Wybrane polimorfizmy w układzie renina-angiotensyna-aldosteron u
chorych z nadciśnieniem tętniczym”

Nadciśnienie tętnicze jest schorzeniem układu krążenia krwi charakteryzującym się okresowo lub stale podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zarówno skurczowym (górnym), jak i rozkurczowym (dolnym).

Ponad 90% przypadków nadciśnienia ma charakter pierwotny (samoistny), to znaczy nie ma znanej somatycznej przyczyny, którą dałoby się usunąć interwencją medyczną. Etiologia nadciśnienia tętniczego pierwotnego nie została w pełni ustalona. Przyjmuje się, że patogenezą pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być może być genetyczne uwarunkowanie lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywają: układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ współczulny (najważniejszy układ odpowiedzialny za krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego, ponadto wpływa na wysokość ciśnienia długoterminowego), peptydy natriuretyczne (utrzymują stałą wysokość ciśnienia krwi poprzez przeciwdziałanie mechanizmom powodującym jego wzrost) oraz substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń (tlenek azotu). Działania powyższych układów są ze sobą ściśle powiązane na zasadzie sprzężeń zwrotnych, ulegających zaburzeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego, co prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie.

Wysokość ciśnienia tętniczego zależy od wielu genów z których każdy pojedynczo wywiera stosunkowo niewielki wpływ na ostateczny fenotyp oraz od czynników środowiskowych takich jak: nadmierne spożycie soli, brak aktywności fizycznej, otyłość i stres psychiczny. Do genów uczestniczących w mechanizmach regulacji ciśnienia tętniczego, które mogą odpowiadać za predyspozycje do rozwoju nadciśnienia tętniczego należą m. in. geny kodujące różne składowe układu renina-angiotensyna-aldosteron. Obecnie uważa się, że nadciśnienie tętnicze pierwotne jest złożonym zaburzeniem poligenowym, które ujawnia się pod wpływem interakcji z czynnikami środowiskowymi. Poznanie wpływu zmienności genetycznej w układzie renina-angiotensyna-aldosteron na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego może przyczynić się przyszłościowo do spersonalizowanego leczenia nadciśnienia tętniczego.

Dlatego temat podjęty przez Doktorantkę jest tematem aktualnym i zapewne wymagającym ciągłej weryfikacji i analizy z powodu tendencji ciągłego wzrostu zachorowalności na nadciśnienie tętnicze.

Charakterystyka ogólna pracy

Rozprawa liczy 243 stron i składa się wykazu skrótów, oraz następujących rozdziałów: wprowadzenia, celów pracy, materiałów i metodyki badań, wyników, podsumowania wyników, omówienia wyników i dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa oraz tabel. Zawiera 175 pozycji bibliografii, 75 tabel. Praca jest przejrzysta i starannie sformatowana.

Wprowadzenie

Rozdział ten został podzielony na osiem części. Doktorantka opisała w nim w sposób bardzo staranny i merytoryczny epidemiologię, klasyfikację, diagnostykę, powikłania narządowe oraz genetykę nadciśnienia tętniczego. Ponadto przedstawiła rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron w regulacji nadciśnienia tętniczego, fizjologię śródbłonka naczyniowego oraz jego rolę w chorobach sercowo-naczyniowych jak również czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Cel pracy

Celem nadrzędnym badań była ocena wybranych polimorfizmów SNP genów układu renina-angiotensyna-aldosteron u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto Doktorantka sformułowała cztery cele szczegółowe.

Cel główny jak również cele cząstkowe w mojej opinii zostały prawidłowo określone.

Materiał i Metody

Rozdział ten stanowi 8 stron maszynopisu. Metodyka badania oparta jest na badaniu ankietowym i podstawowych badaniach biochemicznych takich jak: oznaczenie lipidogramu oraz glukozy. Ponadto zastosowano badanie obrazowe – ultrasonografia tętnicy ramiennej z oceną jej rozszerzalności zależnej od śródbłonka oraz badanie tętnic szyjnych z oceną kompleksu intima-media. Doktorantka wykonała analizę wybranych polimorfizmów SNP genów układu renina-angiotensyna-aldosteron jak również przeprowadziła 24 godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

W mojej opinii do rozprawy doktorskiej powinien być dołączony wzór ankiety jaki został przeprowadzony. Ponadto w sposób bardzo niejasny w tabelach 2 oraz 3 oznaczona jest grupa kontrolna (w tabeli jest umieszczona jako stwierdzenie „NIE n=26”) oraz badana (TAK n=52). Grupy te doktorantka wyodrębniła spośród osób, które były konsultowane ambulatoryjnie lub hospitalizowane w klinice u których nie stwierdzono (grupa NIE) lub u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze (grupa TAK).

Bardzo jest również niefortunne stwierdzenie na stronie 50 „Cała badana grupa osób składa się z 78 pacjentów....” Z niniejszej dysertacji wiemy, że grupa badana liczyła 52 pacjentów. Wydaje się, że lepszym stwierdzeniem byłoby – „cała populacja włączona do badania liczyła 78 pacjentów....”

Wygodniejsze dla czytającego było by też umieszczenie tabel z charakterystykami badanych grup (tabela 1, 2 i 3) w rozdziale 3.1.2 – Charakterystyka ogólna i kliniczna badanych grup chorych.

Wyniki

Uzyskane wyniki Doktorantka opracowała używając właściwie dobranych narzędzi statystycznych. Zostały one przedstawione w 75 tabelach. Tak szczegółowe i obszerne opracowanie danych utrudnia znalezienie najistotniejszych wyników z przeprowadzonej pracy badawczej. Ponadto umieszczenie tabel na końcu rozprawy doktorskiej utrudnia ich porównanie z opisem wyników zamieszczonych na 39 stronach. Brak jest tabeli 11 na stronie 178.

Doktorantka wykazała, że grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym cechuje: niższe stężenie cholesterolu HDL oraz niższe wartości rozszerzalności tętnicy zależnej od przepływu. Wykazano w tejże grupie wyższe: stężenie cholesterolu LDL, wartości ciśnienia tętniczego skurczowego z całej doby i z godzin nocnych, wyższe wartości ciśnienia tętna w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia krwi, oraz większą grubość kompleksu błony środkowej. U chorych z nadciśnieniem tętniczym częściej obserwowano homozygotyczne genotypy w locus rs5182 genu receptora typu 1 angiotensyny II, a rzadziej genotyp AA w locus rs5186 genu receptora typu 1 angiotensyny II. Allel C w locus 5186 pojawił się częściej w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Ponadto u chorych z nadciśnieniem tętniczym odnotowano istnienie zależności pomiędzy polimorfizmami pojedynczego nukleotydu rs4762, rs5051, rs699, rs4343, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie renina-angiotensyna-aldosteron a wartościami ciśnienia tętniczego w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia krwi (jedynie polimorfizm rs5049 genu angiotensynogenu nie wpływał na wartości ciśnienia tętniczego).

Wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano znaczenie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie renina-angiotensyna-aldosteron dla wartości ciśnienia tętna, a także polimorfizmów pojedynczego nukleotydu rs5049 i rs5186 w układzie renina-angiotensyna-aldosteron dla wartości zmienności ciśnienia krwi w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia krwi.

Doktorantka wykazała, że z wyrównaniem nadciśnienia tętniczego ocenianym na podstawie ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi w badanej grupie chorych wiążą się polimorfizmy pojedynczego nukleotydu rs5051, rs5182 i rs5186 w układzie renina-angiotensyna-aldosteron. W badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym rolę w kontekście wpływu na funkcję śródbłonna naczyniowego odgrywają polimorfizmy pojedynczego nukleotydu rs699, rs5182, rs5186 i rs 1799998 w układzie renina-angiotensyna-aldosteron; w kontekście wpływu na morfologię tętnic szyjnych natomiast polimorfizmy pojedynczego nukleotydu rs4762, rs5051, rs699, rs5182, rs5186 i rs1799998 w układzie renina-angiotensyna-aldosteron. Spośród badanych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu, polimorfizmy rs5049 genu angiotensynogenu i rs4343 genu konwertazy angiotensyny nie wpływały na oceniane ultrasonograficznie niekorzystne zmiany naczyniowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Dyskusja i wnioski

Dyskusja przeprowadzona jest w sposób bardzo dojrzały i świadczy o dużej wiedzy Doktorantki i umiejętności analizy. Autorka porównuje wyniki własne z innymi badaczami. W mojej ocenie bardzo cenną częścią pracy jest podrozdział poświęcony ograniczeniom badania (strona 139-142) przeprowadzonego przez Doktorantkę. Świadczy to o wielkiej skromności i ostrożności Doktorantki w kontekście uzyskanych wyników.

Wnioski zostały sformułowane prawidłowo i odpowiadają celom pracy. Szczególnie wniosek 3 i 4 jest niezwykle cenny z punktu widzenia leczenia nadciśnienia tętniczego

Piśmiennictwo

Dołączone piśmiennictwo jest prawidłowo cytowane. Składa się z 175 pozycji z czego z ostatnich pięciu lat (2014-2019) stanowi prawie połowę (47%) cytowań, co świadczy o bardzo dobrej znajomości najnowszego piśmiennictwa dotyczącego podjętego przez Doktorantkę tematu.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja zawiera oryginalną i nowatorską koncepcję naukowo-badawczą. Ponadto świadczy o doskonałym warsztacie Doktorantki umiejętności wyciągania kluczowych wniosków na podstawie dużej ilości uzyskanych wyników. Należy podkreślić, iż niniejsza rozprawa jest wynikiem ogromnej pracy Doktorantki a w szczególności dokonana analiza polimorfizmów pojedynczego genu układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Wymienione wyżej uwagi w recenzji w żaden sposób nie umniejszają wartości i oryginalności dysertacji i są jedynie wskazówkami do dalszych publikacji.

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.).

Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie **lek. Natalii Zdebik** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.
Jednocześnie wnoszę o **wyróżnienie rozprawy**.

04.11.2019

ADIUNKT
Katedry i Zakładu Biochemii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Aleksandra Kasperczyk