



Poznań, dnia 24. listopada 2022 r.

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kobus na temat
Prenatalne czynniki ryzyka migreny (Prenatal risk of migraine)

Ogólna charakterystyka rozprawy doktorskiej

Podstawę pracy doktorskiej stanowią wieloautorskie prace: (i) dwa oryginalne artykuły naukowe opublikowane w czasopismach z pierwszego (The Journal of Headache and Pain) i trzeciego (Brain Sciences) kwartyła o sumarycznym indeksie IF=11,921 i 200 punktach MEiN, (ii) manuskrypt oryginalnego artykułu naukowego złożony do publikacji w BMC Pregnancy & Childbirth oraz (iii) autorski tekst napisany w języku polskim. Całość stanowi monotematyczny zbiór opisujący spójny tematycznie zakres metod/technik badawczych i uzyskanych wyników stanowiących odpowiedź na postawioną w pracy hipotezę badawczą oraz wyodrębnione cele, a zamyka obszerny spis piśmiennictwa cytowanego w rozprawie. Mgr Magdalena Kobus jest w każdej z tych prac pierwszym i korespondencyjnym autorem. Swój wkład intelektualny szacuje na ok. 60%, co stanowi o możliwości ubiegania się na podstawie tych prac o stopień naukowy doktora.

Oryginalne artykuły naukowe:

Kobus M, Sitek A, Antoszewski B, Roźniecki J, Pełka J, Żądzińska E. Prenatal oestrogen-testosterone balance as a risk factor of migraine in adults. The Journal of Headache and Pain. 2021 Oct 7;22(1):119. doi: 10.1186/s10194-021-01326-3. PMID: 34620097; PMCID: PMC8499432. (IF=8.588, MEiN=100 pkt.).

Kobus M, Żądzińska E, Sitek A, Pełka J, Roźniecki JJ, Antoszewski B. Risk of Migraine in Europeans with Low Melanin Levels-A Population Based Case-Control Study. Brain Sciences. 2022 May 10;12(5):620. doi: 10.3390/brainsci12050620. PMID: 35625007; PMCID: PMC9139100. (IF=3.333, MEiN=100 pkt.).

Manuskrypt złożony do publikacji w BMC Pregnancy & Childbirth

Kobus M, Sitek A, Antoszewski B, Roźniecki JJ, Pełka J, Żądzińska E. The impact of exposure to tobacco smoking in foetal life on migraine: a case control study.

prof. dr hab. Maria Kaczmarek
Instytut Biologii i Ewolucji Człowieka. Wydział Biologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 6. Collegium Biologicum. 61-614 Poznań
tel. +48 61 8295759 E-mail: makac@amu.edu.pl

Kobus M Syntetyczny opis projektu badawczego złożony z rozdziałów zgodnych z kanonem prac na stopień naukowy: Wstęp, Cele pracy, Materiał, Metody, Wyniki i wnioski, Bibliografia, Czynniki rodzinne, Prenatalna ekspozycja na hormony płciowe, Fenotyp pigmentacyjny skóry.

Problem badawczy – wartość naukowa i trafność wyboru tematu

Głównym celem pracy była ocena związku między niekorzystnymi warunkami środowiska wewnątrzmacicznego w którym rozwija się płód a ryzykiem wystąpienia migreny w postnatalnym dorosłym życiu.

Rozwój prenatalny jest obecnie uznawany za okres krytyczny w etiologii chorób człowieka, zwłaszcza gdy niekorzystne warunki środowiska wchodzą w interakcję z predyspozycją genetyczną. Programowanie płodowe to proces, w którym bodziec w krytycznym oknie czasowym trwale wpływa na późniejszą strukturę, funkcję lub harmonogram rozwojowy organizmu, przy czym ograniczenie wczesnego wzrostu jest postrzegane jako adaptacja do deprivacji środowiskowej. W 1986 roku Barker i Osmond zauważyli, że dzieci z niską masą urodzeniową są narażone na ryzyko choroby niedokrwiennej serca w późniejszym życiu. Sformułowana następnie hipoteza oszczędnego fenotypu jest szeroko stosowana do interpretacji takich badań (Barker 1992, 1998a, 1998b). W licznych pracach opublikowanych od czasu ogłoszenia hipotezy Barkera wykazano jednoznacznie, że zaburzenia metaboliczne i odchylenia od prawidłowego odżywiania w czasie ciąży mogą wywołać modyfikacje ekspresji genów płodu, co w życiu dorosłym może prowadzić do wystąpienia chorób przewlekłych. Taki związek wykazano między niską masą urodzeniową a odległym w czasie zachorowaniem na cukrzycę typu 2, dyslipidemię, choroby płuc (w tym astmę), zaburzenia nastroju, schizofrenię, zespoły atopowe, choroby układu krążenia oraz nowotwory (zwłaszcza chłoniak, rak wątroby i rak jąder) i osteoporozę. Istnieje wiele czynników, które mogą wywołać programowanie płodu, wśród nich wymienia się: odchylenia od prawidłowego odżywiania w czasie ciąży (nadmiar lub niedożywienie) i niezdrowe nawyki matki: stosowanie używek (palenie papierosów, picie alkoholu), brak aktywności fizycznej, stres psychospołeczny, zaburzenia neurologiczne matki, depresja i inne.

Podjęta w doktoracie próba włączenia programowania płodowego do wyjaśniania etiologii migreny wpisuje się w nowatorski nurt badawczy, niezwykle płodny i interesujący poznawczo dla zrozumienia mechanizmów rozwojowych człowieka ale także nie do przecenienia w praktyce medycznej. Praca wypełnia dotkliwą lukę poznawczą, albowiem zasadniczo tylko w badaniach norweskich (projekt Nord-Trøndelag Health Study HUNT) oceniono możliwy związek między ograniczeniami wzrostu wywołanymi deprivacją środowiska wewnątrzmacicznego (fetal growth restrictions FGR) a migreną w wieku dorosłym.

Przesłanki do podjęcia tego problemu dostarczają dane epidemiologiczne (omówione we Wstępie s. 1-3 oraz w oryginalnych artykułach) wskazujące na rosnący trend w zakresie zapadalności na migrenę.

Wysoko oceniam rangę naukową tematu podjętego w pracy. Spełnia potrzebę dogłębnego zrozumienia złożonych, wieloczynnikowych uwarunkowań migreny, która choć nie stanowi zagrożenia życia, może znacząco wpływać na ogólny stan zdrowia (cierpiący na migrenę są bardziej narażeni na inne problemy zdrowotne) i codzienną aktywność. Fakt opublikowania części wyników badań na łamach The Journal of Headache and Pain, najbardziej znaczącego dla tej tematyki czasopisma naukowego, w sposób jednoznaczny potwierdza moją ocenę.

Odwołania do prac: Barker, D. J. P., Osmond, C., Winter, P.D., Margetts, B. & Simmonds, S. J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2: 577–580. Barker, D. J. P. (1992). *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London: BMJ Books. Barker, D. J. P. (1998a). In utero programming of chronic disease. *Clin. Sci.* 95, 115–128. Barker, D. J. P. (1998b). *Mothers, Babies and Health in Later Life*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Metodologia i metody

Przesłanki do sformułowania celu pracy zostały szczegółowo omówione zarówno w oryginalnych artykułach jak i we Wstępie (s.1-11) tekstu scalającego metody i wyniki badań. Na podstawie literatury przedmiotu omówiono: dane epidemiologiczne, cechy kliniczne i patofizjologię migreny, czynniki ryzyka wystąpienia migreny, w tym czynniki warunkujące jakość środowiska wewnątrzmacicznego (choć moim zdaniem można było w polskim tekście poświęcić więcej uwagi temu zagadnieniu, patrz uwagi i komentarze poniżej). Deprywację środowiska wewnątrzmacicznego scharakteryzowano zmiennymi pogrupowanymi w trzy kategorie: (i) czynniki rodzinne (wykształcenie rodziców, bierna i czynna ekspozycja na dym tytoniowy w okresie płodowym, alkohol spożywany przez matkę w czasie ciąży, doświadczanie przez matkę traumy psychicznej), obciążenie rodzinne związane z migreną, (ii) prenatalna ekspozycja na hormony płciowe (wskaźnik palcowy 2D:4D jako *proxy* dla tej ekspozycji) oraz (iii) parametry pigmentacji skóry – wskaźnik melaniny i wskaźnik rumienia.

Próba badawcza, metody gromadzenia danych, metody badań i techniki pomiarowe oraz metody statystycznego opracowania danych są opisane w oryginalnych pracach i powtórzone w polskim tekście w rozdziałach 3. Materiał i 4. Metody.

Bardzo dobrze oceniam znajomość literatury przedmiotu. Odwołania do źródeł są trafne, zarówno z punktu widzenia historycznego jak i przede wszystkim aktualnego stanu wiedzy o określonym zagadnieniu omawianym w pracy. Należy pamiętać, że ten obszar badań rozwija się niezwykle dynamicznie i to w różnych kierunkach.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Istotną wartością dodaną do dotychczasowej wiedzy o znaczeniu okresu prenatalnego dla etiologii chorób jest potwierdzenie powiązania migreny w dorosłym wieku z warunkami życia na najwcześniejszych etapach ontogenezy. Potwierdzono również genetyczną predyspozycję do rozwoju tej choroby. Niezwykle ważne w ocenianej pracy jest to, że jej wyniki nie zamykają tematu ale kreślą perspektywę dla dalszych pogłębionych badań.

Wykazano że: (i) palenie papierosów przez matkę w czasie ciąży jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia migreny u dorosłego potomstwa, (ii) ekspozycja na estrogen i testosteron w życiu płodowym moduluje ryzyko zachorowania na migrenę: zwiększona ekspozycja na testosteron jest czynnikiem ryzyka dla kobiet a zwiększona ekspozycja na estrogen zwiększa ryzyko migreny u mężczyzn (iii) w populacji polskiej wyższe ryzyko migreny jest związane z występowaniem jaśniejszego fenotypu pigmentacyjnego skóry i niższego poziomu melaniny.

Uzyskane wyniki, jak już powiedziałam, stanowią asumpt do dalszych pogłębionych badań. Stanowią również podstawę rekomendacji do podjęcia działań mających na celu eliminację czynników ryzyka związanych ze stylem życia, jak np. palenia papierosów.

Uwagi do pracy

Moja ogólna ocena pracy jest wysoka. Poniższe uwagi nie umniejszają jej rangi. Jednak, nie wszystkie szczegóły są dla mnie jasne, tak więc proszę o uzupełnienie/wyjaśnienie:

1. Tytuł rozprawy sugeruje skupienie się na ocenie wybranych czynników kształtujących środowisko wewnątrzmaciczne. Proszę o wyjaśnienie przesłanek dla włączenia pigmentacji do tej grupy czynników.
2. Mam niedosyt jeśli chodzi o teoretyczny model objaśniający związki badanych czynników środowiska wewnątrzmacicznego z ryzykiem choroby (migreny) w dorosłym wieku. Proszę o krótkie wyjaśnienie mechanizmu tych powiązań postulowane w hipotezie oszczędnego fenotypu jak i hipotezie rozwojowego pochodzenia zdrowia i choroby DOHaD Gluckman, P., Hanson, M. (2004). Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective. *Pediatr Res* 56, 311–317.
3. Jak zrozumiałam, część analityczna polegała na ocenie bezpośredniego związku między daną cechą środowiska wewnątrzmacicznego a ryzykiem migreny w dorosłym wieku a nie poprzez cechy stanu biologicznego noworodka np. urodzeniową masą ciała skorygowaną o wiek płodowy. Proszę o wyjaśnienie tej kwestii.
4. Spodziewałam się, że w polskim tekście znajdą się szczegółowe wyjaśnienia ograniczeń interpretacyjnych wyników badań. Na nie bowiem składają się nie tylko różne liczebności kobiet i mężczyzn (por. akapit Limitations w artykule opublikowanym w *J Headache Pain*) ale wiarygodność wyników badań kwestionariuszowych, mam na myśli obciążenie badań retrospektywnych błędem pamięci. Proszę o wyjaśnienie jakimi metodami oceniano wiarygodność/rzetelność odpowiedzi na pytania kwestionariusza ankietowego dotyczącego czynników rodzinnych i innych oraz jak skorygowano nierówność liczbową kobiet i mężczyzn w analizie różnic statystycznych między płciami.
5. Drobną uwagę dotyczącą terminologii (por. s. 11 Wstępu, cyt. „...W badaniu podłużnym ...”. Odczytanie w języku angielskim sprawia, że nie znamy terminologii polskiej. Określenie „badanie podłużne”, to tłumaczenie z języka angielskiego ale w terminologii polskiej antropologii biologicznej i auksologii człowieka ten typ badań określa się mianem longitudinalnych, długofalowych lub ciągłych (por. Kaczmarek i Wolański podręcznik *Rozwój biologiczny człowieka Od poczęcia do śmierci*. wyd. 9 z 2018 roku i wydania wcześniejsze autorstwa Napoleona Wolańskiego).

Podsumowanie i wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę wszystkie elementy oceny rozprawy, a przede wszystkim jej nowatorski charakter stwierdzam, że **praca doktorska mgr Magdaleny Kobus pt: Prenatalne czynniki ryzyka migreny, na którą składają się 3 oryginalne artykuły naukowe (2 opublikowane, jeden w recenzji) spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora.**

Wysoko oceniam rangę naukową i oryginalność podjętego w pracy problemu, dobrze udokumentowaną część analityczną pracy oraz nakreślone perspektywy badawcze.

Na podstawie powyższego podsumowania wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne o dopuszczenie mgr Magdaleny Kobus do dalszych etapów postępowania doktorskiego to jest do publicznej obrony tez rozprawy doktorskiej.

