



**Narodowy
Instytut
Onkologii**

im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Czarniecka
III Oddział Chirurgii Onkologicznej
Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Gliwice, 21.03.2023

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Lek. Katarzyny Zawadzkiej-Starczewskiej

**pt.: „Nowe czynniki ryzyka rozwoju
choroby Gravesa i Basedowa oraz orbitopatii Gravesa,
ze szczególnym uwzględnieniem czynników genetycznych”**

Choroba Gravesa i Basedowa (GD) jest chorobą autoimmunizacyjną będącą najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy w Polsce. Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (TRAb) mogą, poza powinowactwem do tarczycy, wykazywać, między innymi, powinowactwo do tkanek oczodołów stając się przyczyną tzw. orbitopatii Gravesa, będącej najistotniejszą poza tarczycową manifestacją choroby, której objawy i powikłania mogą istotnie wpłynąć na pogorszenie jakości życia chorego. Podobnie, jak większość chorób autoimmunizacyjnych, GD jest wywoływana przez czynniki środowiskowe u osób predysponowanych genetycznie. W aspekcie GD postuluje się związek pewnych antygenów i alleli HLA różniących się w populacji azjatyckiej i kaukaskiej, jako możliwych czynników ryzyka

**Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
– Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach**
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-102 Gliwice

Dyrekcja
Tel.: +48 32 278 96 18
Fax: +48 32 230 78 07

onkologia@io.gliwice.pl
www.io.gliwice.pl

Centrala
Tel.: +48 32 278 88 88
Fax: +48 32 231 35 12

NIP: 5250008057
REGON: 000288366-00028

rozwoju i nawrotu choroby. Uzyskane do tej pory, na niewielkich grupach chorych, wyniki nie są jednoznaczne i powtarzalne. Dotychczas nie stwierdzono, także czy którykolwiek z alleli HLA wpływa na przebieg GD i może być potencjalnie związany z większym ryzykiem rozwoju orbitopatii. Wobec powyższego podjęcie nowoczesnych metodycznie badań nad związkiem obecności konkretnych alleli HLA ze zwiększonym ryzykiem rozwoju GD oraz orbitopatii w populacji kaukaskiej jest ważne i celowe. Podobnie jak istotna poznawczo jest zaproponowana przez Doktorantkę analiza innych niegenetycznych czynników ryzyka wystąpienia orbitopatii Gravesa.

Na rozprawę doktorską składa się cykl trzech tematycznie powiązanych publikacji opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim współczynniku oddziaływania.

Są to:

1. Zawadzka-Starczewska K., Tymoniuk B. Stasiak B., Lewiński A., Stasiak M.
Actual Associations between HLA Haplotype and Graves' Disease Development.
J. Clin. Med 2022; 11,9 2492. IF 4,964; Punktacja MEiN 140.
2. Zawadzka-Starczewska K., Stasiak B., Wojciechowska-Durczyńska K., Lewiński A., Stasiak M. Novel Insight into Non-Genetic Risk Factors of Graves' Orbitopathy
Int J Environ Res Public Health 2022 Dec 16; 19 (24): 16941 IF 4,614; Punktacja MEiN 140.
3. Stasiak M., Zawadzka-Starczewska K., Tymoniuk B. Stasiak B., Lewiński A.
Significance of HLA in the development of Graves' orbitopathy Genes Immun 2023 Jan 13
doi:10.1038/s41435-023-00193-z IF 4,248 ; Punktacja MEiN 100.

W dwóch z nich Doktorantka jest pierwszym, a w ostatniej równorzędnym pierwszym autorem (wraz z Promotorem rozprawy).

Na wykorzystanie wszystkich publikacji w przewodzie doktorskim lek. Katarzyna Zawadzka-Starczewska uzyskała zgodę pozostałych Współautorów, a indywidualny wiodący udział w prowadzonych badaniach naukowych został szczegółowo określony w każdej z zamieszczonych publikacji.

Celem podjętego, złożonego projektu badawczego było znalezienie nowych, genetycznych i niegenetycznych, czynników ryzyka GD i orbitopatii oraz weryfikacja znaczenia czynników już opisywanych. W związku z brakiem publikacji dotyczących znaczenia HLA w rozwoju orbitopatii, najważniejszym celem było udokumentowanie istnienia alleli HLA związanych z ryzykiem jej wystąpienia oraz alleli potencjalnie chroniących przed jej rozwojem, w celu stworzenia podstawy do indywidualnej oceny ryzyka oraz personalizacji profilaktyki i leczenia dlatego też uważam, że tematyka podjętej rozprawy doktorskiej jest nowoczesna, bardzo aktualna, potrzebna i praktyczna.

W przygotowanym bardzo starannie, liczącym 77 stron opracowaniu o układzie typowym, zawierającym: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, omówienie cyklu publikacji (w tym założenia i cele, omówienie osiągnięć badawczych na tle aktualnego stanu wiedzy , podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo), streszczenia w języku polskim i angielskim, opublikowane prace, opinię komisji bioetycznej, oświadczenia współautorów i życiorys, Doktorantka w sposób niezmiernie klarowny przedstawia założenia i cele przeprowadzonych badań, na tle aktualnego stanu wiedzy związanej z podjętym problemem badawczym, posiłkując się aktualnym piśmiennictwem. Uzasadnienie połączenia publikacji w cykl jest spójne i nie budzi moich absolutnie żadnych zastrzeżeń.

Na prowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (108/2018) oraz częściowe finansowanie z grantu Narodowego Centrum Nauki „Miniatura 4” nr 2020/04/X/NZ5/00354. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w projekcie.

W przedstawionym opracowaniu Doktorantka ciekawie omówiła i podsumowała wyniki uzyskane na poszczególnych etapach analizy, które były publikowane w trzech kolejnych pracach cyklu.

W pierwszej z nich zidentyfikowano allele HLA związane z ryzykiem rozwoju GD

Były to: *HLA-B*08:01, -B*39:06, -B*37:01, -C*07:01, -C*14:02, -C*03:02, -C*17:01, -DRB1*03:01, -DRB1*11:01, -DRB1*13:03, -DRB1*01:03, -DRB1*14:01, -DQB1*03:01, DQB1*02:01*. Odnotowano także ochronne znaczenie alleli: *HLA-B*07:02, -C*07:02, -C*03:04, -DRB1*07:01, -DQB1*02:02, -DQB1*03:03* w odniesieniu do GD.

W drugiej pracy udokumentowano, że następujące allele: *HLA-A*01:01*, *-A*32:01*, *-B*37:01*, *-B*39:01*, *-B*42:01*, *-C*08:02*, *C*03:02*, *-DRB1*03:01*, *-DRB1*14:01* i *-DQB1*02:01*. są genetycznymi markerami zwiększonego ryzyka wystąpienia orbitopatii Gravesa są oraz stwierdzono, że obecność alleli: *HLA-C*04:01*, *-C*03:04*, *-C*07:02* i *-DRB1*15:02* może działać protekcyjnie w odniesieniu do rozwoju orbitopatii.

W trzeciej pracy potwierdzono związek orbitopatii z paleniem tytoniu, starszym wiekiem, wyższymi stężeniami TRAb w surowicy oraz z hipercholesterolemią. Wykazano także, że wśród nowych, potencjalnie użytecznych markerów ryzyka orbitopatii, znaczenie mogą mieć: wyższe stężenia kreatyniny w surowicy, wyższy wskaźnik MCV i niższa liczba płytek krwi. Uzyskane wyniki świadczą o całkowitym zrealizowaniu przez Doktorantkę założonych celów projektu i upoważniają do sformułowania podsumowującego wniosku:

„Identyfikacja grup alleli HLA związanych ze zwiększonym ryzykiem GD i orbitopatii i chroniących przed tymi chorobami, stanowi ważny krok w rozwoju medycyny spersonalizowanej opartej na ocenie podatności genetycznej. Całość badań zawartych w omawianym projekcie dostarcza szeroki panel czynników ryzyka, które mogą stanowić wiarygodne narzędzie do indywidualnej oceny ryzyka orbitopatii, co może istotnie poprawić profilaktykę i leczenie GD i orbitopatii, poprzez precyzyjne ich dostosowanie do zindywidualizowanego wyniku oceny ryzyka dla danego pacjenta”.

PODSUMOWANIE:

Całą pracę oceniam niezmiernie wysoko i bardzo pozytywnie.

Autorka przeprowadziła bardzo dobrej jakości, precyzyjnie zaplanowane, nowoczesne badania naukowe opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania.


Podkreślić należy, że w tak istotnym klinicznie temacie, analizę przeprowadzono na największej, do chwili publikacji wyników badań, grupie kaukaskiej. W badaniach molekularnych posłużono się nowoczesnymi metodami – sekwencjonowaniem nowej generacji (NGS), ponadto cała metodyka badań i metody analizy danych są najwyższej jakości.

Rozprawa spełnia wszystkie zakładane warunki ustawowe, w mojej opinii znacząco je przekraczając.

Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, potwierdza dużą ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki oraz umiejętności prowadzenia pracy naukowej, w tym umiejętność pozyskiwania środków na finansowanie badań. Temat podjętych badań naukowych wiąże się z zainteresowaniami zawodowymi Doktorantki - od 2021 r. specjalistki z zakresu endokrynologii, która studia medyczne ukończyła z wynikiem bardzo dobrym w 2014 r. uzyskując corocznie, poczynając od drugiego roku, stypendium za wyniki w nauce.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa całkowicie spełnia wymogi ustawowe stawiane pracom doktorskim i warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i dlatego mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o dopuszczenie lek. Katarzyny Zawadzkiej-Starczewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, jednocześnie z uwagi nowatorski charakter badań, uzyskane oryginalne, dotychczas przez nikogo nie publikowane wyniki mogące znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej i przyczynić się do personalizacji profilaktyki leczenia w chorobie Gravesa i Basedowa, a także na wysoką jakość publikacji w cyklu składam wnioszek **o wyróżnienie pracy.**

Z wyrazami szacunku,


7350077 Prof. dr hab. n. med.
Agnieszka Czarniecka
specjalista chirurgii
ogólnej i onkologicznej
endokrynolog

