

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych na podstawie cyklu publikacji lek. Aleksandra Kusia pt.: „Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów”.

Na nadczynność tarczycy cierpi około 3% populacji. W 75% jej przyczyną jest choroba Gravesa (GD, Graves disease). Co roku odnotowuje się 30 nowych przypadków wystąpienia tej choroby spośród 100 000 osób. Przyczyną choroby Gravesa jest - wytworzenie na podłożu autoimmunizacyjnym - przeciwciał przeciwko tarczycowemu receptorowi dla tyreotropiny. Uważa się, że do rozwoju choroby predysponują przede wszystkim czynniki genetyczne. Zidentyfikowane do tej pory warianty genetyczne tłumaczą jedynie około 10% predyspozycji genetycznych powstania GD. Nie znane są także czynniki genetyczne warunkujące określony przebieg choroby. Z tego względu, dużym uznaniem należy obdarzyć podjęcie przez lek. Aleksandra Kusia trudu badawczego mającego na celu poszukiwanie wariantów genetycznych predysponujących do rozwoju GD oraz jej klinicznych wariantów. Należy zwrócić szczególną uwagę w tym miejscu, na umiejętność doktoranta nawiązania i skoordynowania ścisłej współpracy czterech wybitnych polskich ośrodków akademickich. Pozwoliło to na zgromadzenie ogromnej bazy danych pochodzących od imponującej liczby 1200 chorych z GD i podobnej liczby osób z grupy kontrolnej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma postać cyklu trzech spójnych tematycznie oryginalnych publikacji, w których lek. Aleksander Kuś jest pierwszym autorem. Przedstawione w rozprawie prace zostały opublikowane w renomowanych angielskojęzycznych czasopismach. Całkowity IF cyklu tych prac wynosi 9,506 (80 pkt. MNiSW).

Przeprowadzenie przez doktoranta wieloczynnikowej analizy wykazało związek:

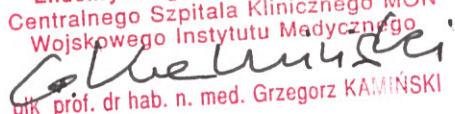
1. Polimorfizmów genów *HCP5* (rs3094228), *MAGI3* (rs1230666) oraz *ATXN2/SH2B3* (rs653178) z predyspozycją do powstania choroby Gravesa.
2. Polimorfizmu genu *TPO* (rs11675434) z występowaniem orbitopatii, szczególnie u mężczyzn, którzy zachorowali po 45 roku życia.

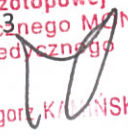
A także:

3. Istotne podobieństwo czynników genetycznych predysponujących do rozwoju choroby zarówno w okresie dziecięco – młodzieńczym, jak i w okresie dorosłości.
4. Ujemną korelację wieku, w którym wystąpiła choroba z liczbą alleli ryzyka GD w obrębie polimorfizmu genu *HCP5* (rs3094228).
5. Określenie czynników genetycznych predysponujących do GD w polskiej populacji jako polimorfizm genów: *CTLA4*, *TNF*, *TSHR*, *MAGI3*, *PTPN22*, *HCP5*, *SH2B3*, *ATXN2*, *RNASET2* i *HLA-DOB*.

Użycie odpowiednich metod i algorytmów postępowania, właściwie dobrane przez autora testy statystyczne gwarantują rzetelną i obiektywną ocenę wyników przeprowadzonych badań oraz wyciągnięcie poprawnych wniosków. Prezentowane przez Doktoranta wyniki odpowiadają założonym celom. Dyskusja nad wynikami jest wnikliwa i wyczerpująca, zestawienie z piśmiennictwem jest prawidłowe i świadczy o doskonałym teoretycznym przygotowaniu Autora oraz posiadaniu przez niego dużego doświadczenia badawczego i umiejętności krytycznej oceny. Wyciągnięte wnioski są prawidłowe, odpowiadają celom i znajdują pełne uzasadnienie w wynikach pracy. Dobór i opracowanie piśmiennictwa jest bardzo staranne i dokładne, a powiązanie z tekstem prawidłowe. Całość pracy świadczy o dużym wkładzie wniesionym przez Autora w rozwiązanie zagadnienia naukowego, jak też o tym, że potrafi on postawić trudne pytania badawcze i konsekwentnie przeprowadzić badania w celu kompleksowego ich wyjaśnienia. Dobór tematu jest trafny i bardzo aktualny. Całość obrazu przeprowadzonej pracy badawczej potwierdza moje spostrzeżenie, że lek. Aleksander Kuś jest świetnie zorientowany w tematyce poruszanej w pracach. Z prawdziwą przyjemnością stwierdzam, że nie znalazłem w ocenianym cyklu prac żadnych niedociągnięć. Nie mam zatem uwag krytycznych.

Bardzo dobrze oceniając przedstawiony mi cykl prac na stopień doktora nauk medycznych lek. Aleksandra Kusia: pt.: „Związek wybranych czynników genetycznych i środowiskowych z rozwojem choroby Gravesa i Basedowa i jej fenotypów”, uważam, że odpowiada on wymogom stawianym do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. W związku z tym, mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Naukową Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Kandydata do publicznej dyskusji nad rozprawą. Biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową ocenianej rozprawy doktorskiej - w której wyjaśniono rolę nowych czynników genetycznych w rozwoju choroby Gravesa - wnioskuję o wyróżnienie tej pracy.

Profesor zwyczajny - Kierownik Kliniki
Endokrynologii i Terapii Izotopowej
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego

plk prof. dr hab. n. med. Grzegorz KAMIŃSKI

Profesor zwyczajny - Kierownik Kliniki
Endokrynologii i Terapii Izotopowej
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego

plk prof. dr hab. n. med. Grzegorz KAMIŃSKI