Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2016 -08- 19
podpis ..... l.dz. 1827

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Alicji Kozera-Kępniak

pt.: „Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów PXR (Pregnane X receptor) a padaczka lekooporna".

Przedstawiona do recenzji Rozprawa została przygotowana pod opieką naukową prof. dr hab. n. med. Andrzeja Klimka w ramach grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za zgodą Komisji Bioetycznej UM w Łodzi.

Padaczka stanowi istotny problem zdrowotny społeczeństw dotykając osoby z różnych grup wiekowych i socjalnych.

Etiopatogeneza padaczki jest wieloczynnikowa. Badania ostatnich dziesięcioleci określiły rolę czynników genetycznych i środowiskowych istotnych dla wystąpienia różnego typu napadów i zespołów padaczkowych u dzieci i dorosłych.

Czynniki genetyczne wpływają również na skuteczność leczenia poprzez wpływ na absorpcję leku, jego transport, wiązania receptorowe i tolerancję.

Mimo postępu wiedzy medycznej, metod diagnostycznych oraz farmakoterapii przy zachowaniu „compliance" u 30% chorych nie uzyskujemy satysfakcjonującego efektu terapii. W tej sytuacji klinicznej rozpoznajemy padaczkę lekooporną z wszystkimi konsekwencjami jakie niesie z sobą tj.: pogorszenie funkcji intelektualnych, narażenie na powtarzalne urazy, wystąpienie depresji i izolację społeczną.

Rozwój farmakogenetyki jest jedną z ważniejszych dróg dla zmniejszenia lekooporności również w padaczce. W tym aspekcie tematyka pracy dotycząca aktualnie niewyjaśnionych jednoznacznie postaw genetycznych rozwoju lekooporności w padaczce stanowi oryginalny, ważny poznawczo i perspektywicznie przydatny w codziennej praktyce klinicznej problem, który może się przełożyć na postęp efektywności leczenia.

Ocena formalna

Rozprawa na typowy układ obejmuje 101 stron maszynopisu komputerowego, 23 tabele, 2 rysunki, 1 wykres, oraz 152 właściwie dobranych, aktualnych pozycji piśmiennictwa. Zawiera dobrze zredagowane streszczenia w języku polskim i angielskim oraz indeks skrótów.

We wstępie Doktorantka w sposób zwięzły przedstawiła dotychczasowe dane literaturowe dotyczące patogenezy padaczki i aspektów genetycznych wpływających na skuteczność jej leczenia.

W rozdziale II wstępu dotychczasowe literaturowe dane nt.: PXR receptora, jego znaczenie w metabolizmie leków i potencjalne znaczenie w rozwoju lekooporności w padaczce.

Uwagi

Doktorantka wykazała szeroką wiedzę i dużą swobodę w przedstawieniu trudnych i często zawiłych podstaw lekooporności posługując się aktualnymi pozycjami z literatury światowej. Praca napisana jest poprawnym językiem, a włączenie w tekst tabel ułatwia śledzenie wyników.

Nieliczne błędy literowe wymagają korekty przed opublikowaniem pracy.

Ocena merytoryczna

Cel pracy został sprecyzowany w odniesieniu do wcześniej przytoczonych danych literaturowych i niespójnych wyników nielicznych dotychczas przeprowadzonych badań głównie w obrębie populacji azjatyckiej, nad znaczeniem receptora PXR w rozwoju lekooporności w padaczce.

Dla zrealizowania celu pracy Doktorantka zakwalifikowała 78 chorych hospitalizowanych w Klinice Neurologii i Udarów Mózgu UM w Łodzi z rozpoznaną zgodnie z kryteriami ILAE z 2010 roku padaczką lekooporną.

Osoby chorowały średnio 25,6 lat w grupie przeważały napady uogólnione, u większości częściej niż 5 razy w miesiącu mimo zażywania co najmniej 2 leków.

Doktoranta zastosowała również dobrze sprecyzowane kryteria wyłączenia, wykluczając w ten sposób padaczkę objawową lub rzekoma lekooporność w badanej grupie chorych.

Grupę kontrolną stanowiły 122 zdrowe osoby o zbliżonych cechach demograficznych.

Badania genetyczne identyfikujące polimorfizm h PXR przeprowadzono w Centralnym Laboratorium Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przy pomocy metody Tag Man na materiale wyizolowanym z 200 ml krwi obwodowej. Genotyp oznaczono automatycznie i weryfikowano wizualne za pomocą Sequence Detection System Software 2.3.

Analiza statystyczna była przeprowadzona przy użyciu właściwych metod poprzedzona oceną zgodności rozkładu genotypów w badanych grupach.

Wyniki badania Doktorantka przedstawiła na 20 stronach w 4 podrozdziałach.

Odnotowała zgodny z prawem Hardy'ego-Weinberga rozkład genotypów w zakresie obu polimorfizmów w grupie chorych na padaczkę i grupie kontrolnej osób zdrowych.

W grupie chorych z padaczka lekooporną rozkład genotypowy różnił się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie polimorfizmu 66034T/C tj.: istotnie częściej u chorych stwierdzono genotyp CC. Natomiast typ napadów, częstość występowania i liczba stosowanych leków nie wiązała się istotnie z badanym genotypem.

Badane grupy chorych i zdrowych nie różniły się w zakresie polimorfizmu 69789A/G h PXR. Natomiast analizując kombinację genotypów i częstość napadów padaczkowych odnotowano dla genotypu CC/AA znamiennie wyższą częstość napadów.

W rozdziale dyskusja Doktorantka umiejętnie i krytycznie zinterpretowała uzyskane wyniki z danymi literaturowymi podkreślając wagę badań genetycznych w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie i ewentualny rozwój padaczki lekoopornej.
Przeprowadzą analizę kończą prawidłowo sformułowane wnioski.

Wniosek końcowy

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, iż rozprawa doktorska nt.: „Wybrane polimorfizmy pojedynczych nukleotydów PXR (Pregnane X receptor) a padaczka lekooporna" jest oryginalnym dorobkiem naukowym i spełnia warunki określone a art. 13 ust. 1 z dnia 13.03. 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Mam przyjemność przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego UM w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Alicji Kozera-Kępniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie w uznaniu wagi podjętego problemu i sposobu jego rozwiązania zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału o wyróżnienie tej dysertacji doktorskiej.

Zabrze, dnia 09. 08. 2016r.

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Pierzchała

Prof. dr hab.
KRYSTYNA PIERZCHAŁA
SPECJALISTA NEUROLOG