Dr hab.med Beata Kręcisz, prof. UJK
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Dyrektor
Instytutu Nauk Medycznych
Kierownik Kliniki Dermatologii

Kielce 31.08.2021r.

RECENZJA
Pracy doktorskiej lekarz Adriany Łukasik

pt. Wpływ wybranych wariantów genetycznych na patogenezę łysienia androgenowego u kobiet

Promtor: prof. dr hab.med. Anna Wojas-Pelc

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska porusza istotny klinicznie problem dotyczący łysienia androgenowego u kobiet jako jednej z najczęstszych przyczyn nadmiernej utraty włosów. Zjawisko to nasila się z wiekiem. Częstość występowania łysienia androgenowego u kobiet do 30 roku życia wynosi od 3-6% populacji natomiast wzrasta do 30-40% po 50 roku życia. Widoczne przerzedzenie włosów jest źródłem frustracji wielu kobiet i znacząco wpływa na obniżenie jakości życia a dostępne metody terapeutyczne mają ograniczoną skuteczność. W związku z tym ciągle trwają badania nad lepszym zrozumieniem etiopatogenezy choroby co w przyszłości może zaowocować skuteczniejszą terapią.

Tak więc podjęcie tematu badawczego, celem którego jest ustalenie podłoża genetycznego oraz związku pomiędzy obecnością wybranych polimorfizmów

genowych w zakresie genu CYP19A1 oraz ESR2 w łysieniu androgenowym kobiet jest w pełni uzasadnione.

Struktura rozprawy doktorskiej

Recenzowaną dysertację doktorską stanowi cykl składający się z 3 spójnych tematycznie prac, które zostały opublikowane bądź zaakceptowane do publikacji w recenzowanych, anglojęzycznych czasopismach.

1. The role of family history and its influence on the onset time in female pattern hair loss. Adriana Łukasik, Karolina Kozicka, Agata Kłosowicz, Andrzej Jaworek, Anna Wojas-Pelc. Postępy Dermatologii i Alergologii/Advances in Dermatology and Allergology. 2020
2. The role of CYP19A1 and ESR2 gene polymorphisms in female androgenetic alopecia in the Polish population. Adriana Łukasik, Karolina Kozicka, Aleksandra Pisarek, Anna Wojas-Pelc Postępy Dermatologii i Alergologii/Advances in Dermatology and Allergology. 2021.
3. Methods of treatment patients with androgenetic alopecia based on reference of Clinic of Dermatology in Cracow. Karolina Kozicka, Adriana Łukasik, Maciej Pastuszczak, Anna Wojas-Pelc Polski Merkuriusz Lekarski. 2019. 46(272):80-83.

W dysertacji Doktorantka przyjęła następujące cele badawcze:

I. Ustalenie czy wypadanie androgenowe włosów u kobiet w populacji polskiej może mieć podłoże genetyczne oraz czy dodatni wywiad rodzinny wpływa na wcześniejszy czas pojawienia się objawów.

II. Ustalenie potencjalnego związku pomiędzy obecnością wybranych polimorfizmów genowych w zakresie genu CYP19A1 oraz ESR2 a rozwojem łysienia androgenowego w populacji polskiej w odniesieniu do wyników dotychczasowych przeprowadzonych badań w innych populacjach

III. Wieloczynnikowa analiza danych pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii w Krakowie w latach 2015-2018 z powodu łysienia androgenowego pod względem płci, wieku i obecności zaburzeń endokrynologicznych.

Wymienione cele pod względem formalnym oraz merytorycznym nie budzą zastrzeżeń i odpowiadają tytułowi pracy.

Materiał badawczy oraz zastosowana metodyka badań

Do badań włączono pacjentki leczone z powodu łysienia androgenowego w Poradni i Klinice Dermatologii UJ w Krakowie w latach 2017-2019. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki leczone z powodu innych schorzeń dermatologicznych nieobejmujących w swoim przebiegu chorób skóry głowy owłosionej. Oceny epidemiologicznej dokonano na podstawie analizy dokumentacji pacjentów leczonych z powodu łysienia androgenowego w latach 2015-2018.

Badania trichoskopowe, które aktualnie są złotym standardem w diagnostyce chorób skóry głowy wykonane zostały z zastosowaniem dermatoskopów ręcznych Heine Delta 20/ Delta 20 Plus lub Delta 20 T (Heine Optotechnik). Do badania wideodermoskopowego wykorzystano wideodermatoskop Fotofinder (TeachScreen GmbH, Bad Birnbach, Germany). Obrazy oceniane były niezależnie przez 2 specjalistów dermatologii. Rozpoznanie łysienia androgenowego było stawiane na podstawie spełnienia typowych cech trichoskopowych, które zostały przez Doktorantkę szczegółowo opisane w odniesieniu do dermatoskopii ręcznej i wideodermatoskopii. W przypadkach wątpliwych u części pacjentek sztancą śr. 4mm pobierano wycinek ze skóry skalpu w okolicy czołowej w celu wykluczenia łysienia bliznowaciejącego.

W pierwszym badaniu wśród 111 niespokrewnionych kobiet, u których rozpoznano łysienie androgenowe i u 129 pacjentek z grupy kontrolnej zebrano szczegółowy wywiad rodzinny uwzględniający obecność łysienia u członków najbliższej rodziny (potomstwo, rodzeństwo, rodzice, dziadkowie) oraz szczegółowy wywiad dotyczący początku objawów. Następnie dokonano analizy uzyskanych danych i porównania obu grup w tym zakresie.

W drugim badaniu u 117 kobiet z rozpoznanym łysieniem androgenowym i u 128 zdrowych kobiet pobierano krew obwodową do badań molekularnych na antykoagulant EDTA. Analizie poddano wybrane 24 polimorfizmy w genie dla receptora ESR2 oraz CYP19A. DNA izolowano z białych komórek krwi metodą Chomczyński i Sacchi (DNAzol, Gibco). Wyizolowane DNA było amplifikowane i poddawane genotypowaniu przy użyciu metody real-time PCR (real-time polymerase chain reaction) na płytkach 96-dołkowych w aparacie 7900 HT Real- Time PCR System (Applied Biosystems).

W trzecim badaniu poddano analizie dane z dokumentacji medycznej 104 pacjentów leczonych z powodu łysienia androgenowego. Brano pod uwagę strukturę demograficzną i

zastosowane leczenie w badanej populacji. W kolejnym etapie uzyskane dane podzielono w zależności od wieku w którym pojawiły się pierwsze objawy łysienia androgenowego w grupie kobiet (powyżej i poniżej 45 lat).

W mojej ocenie kryteria włączenia do grupy badanej i kontrolnej zostały jednoznacznie określone. Metodyka przedstawionych badań jest poprawna. Pewne drobne wątpliwości może stanowić określenie „zdrowe kobiety" dla grupy kontrolnej, którego użyto w drugim badaniu. Pojęcie zdrowia jest bardzo szerokie i może zręczniej byłoby użyć innej terminologii. Na przykład – grupę kontrolną stanowiły kobiety, u których wykluczono zmiany chorobowe w obrębie skóry owłosionej głowy.

Podsumowując grupy badane, metodyka badań oraz przyjęte metody analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń.

Najważniejsze wyniki

W pierwszej pracy u pacjentek z łysieniem androgenowym dodatni wywiad rodzinny dotyczył 69 badanych (62,2%) w tym u 32 pacjentek (28,8%) wywiad był dodatni u więcej niż jednej osoby z rodziny, podczas gdy w grupie kontrolnej obecności objawów łysienia androgenowego dotyczyła tylko 4 pacjentek (3,1%) ($p<0.001$). Szczególnie interesujące jest wykazanie znaczenia dodatniego wywiadu rodzinnego ze strony matki. Ponadto u 20 pacjentek (18%) łysienie było obecne u dziadków z przewagą babci od strony matki, podczas gdy w grupie kontrolnej wywiad w tym kierunku był ujemny. W grupie pacjentek u których objawy wystąpiły do 40 r.ż trzykrotnie częściej występował dodatni wywiad w kierunku łysienia u dziadków.

W drugiej pracy nie potwierdzono związku pomiędzy obecnością wybranych polimorfizmów genowych w zakresie genu CYP19A oraz ESR2 a rozwojem łysienia androgenowego w populacji polskiej.

W trzeciej pracy zdecydowaną większość pacjentów biorących udział w badaniu stanowiły kobiety (87,5%), które były starsze od mężczyzn (48,3 vs. 25,8 lat; $p<0.0001$). W analizowanej grupie wykazano, że niedoczynność tarczycy była obserwowana u 10,6% pacjentów.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała następujące wnioski

1. Wyniki wielu prac wskazują na częstsze występowanie FPHL w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w linii męskiej jednak zgodnie z wynikami naszych badań u kobiet większe znaczenie dla rozwoju choroby może mieć dodatni wywiad ze strony matki. Także występowanie łysienia u więcej niż jednego członka rodziny oraz u dziadków może wskazywać na większe ryzyko zachorowania.
2. Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania polimorfizmów w obrębie genów CYP19A1 oraz ESR2 w naszym badaniu pomiędzy grupą kobiet z FPHL a grupą kontrolną w populacji polskiej wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań obejmujących nowe grupy genów, które mogą odgrywać rolę w rozwoju FPHL. Duże znaczenie dla uzyskiwanych wyników mogą mieć także różnice etniczne oraz wielkość badanej grupy.
3. Kobiety o wiele częściej niż mężczyźni szukają specjalistycznej opieki i leczenia, implikuje to konieczność prowadzenia dalszych badań w zakresie łysienia androgenowego w grupie kobiet.

Przedstawione wnioski są osadzone w uzyskanych wynikach badań i korespondują z przyjętymi celami pracy. W mojej ocenie wniosek 3 powinien być poszerzony o cenną obserwację dotyczącą zaburzeń funkcjonowania tarczycy w tej grupie badanych, tym bardziej ,że ocena zaburzeń endokrynologicznych była jednym z przyjętych celów badania. Jednocześnie Autorzy w 3 publikacji uwzględniają we wnioskach końcowych to spostrzeżenie.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Adriany Łukasik na stopień doktora nauk medycznych zatytułowana „ Wpływ wybranych wariantów genetycznych na patogenezę łysienia androgenowego u kobiet" jest cennym uzupełnieniem naukowym dotychczasowej wiedzy w tym zakresie. Uzyskane wyniki badań mogą stanowić podstawę do dalszych prac naukowych w celu poszukiwania uwarunkowań genetycznych łysienia androgenowego u kobiet w

populacji polskiej. Wskazane drobne uchybienia nie wpływają na pozytywną ogólną ocenę pracy.

Uwzględniając powyższe stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia kryteria stawiane dla uzyskania stopnia doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne zgodnie z zapisami art. 219 ust. 1 pkt 2 oraz ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2020r. poz 85 z późn. zm). A zatem uwzględniając pozytywną ocenę pracy mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie lek. Adriany Łukasik do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Kręcisz
specjalista dermatolog - wenerolog
1508742