Warszawa, 28 lipca 2025 r.

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Paradowska-Gorycka
Centrum Wsparcia Badań Klinicznych,
Zakład Biologii Molekularnej
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej mgr inż. Dominiki Marty Rozmus

pt. „Wpływ wybranych polimorfizmów w genach VDBP i VDR na stężenie witaminy D oraz jej transportera u pacjentów ze zdiagnozowanym obluzowaniem endoprotezy stawu biodrowego".

Promotorzy: dr hab. Anna Cieślińska, prof. UWM,
dr hab. n. med. lek. Janusz Płomiński, prof. CMKP

Witamina D oraz jej szlak metaboliczny, w tym białko wiążące witaminę D (VDBP) i receptor witaminy D (VDR), odgrywają ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu kostno-stawowego.

Na wzrost liczby pacjentów ze schorzeniami zwyrodnieniowymi układu kostno-stawowego mają wpływ różne czynniki, w tym wiek, płeć, BMI, osteoporoza, schorzenia hormonalne, czy cukrzyca. Osteoporoza to jedna z przyczyn złamań końca bliższego kości udowej, a w populacji osób starszych przyczynia się ona do zwiększenia ryzyka urazów kostnych oraz zwiększenia ryzyka śmiertelności w tej grupie pacjentów.

Endoprotezoplastyka całkowita stawu biodrowego jest jednym z najczęściej wykonywanych i najbardziej udanych zabiegów ortopedycznych. Jej głównym celem jest redukcja bólu i powrót pacjenta do normalnego życia. Na trwałość wszczepienia implantu ma wpływ wiele czynników, wśród których można wymienić zarówno te pożądane jak osteointegracja, osteoindukcja czy zwiększona waskularyzacja, jak i te niepożądane do których należą między innymi infekcje, powstanie włóknistej otoczki, korozja, czy procesy zapalne prowadzące do osteolizy i uszkodzenia tkanki kostnej. Ostatnie doniesienia pokazują, że jakość i metabolizm tkanki kostnej mają wpływ na proces osteointegracji, podobnie jak zaburzenia metabolizmu wapnia i fosforu, związane z rolą witaminy D w organizmie człowieka.

Witamina D moduluje również reakcje immunologiczne poprzez działanie na wiele komórek układu odpornościowego, co może mieć znaczenie w przypadku obluzowania endoprotez, również w patogenezie osteolizy indukowanej cząstkami zużycia implantu.

Ponadto, niższe poziomy witaminy D obserwuje się u pacjentów z infekcjami stawów okołoprotezowych, w porównaniu z tymi, u których dochodzi do aseptycznego obluzowania implantów. Związek między niedoborem witaminy D a rozwojem schorzeń ortopedycznych wskazuje na możliwość zwiększenia ryzyka obluzowania endoprotez stawu biodrowego u pacjentów z niskim poziomem witaminy D.

Rozprawa doktorska mgr inż. Dominiki Marty Rozmus została przygotowana na podstawie spójnego tematycznie zbioru dwóch oryginalnych artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, które koncentrują się na roli witaminy D, białek VDBP i VDR oraz wybranych polimorfizmów występujących w ich genach, w procesie obluzowania endoprotezy stawu biodrowego:

1. Rozmus, D., Fiedorowicz, E., Grzybowski, R., Płomiński, J., i Cieślińska, A. (2024). VDR Gene Polymorphisms (BsmI, FokI, TaqI, ApaI) in Total Hip Arthroplasty Outcome Patients. International Journal of Molecular Sciences, 25(15), 8225. https://doi.org/10.3390/ijms25158225
   MEIN1= 140 pkt, IF2 = 4,9
2. Rozmus, D., Fiedorowicz, E., Płomiński, J., i Cieślińska, A. (2025). Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphisms (rs4588 and rs7041) and VDBP Levels in Total Hip Replacement Outcomes. Nutrients, 17(3), 378.
   https://doi.org/10.3390/nu17030378;
   MEIN1= 140 pkt, IF2 = 4,8

W obu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Łączny IF przytoczonych prac wynosi 9,7, a suma punktów ministerialnych to 280. Oprócz załączonych publikacji Doktorantka zamieściła streszczenie w języku polskim i angielski oraz Autoreferat zawierający wprowadzenie, cel badań, materiały i metody, omówienie wyników badań, wnioski, bibliografię oraz wkład autorów w powstanie artykułów.

Rozprawa doktorska mgr inż. Dominiki Marty Rozmus dobrze wpisuje się w opisane powyżej nurty badań. Praca Kandydatki przedstawia niezwykle istotne, z punktu widzenia klinicznego oraz potencjalnie terapeutycznego, badania podejmujące próbę określania biomarkerów związanych z metabolizmem kości na ocenę ryzyka obluzowania endoprotezy. Doktorantka w swojej pracy skupiła się na: analizie wybranych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) w genach kodujących VDR (ApaI, TaqI, BsmI, FokI) i VDBP (rs4588, rs7041) oraz określeniu poziomów witaminy D i białka VDBP w surowicy pacjentów z obluzowaniem endoprotezy stawu biodrowego (L), bez obluzowania endoprotezy stawu biodrowego (CA) oraz u osób zdrowych, bez schorzeń ortopedycznych [C].

We wstępie pracy Doktorantka w sposób syntetyczny przedstawiła epidemiologiczne i kliniczne aspekty endoprotezoplastyki całkowitej stawu biodrowego, czynniki ryzyka obluzowania i powikłania w endoprotezoplastyce, a także role i znaczenie witamy D w procesach immunologicznych oraz związanych z metabolizmem kości. W tym miejscu

zabrakło mi danych literaturowych o ewentualnych powiązaniach pomiędzy analizowanymi polimorfizmami oraz poziomami witaminy D a ryzykiem obluzowania endoprotezy.

W przedstawionych publikacjach prawidłowo zostały opisane zastosowane procedury badawcze. W Zadanie badawczym nr 1 polegającym na Określenie frekwencji alleli i genotypów w wybranych miejscach polimorficznych (ApaI, BsmI, FokI, TaqI) w genie VDR oraz poziomów witaminy D (25(OH)D) u pacjentów ze zdiagnozowanym obluzowaniem endoprotezy stawu biodrowego wzięło udział 374 osoby:

- L (ang. Loosening) – 54 pacjentów ze zdiagnozowanym obluzowaniem endoprotezy stawu
- CA (ang. Control Arthroplasty) – 76 pacjentów z prawidłowo funkcjonującą endoprotezą stawu biodrowego
- C (ang. Control) – 244 zdrowych ochotników.

Natomiast w zadaniu badawczym nr 2 określającym frekwencji alleli i genotypów w wybranych miejscach polimorficznych (rs4588, rs7041) w genie VDBP oraz poziomów białka VDBP i witaminy D (25(OH)D) u pacjentów ze zdiagnozowanym obluzowaniem endoprotezy stawu biodrowego. Wzięło udział 448 osób:

- L (ang. Loosening) – 112 pacjentów ze zdiagnozowanym obluzowaniem endoprotezy stawu biodrowego,
- CA (ang. Control Arthroplasty) – 87 pacjentów z prawidłowo funkcjonującą endoprotezą stawu biodrowego
- C (ang. Control) – 249 zdrowych ochotników.

W tym miejscu poprosiłabym Doktorantkę o podanie więcej informacji dotyczącej grupy kontrolnej takich jak – skąd byli pozyskiwani ochotnicy? czy zdrowi ochotnicy wśród kryteriów wyłączenia mieli tylko choroby metaboliczne?

Natomiast w odniesieniu do obu grup badanych proszę o informacje czy i jakie dane kliniczne i laboratoryjne były zbierane? Czy brano pod uwagę rodzaj stosowanego leczenia?

Uzyskane wyniki zostały szczegółowo opisane w artykułach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, natomiast w autoreferacie Doktorantka przytoczyła tylko najważniejsze z nich: w miejscu polimorficznym TaqI w genie VDR wariant tt z kolei występuje prawie dwa razy częściej w grupie z obluzowaniem endoprotezy (22,22%) niż w grupie kontrolnej; w miejscu polimorficznym BsmI w genie VDR heterozygota Bb jest najczęściej występującym wariantem we wszystkich badanych grupach; W miejscu polimorficznym FokI w genie VDR najczęściej występującym wariantem w obu grupach badanych (z obluzowaniem i bez obluzowania endoprotezy stawu biodrowego) jest heterozygota Ff; najczęściej występującym haplotypem jest AtBf (kolejność ApaI, TaqI, BsmI, FokI); poziomy witamy D były istotnie statystycznie wyższe w grupie zdrowych ochotników w porównaniu do obu grup badanych; polimorfizmy BsmI i TaqI wykazały istotną korelację z poziomami białka VDR. Allel B w polimorfizmie BsmI oraz t w polimorfizmie TaqI były powiązane z wyższymi stężeniami białka VDR. Zaobserwowano także zależności między częstością występowania

poszczególnych alleli w różnych polimorficznych miejscach: FokI-BsmI: allel f powiązany z allelem b, FokI-TaqI: allel f powiązany z allelem T, ApaI-TaqI: allel a powiązany z allelem T, ApaI-BsmI: allel a powiązany z allelem. Czy Doktorantka ma własne spostrzeżenia z tym związane? Czy planuje rozszerzyć badania w powyższym zakresie?
Ponadto w odniesieniu do zaprezentowanych wyników nie bardzo są dla mnie jasne Ryciny 6 oraz 7 – co doktorantka chciała na nich zaprezentować i przekazać? Jak wyższe/niższe stężenia badanych białek oraz analizowane SNP przekładają się na procesy zaprezentowane na obu Rycinach?

Na podstawie przedstawionych wyników widać że największe różnice statystyczne występują miedzy osobami zdrowymi a osobami po operacji – na podstawie zaprezentowanych wyników trudno stwierdzić o istotności statycznej między pacjentami z obluzowaniem i bezobluzowania. Przedstawione w rozprawie wnioski nie do końca są trafne. Wniosek „w genie VDR u pacjentów z obluzowaniem endoprotezy stawu biodrowego najczęściej występujące genotypy to Tt i tt w miejscu polimorficznym TaqI, BB i Bb w miejscu polimorficznym BsmI, a także FF i Ff w miejscu polimorficznym FokI, co może sugerować ich związek z ryzykiem obluzowania" – wniosek nie jest prawidłowo wyciągnięty – częstość występowania genotypu TaqI tt miedzy grupa CA a L nie różni się (21% vs 22%), podobnie w przypadku BsmI Bb (63% vs 64,8%) – w tym miejscu Doktorantka powinna bardziej wskazać na możliwą ochronna role genotypu BsmI bb przed obluzowanie ednoprotezy stawu biodrowego. W formułowaniu wniosków może warto było zwrócić większą uwagę na haplotypy?

Oceniona rozprawa nie budzi zastrzeżeń merytorycznych, a przytoczone powyżej pytania/ uwagi mają charakter redakcyjny, są sugestiami, które mogą być uwzględnione przy przygotowywaniu kolejnych publikacji.

Podsumowując, przedłożoną do oceny rozprawę doktorską oceniam wysoko. Praca jest opracowaniem naukowym bardzo istotnym z punktu widzenia klinicznego. Uważam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Dominiki Marty Rozmus pt. „Wpływ wybranych polimorfizmów w genach VDBP i VDR na stężenie witaminy D oraz jej transportera u pacjentów ze zdiagnozowanym obluzowaniem endoprotezy stawu biodrowego" jest oryginalnym dorobkiem Doktorantki. Rozprawa doktorska mgr inż. Dominiki Marty Rozmus spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz.U.2024.1571 ze zm.)s pełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

Z przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie mgr inż. Dominiki Marty Rozmus do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Centrum Wsparcia Badań Klinicznych
Narodowy Instytutu Geriatrii,Reumatologii
i Rehabilitacji w Warszawie

prof. dr hab. n med. Agnieszka Paradowska-Gorycka