8.11.2014

dr hab. n. med. Grzegorz Piotrowski
Oddział Kardiologii
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. M. Kopernika w Łodzi
ul. Pabianicka 63
93-519 Łódź

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Hejduk pt.:"Badanie związku form polimorficznych genu kodującego podjednostkę gamma 5 białka G z rozwojem ryzyka pierwotnego nadciśnienia tętniczego w populacji polskiej" .

Nadciśnienie tętnicze to najczęstsze schorzenie układu sercowo-naczyniowego na świecie. W Polsce według badań epidemiologicznych NATPOL PLUS, WOBASZ i POLSENIOR przeprowadzonych w ostatniej dekadzie 32 % populacji spełnia kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego, co stanowi około 9 mln ludzi > 18 roku życia. Na świecie ocenia się liczbę osób z nadciśnieniem tętniczym na ponad 1 miliard. Nadciśnienie tętnicze jest przez Światową Organizację Zdrowia uznane za najczęstszą przyczynę zgonów.

Jak słuszne podkreśla doktorantka we wstępie, w ponad 90% przypadków rozpoznawane jest nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne), którego przyczyna nie zostaje ustalona. Uważa się, że w 20-55% występowanie podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego uzależnione jest od obecności u danej osoby czynników genetycznych predysponujących do rozwoju fenotypu nadciśnienia tętniczego. Temu ważnemu i niezwykle aktualnemu w hypertensjologii zagadnieniu poświęcona jest praca mgr Pauliny Hejduk.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ. Obejmuje 84 strony. Składa się z 12 rozdziałów: wykaz zastosowanych skrótów, wykaz tabel, wykaz rycin, streszczenie, wstęp teoretyczny, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, literatura, suplement. Zawiera 10 tabel oraz 17 rycin.

We wstępie na 25 stronach doktorantka przedstawiła najważniejsze zagadnienia związane z tematyką prowadzonych badań. W odniesieniu do nadciśnienia tętniczego scharakteryzowała epidemiologię, przedstawiła aktualnie obowiązującą definicję, klasyfikację i podział kliniczny. Szczególnie zostały wyeksponowane aspekty genetycznego uwarunkowania podwyższonego ciśnienia tętniczego. Szczegółowo omówiono zagadnienia

molekularne dotyczące budowy i funkcji białka sygnałowego G, jego podjednostek oraz budowę receptorów adrenergicznych. Na koniec we wstępie w oparciu o najnowszą literaturę został bardzo szczegółowo omówiony stan obecnej wiedzy na temat polimorfizmu genu GNG5, który koduje podjednostkę γ5 białka G. Obszerny nieco, ale bardzo interesujący wstęp jest niezbędny, aby wprowadzić w bardzo wąską i specjalistyczną tematykę której dotyczy praca badawcza.

Cel rozprawy został jasno i precyzyjnie sformułowany: badano w populacji polskiej związek pomiędzy kliniczną manifestacją nadciśnienia tętniczego a występowaniem pięciu polimorfizmów genu GNG5 kodującego podjednostkę γ5 białka G. Do analizy wytypowano 3 typy zmienności polimorficznych zmian sensu zlokalizowanych w regionie kodującym podjednostkę γ5 białka G genu GNG5 oraz 2 zmienności polimorficzne zlokalizowane w regionie promotorowym tego genu.

W rozdziale „Materiały i metody" wyczerpująco, szczegółowo i bardzo zrozumiale opisano stosowane metody laboratoryjne identyfikacji badanych polimorfizmów.

Testy statystyczne dobrano i zastosowano prawidłowo, co gwarantuje rzetelną i obiektywną ocenę wyników przeprowadzonych badań.

Ponieważ brak jest reprezentatywnych wyników określających częstość występowania analizowanych w pracy wariantów polimorficznych minimalną wielkość grupy badanej i kontrolnej wyliczono na podstawie częstości pierwotnego nadciśnienia tętniczego w Polsce przy użyciu komercyjnie dostępnego kalkulatora Sample Size Calculator.

Ostatecznie do badania włączono 536 niespokrewnionych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym zgodnie z obowiązującą definicją Polskiego Towarzystwa Nadciśnienie Tętniczego. Grupę kontrolną stanowiło 302 zdrowych, niespokrewnionych ochotników. Oprócz informacji o występowaniu nadciśnienia tętniczego w grupie badanej uzyskano dane o parametrach lipidogramu. Grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie wieku i częstości płci.

Podczas pozyskiwania i przetwarzania materiału oraz danych medycznych zachowane zostały zasady etyki, dobrej praktyki klinicznej, wymogi wynikające z ustawy o ochronie danych osobowych.

Wyniki badań przedstawiono na 6 stronach z wykorzystaniem czytelnych tabel i rycin. Przeprowadzone badania wykazały, że częstość allela A polimorfizmu opisanego numerem rs13093, odpowiedzialnego za zmianę cytozyny na adeninę w sekwencji rozpoznawanej przez czynnik transkrypcyjny Sp1, jest wyższa w grupie osób z pierwotnym nadciśnieniem

tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,91, 95% CI=1,68-5,05). Związek ten sugeruje, że alel rs13093 może odgrywać rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

Wykazano także, że częstość allela T polimorfizmu opisanego numerem rs41284589, odpowiedzialnego za zmianę cytozyny na tyminę w obszarze rozpoznawanym przez czynnik transkrypcyjny Nrf1, była większa w grupie osób ze stężeniem trójglicerydów < 150 mg/dl. Związek ten sugeruje, że allel rs41284589 może odgrywać rolę w regulacji stężenia trójglicerydów.

W populacji przebadanych osób nie stwierdzono występowania 3 pozostałych, badanych wariantów polimorficznych regionu kodującego podjednostkę γ5 białka G genu GNG5. W związku z czym wydaje się, że te polimorfizmy nie odgrywają roli w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Dyskusja nad wynikami obejmuje 4 strony, tłumaczy wnioskowanie, porównuje wyniki podobnych prac. Poparta jest bogato cytowanym aktualnym piśmiennictwem, które zostało trafnie wybrane. Dyskusja wskazuje na dogłębną znajomość problemu badawczego podjętego przez doktorantkę oraz na swobodne poruszanie się w bogatym piśmiennictwie dotyczącym tematyki genetycznych aspektów nadciśnienia tętniczego. Na szczególną uwagę zasługuje próba patofizjologicznego uzasadnienia dokonanych spostrzeżeń. Doktorantka bowiem w oparciu o szczegółową wiedzę biochemiczną i patofizjologiczną tłumaczy dlaczego obecność form badanych genów powoduje podwyższone ciśnienie tętnicze oraz niższe stężenie trójglicerydów w osoczu.

Piśmiennictwo zawiera 161 pozycji prac. Dobór piśmiennictwa jest staranny i trafny. Wszystkie pozycje piśmiennictwa są cytowane w treści pracy.

Wnioski mają uzasadnienie w uzyskanych wynikach i odpowiadają na pytania zadane w celach badania.

Autorka nie ustrzegła się drobnych i nielicznych błędów literowych oraz kilku nieprecyzyjnych sformułowań. Oczywiście te drobne uwagi charakteru redakcyjnego nie mają większego wpływu na merytoryczny aspekt pracy. Uważam, że praca ma charakter nowatorski, podjęła bardzo aktualny i ważny temat w zakresie nadciśnienia tętniczego. Dodaje istotne nowe elementy do wiedzy z zakresu epidemiologii chorób sercowo-naczyniowych i hypertensjologii. Niewątpliwie praca stanowi wartościowy, oryginalny dorobek Autorki i wskazuje, że magister Paulina Hejduk jest doświadczoną badaczką, posiada umiejętności poprawnego planowania i prowadzenia badań naukowych, obiektywnej oceny uzyskanych wyników oraz właściwego wnioskowania.

Uważam, że przedstawiona praca spełnia w pełni warunki stawiane rozprawom na stopień doktora i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie magister Pauliny Hejduk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczególnego podkreślenia wymaga to, że prezentowane badanie jest pierwszą i jedyną próbą określenia udziału 5 wytypowanych polimorfizmów genu GNG5 kodującego podjednostkę γ5 białka G w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Praca ma charakter pionierski, nowatorski i unikalny. Z tego powodu uważam, iż zasługuje na wyróżnienie.

Grzegorz Piotrowski

dr hab.n.med. Grzegorz Piotrowski
KARDIOLOG
specjalista chorób wewnętrznych
8767171