

O P I N I A

wydana dysertacji lek. med. MATEUSZA ADAMSKIEGO
Wybrane aspekty genetyki udaru mózgu, przedstawionej
 jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Rozprawa doktorska dr-a Mateusza Adamskiego, składająca się z cyklu trzech prac oryginalnych i jednej rozprawy poglądowej, omawia niezwykle, z etiologicznego, nozologicznego, i klinicznego a w konsekwencjach także potencjalnie terapeutycznego - punktu widzenia, istotne zagadnienia podatności genetycznej na zróżnicowane klinicznie formy udaru mózgu. Zasadniczym celem badań stanowiących podstawę przedstawionej pracy była analiza znaczenia wybranych polimorfizmów trzech genów kandydatów - potencjalnych czynników populacyjnego ryzyka udaru mózgu.

Jak wspomniano, dysertacja grupuje prace oryginalne:

- Adamski M G, Turaj W, Słowik A, Włoch-Kopeć D, Wołkow P, Szczudlik A: *A-G-4G haplotype of PAI-1 gene polymorphisms -844 G/A, HindIII G/C, and -675 4G/5G is associated with increased risk of ischemic stroke caused by small vessel disease*. Acta Neurol. Scandinav. 2009, 120, 94,
- Adamski M G, Borratynska A, Krupa M, Włoch-Kopeć D, Turaj W, Wołkow P, Wnuk M, Urbanik A, Moskała M, Szczudlik A, Słowik A: *A1/A2 polymorphism of GpIIIa gene and a risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Biochem. biophys. res. commun. 2009, 383, 228,
- Adamski M G, Golenia A, Turaj W, Baird A E, Moskała M, Dziedzic T, Szczudlik A, Słowik A, Pera J: *The AGTR1 gene A1166C polymorphism as a risk factor and outcome predictor of primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhages*. Neurol. Neurochir. Pol. 2014, 48, 242,

oraz jedną pracę poglądową, będącą rozdziałem całościowej, książkowej publikacji:

- Adamski M G, Baird A E: *Genetics of stroke*. W: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics: 2013. Ed.: David L. Rimoin, Reed E. Pyeritz, Bruce Korf. San Diego, Elsevier Science, 2013.

Rozprawa dr-a Adamskiego, oprócz wymienionych wyżej opublikowanych prac zawiera polskie i angielskie streszczenia a także wstęp, w którym autor przedstawia sytuację epidemiologiczną udaru mózgu w świecie, patologiczne i patofizjologiczne typy udaru; nakreśla również pokrótce rolę czynników genetycznych w rozwoju zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Kolejną częścią pracy są ujęte w czterech punktach cele badawcze, o których pisałem powyżej.

W zakresie pierwszej z oryginalnych publikacji (*A-G-4G haplotype of PAI-1 gene polymorphisms -844 G/A, HindIII G/C, and -675 4G/5G is ...*) autor w grupie około 400 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu dokonanym w przebiegu choroby dużych naczyń, choroby małych naczyń oraz zatorowości sercopochodnej badał czy obecność 3 polimorfizmów genu *PAI-1* kodującego inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 wpływa na ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu o wymienionej - różnej - etiologii. W wyniku przeprowadzonych prac wykazano, że haplotyp A-G-4G genu *PAI-1* występował istotnie częściej u chorych z udarem mózgu dokonanym w przebiegu choroby małych naczyń, co stwarza podstawy związku pomiędzy obecnością wymienionego haplotypu a zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu o danej etiologii.

W drugiej z prac oryginalnych (*A1/A2 polymorphism of GpIIIa gene and ...*) w badaniach prowadzonych u około 290 chorych z krwotokiem

podpajęczynówkowym spowodowanym pęknięciem tętniaka badano potencjalny związek związku pomiędzy polimorfizmem A1/A2 genu *GpIIIA* a ryzykiem wystąpienia krwotoku. Nie wykazano, aby polimorfizm *GpIIIA* A1/A2, był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego; były nim natomiast płeć żeńska, nikotynizm i nadciśnienie tętnicze.

W trzeciej oryginalnej pracy (*The AGTR1 gene A1166C polymorphism as a risk factor and ...*) zaprezentowano wyniki badań nad polimorfizmem A1166C genu receptora angiotensyny II typu 1 (*AGTR1*) prowadzonych u ponad 260 pacjentów z pierwotnym krwotokiem śródmózgowym i niemal 400 z krwotokiem podpajęczynówkowym, spowodowanym pęknięciem tętniaka.

W rezultacie przeprowadzonych oznaczeń nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli genu *AGTR1* w wymienionych podtypach udaru krwotocznego. Natomiast w grupie pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka genotyp AA był związany z bardziej korzystnym rokowaniem, oznaczanym klinimetrycznie w Glasgow Outcome Scale.

Praca pogładowa (*Genetics of stroke*), stanowiąca rodzaj teoretycznego uzasadnienia prowadzonych badań, prezentuje uaktualnione poglądy na genetyczne podłoże udaru mózgu. Na wstępie autorzy przedstawili dane epidemiologiczne dotyczące udaru mózgu i oraz systemy klasyfikacji i typy udaru. Omówiono wyniki badań nad bliźniakami oraz nad rodzinami z udarem. W dalszej części pracy przedstawiono wszystkie znane - do czasu opracowywania rozdziału - choroby jednogenowe, w przebiegu których może wystąpić udar mózgu, m.in. dziedziczne - dominującą i recesywną - arteriopatie z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią, tj. CADASIL i CARASIL.

Na uwagę zasługuje perfekcyjne opracowane zagadnienia, niezwykle wnikliwe ujęcie zagadnienia, staranność w doborze materiału faktograficznego i bibliograficznie szerokie ujęcie zagadnienia.

W ostatniej części pracy zamieszczone są oświadczenia współautorów prac oryginalnych i pracy pogładowej podkreślających oryginalny i kierujący wkład d-ra Adamskiego w powstanie przedstawionego cyklu prac, co uwiarygadnia samodzielność doktoranta w zakresie przeprowadzonych badań.

Przytoczony cykl publikacji obejmuje istotne, z punktu widzenia etiologii zróżnicowanych typów udaru mózgu zagadnienia, prace opublikowano w czasopiśmie o względnie istotnym wskaźniku wpływu a samodzielność badawcza pierwszego autora prac, tj. d-ra Adamskiego, nie budzi wątpliwości. Nie znajduję istotnych niedociągnięć w przeprowadzonych badaniach, tak merytorycznych, jak formalnych.

W podsumowaniu: uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja dr Mateusza Adamskiego spełnia warunki rozprawy doktorskiej i może być w obecnym kształcie dopuszczona do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim. Ze względu na jej nowatorskość nie tylko na gruncie polskiego piśmiennictwa a także ze względu na niezwykłą kulturę i rzetelność metodologiczną pracy wnioskowałbym o jej wyróżnienie przez Radę Wydziału.

Łączę wyrazy szacunku,

Prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

Poznań, 2014 10 13
