

Kraków, 27.12.2019

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Angeliki Długosz, zatytułowanej
„Związek locus 2p4.2 z przerostem lewej komory serca u chorych ze zwężeniem
zastawki aortalnej”**



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Recenzja dotyczy poprawionej wersji rozprawy, ocenianej poprzednio w roku 2017 (recenzja z dnia 27.11.2017 r.). W związku z tym w obecnej opinii odniosę się przede wszystkim do oceny tych elementów rozprawy, które stanowią odpowiedź na moje uwagi sprzed dwóch lat.

Przedstawiona do oceny rozprawa przygotowana została w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pod kierunkiem prof. dr hab. n.med. Zbigniewa Gacionga. Praca wpisuje się w ciąg badań realizowanych przez zespół, dotyczących podłoża genetycznego chorób układu krążenia. Badania przedstawione w rozprawie finansowane były w ramach programu TEAM z Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej oraz Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Podobnej tematyce poświęcona była także wcześniej recenzowana przez mnie praca pani dr Heleny Kossowskiej z zespołu prof. Gacionga. Badana była ta sama grupa 657 pacjentów ze stenozą aortalną. Oczywiście w recenzowanej **tutaj pracy Autorka zajęła się analizą innych polimorfizmów.**

Znalezienie przyczyn stenozy aortalnej, będącej trzecią co do częstości występowania chorobą układu sercowo-naczyniowego jest bez wątpienia ważne z punktu widzenia terapii i zapobiegania konsekwencjom tej wady, występującej u ponad 12 % pacjentów powyżej 75 roku życia. Zatem oceniana rozprawa porusza ważny temat naukowy mający także istotne znaczenie medyczne a także społeczne.

Poprawiona wersja rozprawy doktorskiej jest znacznie obszerniejsza niż wersja pierwotna. Aktualna rozprawa liczy 134 strony, wersja pierwotna obejmowała natomiast 86 stron (plus zgody komisji bioetycznych). Znacznemu rozszerzeniu uległ wstęp rozprawy, obejmujący obecnie strony od 13 do 51. W odpowiedzi na moje uwagi do poprzedniej wersji Autorka wprowadziła do wstępu ryciny, które przedstawiają schematycznie omawiane przez nią szlaki sygnałowe o potencjalnym znaczeniu w przeroście serca. Podobnie, modyfikacja dotyczyła drugiej części wstępu obejmującego analizę publikacji nt. badań genetycznych dotyczących przerostu serca. Zebranie części danych w pięciu tabelach ułatwia lekturę tej części pracy. Autorka wykonała tutaj bardzo dużą pracę analizując szereg publikacji dotyczących rozmaitych polimorfizmów. Niemniej nadal nie jestem przekonany co do konieczności zamieszczania tak szczegółowych danych dotyczących wartości p (strona 44-46) – nie jest to jednak zarzut, lecz jedynie uwaga wskazująca, że trudno jest przebrnąć przez stronę pełną tego typu informacji. Znaczącemu poszerzeniu uległ spis piśmiennictwa, obejmujący obecnie 217 pozycji (wcześniej 123 pozycje). Świadczy to ponownie o dokonaniu przez Doktorantkę

Wydział Biochemii,

Biofizyki i Biotechnologii

Zakład Biotechnologii

Medycznej

Kierownik zakładu

Prof. dr hab. Józef Dulak

ul. Gronostajowa 7

PL 30-387 Kraków

tel. +48 12 664 6375

+48 506 006 083

fax +48 12 664 6918

jozef.dulak@uj.edu.pl

<http://biotka.mol.uj.edu.pl/zbm/>

wyczerpującej analizy wyników i uwzględnieniu szerokiego zakresu dostępnego piśmiennictwa.

Najwięcej moich uwag dotyczyło tej części metodyki i wyników w poprzedniej wersji, w której Doktorantka zdecydowała się zamieścić wyniki badań dotyczące ekspresji genów, w tym genu FAM49A znajdującego się w obrębie badanego locus 2p24.2, a także wpływu hipoksji na ekspresję genów w kardiomiocytach (szczurzych mioblastach linii H92c). Jak wynika z obszernych odpowiedzi, przygotowanych niezależnie od nowej wersji rozprawy, Autorka przeprowadziła nowe, znacznie szerzej zakrojone analizy, które pozwoliły zweryfikować poprzednie wnioski. Zawarte na siedmiu stronach wyczerpujące i szczegółowe informacje o zastosowanych metodach i wykonanych pomiarach są w pełni przekonujące i świadczą o zrozumieniu przez Doktorantkę podniesionych zastrzeżeń do poprzednich wersji rozprawy. W wyniku przeprowadzonych doświadczeń, które nie wykazały istotnych zmian w ekspresji badanych genów, Doktorantka zdecydowała się nie zamieszczać tych wyników w nowej wersji rozprawy. Jest to w pełni uzasadnione postępowanie.

Na pochwałę zasługują przeprowadzone przez Doktorantkę analizy dotyczące symulacji powinowactwa miRNA do mRNA FAM49A i wpływu polimorfizmu w obszarze 3'UTR tego genu na wiązanie różnych miRNA. Analizy te Doktorantka przeprowadziła ponownie z wykorzystaniem innych baz danych oraz algorytmów oceniających zmiany wiązania miRNA do wybranych fragmentów mRNA. Jak słusznie zauważa Autorka, te analizy wymagają jednak weryfikacji empirycznej. O zakresie przeprowadzonych badań świadczą także badania związku wybranych polimorfizmów w 3'UTR FAM49A ze strukturą mRNA. Na koniec w podrozdziale 4.8 Doktorantka przedstawia wyniki analiz związku wybranych polimorfizmów 3'UTR genu FAM49A z parametrami echokardiograficznymi, wskazując przede wszystkim na istotny statystycznie związek występowanie rzadkiego allelu polimorfizmów rs7552 oraz rs4240234 z masą serca, przede wszystkim u mężczyzn (Rysunek 13). Wyniki te są w obecnej wersji bardziej czytelne i przekonujące, aniżeli analizy przedstawione w wersji poprzedniej w rozdziale 4.7.

Przedstawiona do oceny rozprawa oraz odpowiedzi na moje uwagi świadczą o profesjonalnym podejściu Doktorantki i należy się jej za to pochwalić. Mimo, iż w obecnej wersji rozprawy nie znalazły się wyniki dotyczące ekspresji genów, rozprawa nie straciła, a wręcz zyskała na spójności. Autorka dołożyła także starań, by nowa wersja była poprawna pod względem redakcyjnym. Nie zgłaszam uwag do obecnej wersji rozprawy. Ogrom pracy, jaki Doktorantka wykonała by wyjaśnić podniesione przeze mnie wątpliwości zasługuje na duże uznanie.

Podsumowanie

Przedstawiony do recenzji poprawiony maszynopis pracy doktorskiej autorstwa Pani mgr Angeliki Długosz spełnia wymagania stawiane przed rozprawami doktorskimi. Chciałbym z uznaniem podkreślić sposób podejścia Doktorantki do moich wcześniejszych uwag i wykonanie nie tylko poprawy samej rozprawy ale także przeprowadzenie szeregu dodatkowych eksperymentów oraz analiz. Zdaję sobie sprawę, że moje uwagi dodały Kandydatce sporo pracy. Cieszę się jednak, że

dzięki jej profesjonalnemu podejściu, świadczącym zarazem o dojrzałości naukowej i przygotowaniu do dalszych etapów pracy badawczej jej praca została poprawiona w sposób, który nie pozostawia wątpliwości co do spełniania wszelkich wymogów dotyczących rozpraw doktorskich.

Przy tej okazji pozwalam sobie wyrazić uwagę, że odpowiadanie na uwagi recenzentów i poprawa prac doktorskich powinna być standardem w procedurach obrony doktoratów w Polsce, tak jak to jest przyjęte w krajach anglosaskich (USA czy Wielkiej Brytanii). Jest bowiem rzeczą oczywistą, że praktycznie każdy maszynopis czy to pracy badawczej czy rozprawy doktorskiej (często znacznie obszerniejszej aniżeli prace oryginalne) zawiera elementy dyskusyjne, wymagające ponownej analizy czy wręcz dodatkowych nowych eksperymentów. Poprawa rozprawy doktorskiej nie powinna być więc czymś, co może być (niesłusznie!) odbierane przez doktorantkę/doktoranta czy promotora jako podważanie ich kompetencji lub umiejętności, ale normalny etap w przygotowaniu każdej publikacji naukowej, służący jej udoskonaleniu i stanowiący dodatkową okazję dla pokazania profesjonalizmu autorów, jak to miało również miejsce w tym przypadku.

Zawarte w rozprawie wyniki są wartościowe i aczkolwiek trudne do jednoznacznej interpretacji, to jednak wnoszą wkład w lepsze poznanie niektórych mechanizmów genetycznych związanych z przerostem lewej komory serca. Rozprawa doktorska Pani mgr Angeliki Długosz świadczy także o jej przygotowaniu do samodzielnego podejmowania trudnych wyzwań naukowych.

Na podstawie analizy rozprawy oraz odpowiedzi Doktorantki na moje poprzednie uwagi stwierdzam, iż rozprawa doktorska Pani mgr Angeliki Długosz spełnia wszystkie warunki określone w art. 186 i 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz. U. RP Poz. 1668, dnia 30 sierpnia 2018 r.). Na tej podstawie zgłaszam wniosek do Rady Dyscypliny Naukowej Medycyna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani mgr Angeliki Długosz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

