



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej i Periodontologii

ul. Bukowska 70
60-820 Poznań

tel. 061 8547053
fax 061 8547059
e-mail: klchstom@ump.edu.pl

Poznań, 4 styczeń 2019

Ocena

**rozprawy doktorskiej lekarza Agnieszki Gaczkowskiej
pt „Rola czynników genetycznych w etiologii najczęstszych wad rozwojowych
twarzoczaszki: izolowanych rozszczepów wargi i podniebienia oraz wrodzonego braku
zawiązków zębów stałych”**

W okresie formowania się kości twarzy około 7 tygodnia życia płodowego w wyniku nieprawidłowego rozwoju pierwszego i drugiego łuku skrzelowego dochodzi do powstania wad twarzoczaszki. Powstawać wtedy mogą rozszczep wargi i/lub podniebienia, zespół Treachera-Collinsa, zespół Pierre'a Robina i Waardenburga, hiperteloryzm oraz zniekształcenia ucha zewnętrznego i środkowego. Do najczęstszych zaburzeń pierwszego łuku skrzelowego należą rozszczepy wargi, podniebienia. Stanowią one przeszło 15% wszystkich wrodzonych deformacji. Częstość ich występowania według różnych źródeł wynosi od kilku do kilkunastu przypadków na 10 tysięcy żywych urodzeń. Etiologia tych wad jest złożona i nie do końca poznana. Wśród przyczyn, poza czynnikami genetycznymi, wymienia się: wpływ środowiska, palenie tytoniu, alkohol, dietę matki w okresie ciąży, niedobory witaminowe, stosowanie niektórych leków, hormonów, choroby zakaźne oraz inne do tej pory nierozpoznane.

Inną anomalią rozwojową układu stomatognatycznego o złożonej etiologii jest wrodzony brak zawiązków zębów. Częstość jej występowania w uzębieniu stałym jest różna w zależności od kontynentu, grup rasowych i płci. W populacji europejskiej obserwowana jest u około 4% mężczyzn i 6% kobiet. Za jedną z głównych przyczyn tej wady, obok zaburzeń ektodermalnych oraz negatywnego wpływu szkodliwych czynników środowiska, uważa się mutacje genetyczne. Wśród genów kandydackich dla tej anomalii wymienia się także geny, których warianty nukleotydowe wykazują związek z ryzykiem wystąpienia rozszczepu wargi i podniebienia.

Grall

Próba identyfikacji czynników genetycznych, które mogą odgrywać rolę w występowaniu wybranych wad rozwojowych tkanek miękkich, kości części twarzowej czaszki i zębów stanowią podjęte przez Doktorantkę badania, których wyniki opisała w 5 umieszczonych w rozprawie doktorskiej obszernych, dobrze udokumentowanych, zilustrowanych i recenzowanych publikacjach.

Rozprawa doktorska składa się z wprowadzenia, w którym Autorka przedstawia poznane przyczyny wybranych wad rozwojowych twarzy. Opisu celu pracy, materiału do badań genetycznych oraz krótkich prezentacji pięciu publikacji zakończonych wnioskami. Zawiera spis 34 pozycji piśmiennictwa prawidłowo cytowanego w tekście dysertacji oraz streszczenie w języku angielskim. Dalszą część rozprawy stanowią pełne teksty publikacji, które ukazały się drukiem w recenzowanych periodykach naukowych. (Łączny IF 8.202, MNiSW 100 pkt) oraz oświadczenia współautorów, w których wyrażają zgodę na wykorzystanie artykułu naukowego w przewodzie doktorskim.

Celem głównym pracy była identyfikacja czynników genetycznych mogących znacząco wpływać na ryzyko wystąpienia izolowanych rozszczepów wargi lub łącznie z rozszczepem z podniebienia oraz wrodzonego braku zawiązków zębów stałych w populacji polskiej.

W celach szczegółowych Autorka podjęła próbę udzielania odpowiedzi na następujące kwestie.

1. Identyfikację etiologicznych mutacji wybranych genów kandydackich w rodzinach z wrodzonym brakiem zawiązków zębów stałych oraz analizę korelacji genotypowo-fenotypowych
2. Sprawdzenie czy warianty polimorficzne genu DLX1 wykazują związek z występowaniem nsCL/P
3. Potwierdzenie w niezależnej grupie chorych z wadą rozszczepową oraz grupie kontrolnej najistotniejszych wyników analizy GWAS, która została wykonana dla nsCL/P w populacji polskiej (weryfikacja wyników analiz GWAS w niezależnych badaniach replikacyjnych jest „złotym standardem” w badaniach genomowych); analiza replikacji polegała na:
 - * badaniu asocjacyjnym wybranych wariantów polimorficznych genów DLG1 oraz CDKAL1
 - * poszukiwaniu etiologicznych wariantów w sekwencji kodującej genu CDKAL1
 - * analizie korelacji genotypowo-fenotypowych.

Materiałem do badań było DNA izolowane z krwi obwodowej osób z rozszczepem wargi i/lub podniebienia oraz wrodzonym brakiem zawiązków zębów stałych. Grupę kontrolną stanowili pacjenci zdrowi bez żadnych wad rozwojowych.

W podsumowaniu oceny badań należy podkreślić, że przeprowadzone i zaprezentowane w rozprawie wyniki pozwoliły na identyfikację nowych genów oraz chromosomowych loci, których warianty nukleotydowe wykazują istotny związek z występowaniem rozszczepu wargi i/lub podniebienia oraz braku zawiązku zębów stałych w populacji polskiej.

Doceniając wielowątkowy wymiar badań przeprowadzonych przez lekarza Agnieszkę Gaczkowskiej nt **"Rola czynników genetycznych w etiologii najczęstszych wad rozwojowych twarzoczaszki: izolowanych rozszczepów wargi i podniebienia oraz wrodzonego braku zawiązków zębów stałych."** uważam, że spełnia ona warunki pracy doktorskiej określone w Ustawie o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym.

Wnoszę, zatem do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Agnieszki Gaczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jerzy Sokalski

Jerzy Sokalski