Płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński Warszawa, dnia 15.01.2023 r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych na podstawie cyklu publikacji lek. Anny Kurzyńskiej pt.: „Wykorzystanie badań genetycznych w wybranych rzadkich chorobach endokrynologicznych".

Badania genetyczne odgrywają ogromną rolę w rozpoznawaniu, przewidywaniu przebiegu, a także wyborze celowanej terapii coraz większej liczby chorób. Założeniem recenzowanej rozprawy doktorskiej było zbadania znaczenia badań molekularnych w wybranych trzech rzadkich chorobach endokrynologicznych:

1. W klasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy (WPN).
   Do przeprowadzenia badań w tym zakresie skłoniły autorkę:
   - duża rozbieżność wyników dotychczasowych prac, które wskazywały, że korelacja pomiędzy genotypem a fenotypem w przebiegu WPN wynosi od 50 do 100% przypadków,
   - zróżnicowanie etniczne poszczególnych genotypów *CYP21A2,*
   - brak wyników badań charakteryzujących genotypy WPN oraz określających korelację genotyp-fenotyp w grupie polskich pacjentów.
2. W nowotworach neuroendokrynnych (NEN).
   Poznanie istoty zmian genetycznych w tej grupie nowotworów daje nadzieję na zwiększenie czułości i swoistości testów diagnostycznych, wdrożenie spersonlizowanej terapii oraz przewidywania odpowiedzi na zastosowane leczenie.
3. W opisie i analizie przypadku klinicznym chorej na rozsianego przyzwojaka, doktorantka postanowiła znaleźć podłoże molekularnego nowotworu oraz ewentualne zmiany genetyczne mogące mieć wartość predykcyjną u krewnych pacjentki.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma postać cyklu trzech spójnych tematycznie prac: dwóch oryginalnych i jednej opisującej trudny przypadek kliniczny chorej na rozsiany *paraganglioma*. Lek. Anna Kurzyńska jest pierwszą autorką wymienionych publikacji. Przedstawione w rozprawie prace zostały opublikowane w renomowanych angielskojęzycznych czasopismach. Całkowity IF cyklu tych prac wynosi 9.952 (280 pkt. MNiSW).

Cele szczegółowe pracy to:

1. Określenie korelacji pomiędzy genotypem a fenotypem u chorych na klasyczną postać wrodzonego przerostu nadnerczy, wywołaną niedoborem 21-hydroksylazy w populacji pacjentów klinicznego ośrodka endokrynologicznego w Polsce południowej.
2. Ocenę wpływu wybranych wariantów genetycznych pojedynczych nukleotydów na ryzyko zachorowania oraz przebieg kliniczny guzów neuroendokrynnych.
3. Powiązanie nietypowego przebiegu klinicznego agresywnego, dziedzicznego paraganglioma z patogennym wariantem w genie *SDHD.*

W pierwszym badaniu znaleziono u chorych na WPN zmiany molekularne w genie *CYP21A2* w 100% analizowanych alleli. Najczęstszym wykrytym wariantem był I2G (c.293-13A/C>G) stwierdzony w 38,63% wszystkich przebadanych alleli. Duże delecje dotyczyły 32,95% alleli, a wariant I172N (p.Ile173Asn) 12,5%. Badanie wykazało dobrą korelację pomiędzy genotypem a oczekiwanym fenotypem w grupach z zerową aktywnością 21-hydroksylazy (*null*) i grupie z aktywnością wynoszącą 0–1% (A). PPV wyniosła odpowiednio 100% i 90,5%. Korelacja była znacznie mniejsza (66,7%) w grupie z aktywnością 1–2% (grupa B). U dziewięciu pacjentów stwierdzono niezgodność genotyp-fenotyp. W badanej grupie zidentyfikowano jeden nowy patogenny wariant *CYP21A2* c.[878G>T] (p.Gly293Val), dotychczas nieopisywany w literaturze. Przeprowadzone badania pozwoliły na scharakteryzowanie genotypów klasycznej postaci WPN pacjentów z obszaru Polski południowej.

W pracy tej doktorantka udowodniła istnienie dużej korelacji genotyp-fenotyp w grupach z zerową aktywnością 21-hydroksylazy oraz z aktywnością wynoszącą 0 – 1%a także znalazła i scharakteryzowała nowy patogenny wariant genu *CYP21A2.*

W drugim badaniu - lek. Anna Kurzyńska - udowodniła większą częstość występowania homozygot TT wariantu rs3731198 w grupie kontrolnej. Natomiast u chorych na NEN znalazła większą częstość występowania homozygot GG wariantu rs1800872 oraz stwierdziła istotną statystycznie korelację pomiędzy wariantem rs3731198 a przerzutami do węzłów chłonnych. Wykazała ponadto, że homozygoty GG wariantu rs1800872 występują częściej u chorych na NEN, a homozygoty TT wariantu rs3731198 - który może być związany z ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych - są w tej grupie rzadsze.

W trzeciej pracy doktorantka scharakteryzowała patogenne warianty genu *SDHD* na podstawie przypadku klinicznego chorej na rozsiany agresywny *paraganglioma*:

- w obrębie jednego allelu wykryła wariant w postaci rozległej delecji genu (eksonów 1–3),
- na drugim allelu zidentyfikowała rzadki wariant, c.34G>A (p.Gly12Ser).

Użycie odpowiednich metod i algorytmów postępowania, właściwie dobrane przez autorkę testy statystyczne gwarantują rzetelną i obiektywna ocenę wyników przeprowadzonych badań oraz wyciagnięcie poprawnych wniosków. Prezentowane przez doktorantkę wyniki odpowiadają założonym celom. Dyskusja nad wynikami jest wnikliwa i wyczerpująca, zestawienie z piśmiennictwem jest prawidłowe i świadczy o doskonałym teoretycznym przygotowaniu autorki oraz posiadaniu przez nią dużego doświadczenia badawczego i umiejętności krytycznej oceny. Wyciągnięte wnioski są prawidłowe. Całość pracy świadczy o dużym oryginalnym wkładzie wniesionym przez autorkę w rozwiązanie zagadnienia naukowego, jak też o tym, że potrafi ona postawić trudne pytania badawcze i konsekwentnie przeprowadzić badania w celu kompleksowego ich wyjaśnienia. Dobór tematu dysertacji jest trafny i bardzo aktualny. Całość obrazu przeprowadzonej pracy badawczej świadczy o dużej wiedzy lek. Anny Kurzyńskiej o tematyce poruszanej w pracach. Z prawdziwą przyjemnością stwierdzam, że nie znalazłem w ocenianym cyklu prac żadnych niedociągnięć. Nie mam zatem uwag krytycznych.

Bardzo dobrze oceniam przedstawiony mi cykl prac na stopień doktora nauk medycznych lek. Agnieszki Kurzyńskiej: *„Wykorzystanie badań genetycznych w wybranych rzadkich chorobach endokrynologicznych”.*

Uważam, że dysertacja spełnia warunki art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z tym mam zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie kandydatki do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową ocenianej rozprawy doktorskiej - w której wyjaśniono rolę nowych czynników genetycznych w rozwoju rzadkich chorób endokrynologicznych - wnioskuję o wyróżnienie tej pracy.

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

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