

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

„Genetyczne aspekty otyłości i zespołu metabolicznego u osób zawodowo narażonych na arsen i niektóre metale ciężkie" lek. Tomasza Jerzego Matysa wykonanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Pawła Gacia, prof. UMW, promotor pomocniczy dr n. med. Anna Szymańska-Chabowska

Katedra i Zakład
Biochemii

Wydział Nauk
Medycznych w Zabrze

41-808 Zabrze ul.
Jordana 19
www.sum.edu.pl

W ostatnich latach nastąpił ogromny wzrost liczby otyłych osób. Główną przyczyną otyłości jest zachwianie bilansu energetycznego, który uwarunkowany jest czynnikami genetycznymi, metabolicznymi, endokrynologicznymi, środowiskowymi, psychologicznymi i behawioralnymi. Osoby otyłe cierpią na zaburzenia wtórne zwiększające ryzyko występowania zespołu metabolicznego związanego z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz dyslipidemią. Narażenie zawodowe osób pracujących w niektórych gałęziach przemysłu, oraz zanieczyszczenie powietrza, wody i gleby zwłaszcza populacji osób zamieszkałych na obszarach przemysłowych przyczyniło się do zmiany naturalnych mechanizmów kontroli masy ciała, co wyjaśnia różnice w przyroście masy ciała u ludzi pomimo zmniejszenia spożycia pokarmu i wzrostu aktywności fizycznej. Istnieje wiele dowodów na związek metali ciężkich z ryzykiem otyłości i cukrzycy. Metale ciężkie takie jak żelazo, cynk, arsen, kadm są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu II. Natomiast przewlekła ekspozycja na ołów przyczynia się m.in. do wystąpienia nadciśnienie tętniczego, zaburzenia rytmu serca oraz miażdżycy.

Otyłość uwarunkowana genetycznie może mieć podłoże wielogenowe lub monogenowe. Czynniki genetyczne w znaczący sposób wpływają na zaburzenia w termogenezie, w tym termogenezie poposiłkowej, w podstawowej przemianie materii, w występowaniu metabolicznie aktywnych substancji, takich jak rezystyna, leptyna, TNF α , w zaburzeniach w wydzielaniu hormonu wzrostu, kortyzolu oraz wrażliwość tkanek na insulinę. Czynniki genetyczne regulują preferencje żywieniowe (wybór produktów obfitujących w tłuszcz lub/i w cukier).

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest opracowaniem cyklu 3 publikacji: 2 oryginalnych oraz jednej poglądowej opublikowanych w latach 2019 (1 praca) i 2020 (2 prace). Prace oryginalne zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym o wysokim współczynniku

dr hab. n. med. Aleksandra
Kasperczyk, prof. SUM
tel.: (+48 32) 272 23 18
akasperczyk@sum.edu.pl

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 272 23 18
fax: (+48 32) 272 23 18

biochemz@sum.edu.pl

oddziaływania (łącznie IF to 5,370 co stanowi 210 punktów MN i SW). Wszystkie prace dotyczą genetycznego aspektu otyłości i zespołu metabolicznego w kontekście zawodowego narażenia na arsen, kadm i ołów. W dwóch pracach (1 oryginalnej i pogładowej) lek. Tomasz Matys jest pierwszym autorem natomiast w trzeciej drugim autorem. Zgodnie z oświadczeniami współautorów załączonymi do rozprawy udział Doktoranta w ich powstawaniu był znaczący i obejmował: projektowanie, organizowanie i nadzorowanie badań, uzyskaniu badań ankietowych, interpretacji wyników, zebraniu piśmiennictwa, formowaniu dyskusji, współredagowaniu publikacji i ostatecznego przygotowania manuskryptu.

Wyniki przedstawione w artykułach naukowych wchodzących w skład rozprawy zostały dodatkowo przedstawione w formie skrótowej w niniejszej dysertacji. Ma ona typowy układ dla tego typu prac jednakże do niej dołączono trzy artykuły stanowiące cykl składający się na rozprawę oraz oświadczenia współautorów biorących udział w współtworzeniu publikacji..

Niezależnie od pełnych informacji dotyczących celów, wyników, metodyki oraz dyskusji zawartych w publikacjach Doktorant zamieścił krótkie bo trzy stronicowe wprowadzenie w którym przedstawia klinicznie negatywne skutki przewlekłego narażenia na ołów, kadm oraz arsen jak również ich wpływ na rozwój otyłości i zespołu metabolicznego w aspekcie genetycznym.

W drugim rozdziale Autor zamieścił założenia cele pracy do których należy próba oszacowania związku pomiędzy arsenem, ołowiem oraz kadmem z określonymi konfiguracjami polimorficznymi genów uczestniczących w rozwoju cukrzycy i zespołu metabolicznego. Ten cel ogólny został uszczególniony poprzez:

1. Ocenę zależności pomiędzy zmiennością genów odpowiedzialnych za rozwój zespołu metabolicznego (genu receptora kannabinoidowego 1 - CNR1, genu receptora melankortyny 4 - MC4R, genu promotora leptyny - LEP G-2548A, genu dioksygenazy zależnej od alfa-ketoglutaranu – FTO, oraz genu receptora witaminy D – FokI) a stężeniem arsenu, ołowiu i kadmu we krwi.
2. Ocenę relacji pomiędzy stężeniem arsenu (wyrażonym jako stężenie całkowitego arsenu w moczu) a polimorfizmem genów odpowiedzialnych za metabolizm arsenu (genu fosforylasy nukleozydów purynowych - PNP, genu glutationowej S-transferazy omega - GSTO-1, czy genu metylotransferazy arsenowej - As3MT).

Ponadto cel trzeci stanowi podjęcie przez Doktoranta zebrania wiadomości dotyczących genetycznych aspektów otyłości i zespołu metabolicznego u osób zawodowo narażonych na arsen i niektórych metali ciężkich. Zebrane informacje przedstawił w publikacji nr 3, którą stanowi praca pogładowa opublikowana w Medycynie Środowiskowej.

W kolejnym rozdziale „Omówienie” Doktorant opisuje w bardzo przejrzysty sposób zakres zrealizowanych badań, które szczegółowo zostały opisane w 2 pracach oryginalnych wchodzących w skład cyklu. W projekcie badawczym na który uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr KB-398/2018. brało udział 85 osób w wieku od 26 do 67 (1 publikacja) i 113 osób od 26 do 63 lat (2 publikacja), byli to pracownicy huty miedzi zawodowo narażeni na ołów, arsen oraz kadm. W obu badaniach Doktorant użył bardzo szerokiego wachlarza różnych oznaczeń począwszy do podstawowych badań biochemicznych, toksykologicznych oraz morfologii krwi a skończywszy na oznaczaniu polimorfizmów genów. Uzyskane przez Doktoranta wyniki wykazują związki pomiędzy narażeniem na arsen, ołów i kadm a rozwojem otyłości i zespołu metabolicznego. Dodatkowo tą zależność u niektórych osób potęgują niekorzystne warianty polimorficzne. Powoduje to z jednej strony zwiększenie ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego i jego powikłań związanego z istnieniem niesprzyjających form genów, a z drugiej strony narażenie na metale może te powikłania nasilać i przyspieszać.

Wykorzystane metody oraz techniki w tym analizatory biochemiczne, absorpcyjna spektrometria atomowa, fluorymetria, real-time PCR zostały dobrze dobrane i świadczą o bardzo dobrym warsztacie Doktoranta. Pozwoliły one wraz z prawidłowo dobranymi narzędziami statystycznymi na wyciągnięcie wniosków.

Doktorant na podstawie przeprowadzonych badań sformułował 11 wniosków. Przy czym w mojej ocenie wniosek 1 jest raczej podsumowaniem całego cyklu i powinien się znaleźć na końcu. Pozostałe wnioski są bardzo szczegółowe jednakże odpowiadają celom niniejszej dysertacji.

Temat podjęty przez Doktoranta jest niezmiernie istotny ponieważ badanie ekspozycji na metale w kontekście polimorfizmów genetycznych i wynikających z tego predyspozycji do chorób sercowo-naczyniowych jest rzadko podejmowany. Wyniki i wnioski wynikające z niniejszej dysertacji pozwolą u osób zawodowo narażonych na arsen, ołów i kadm, racjonalne planowanie i organizację stanowiska pracy i skuteczniejszą profilaktykę za pomocą dedykowanych środków ochrony osobistej. Ponadto analiza wyników badań toksykologicznych i genetycznych w oparciu o wzajemne zależności daje możliwość lepszej i wielokierunkowej identyfikacji czynników ryzyka, a to z kolei niesie szansę na zmniejszenie śmiertelności wśród osób szczególnie narażonych na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

Rozprawę zamykają streszczenia w języku polskim oraz angielskim, przedstawiające skrótowo założenia pracy oraz uzyskane wyniki.

Uwagi:

- przedstawienie procentowego udziału Doktoranta w poszczególnych pracach byłoby bardziej czytelne, ułatwiłoby to bardziej precyzyjne określenie zaangażowania w tworzeniu poszczególnych publikacji (oświadczenie str. 55 dysertacji),
- brak wyjaśnienia niektórych skrótów - wydaje mi się, że umieszczenie osobnego rozdziału pt. „Wykaz skrótów” ułatwiłoby czytanie pracy,
- rozdział pt. „Piśmiennictwo” składający się z 19 pozycji jest zastanawiający. ponieważ w tekście dysertacji Doktorant nigdzie się do nich nie odnosi.

Reasumując, powyższe drobne uwagi i sugestie w żaden sposób nie zmieniają mojej bardzo wysokiej oceny dysertacji, która została przygotowana w sposób perfekcyjny i w atrakcyjnej oprawie. Rozprawa została napisana w oparciu o publikacje zamieszczone w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania w których Doktorant jest pierwszym bądź drugim autorem dlatego też oceniam ją bardzo wysoko. Przedstawiona praca w pełni odpowiada kryteriom stawianym przed kandydatami do stopnia doktora, 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.).

W związku z tym mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Tomasza Matysa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na jakość uzyskanych wyników oraz opublikowaniu ich w wysoko punktowanych czasopismach naukowych zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem

PROFESOR BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Biochemii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
A. Kasperczyk
dr hab. n. med. Aleksandra Kasperczyk, prof. SUM