



**Department of  
Biochemistry and Molecular  
Biology  
Medical University of  
Lublin  
Poland, Lublin 20-093**

ul. W. Chodźki 1  
tel./fax (00-48-81) 7423793  
(00-48-81) 7423794

Lublin, 03-08-2020

## **Recenzja doktoratu**

### **Victor Murcia Pienkowski**

Recenzja pracy doktorskiej pt. “Mapowanie punktów złamań w zrównoważonych objawowych translokacjach chromosomowych”.

Victor Murcia Pienkowski złożył pracę doktorską zatytułowaną “Mapowanie punktów złamań w zrównoważonych objawowych translokacjach chromosomowych”. Praca składa się ze wstępu, celów, materiałów i metod, wyników, dyskusji oraz wniosków.

Praca koncentruje się na analizie patologicznych następstw zrównoważonych translokacji chromosomowych (ZTC), ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń *de novo*. Temat jest fascynujący, zwłaszcza w świetle nowych odkryć genomowych i lepszego zrozumienia funkcji, jaką struktura chromatyny pełni w regulacji genów. Podczas swojej pracy Victor zidentyfikował kilka ZTC i zbadał ich możliwe konsekwencje. Zidentyfikował także kilka genów kandydatów, na które może mieć wpływ uszkodzenie chromosomów. Ponadto wykazał, że jego strategia oparta na NGS jest realną metodą szybkiej identyfikacji takich translokacji w przyszłości.

Przesłany tekst jest wysokiej jakości, zarówno pod względem formy, jak i treści. Niemniej jednak jako recenzent mam kilka uwag, które moim zdaniem wymagają wyjaśnienia. Moje uwagi podzieliłem na odpowiadające im części pracy.

### **Wstęp**

Wprowadzenie podzielone jest na kilka sekcji. Rozpoczyna się opisem zrównoważonych translokacji chromosomowych. Następnie opisuje kilka aberracji fenotypowych związanych z takimi

zaburzeniami, jak deformacje szkieletu, wady rozwojowe itp. Wstęp zakończony jest opisem metodologii zastosowanej podczas wykonywania pracy.

Chociaż wprowadzenie jest rzetelnie napisane, pomija kilka istotnych punktów:

- Ogólny opis dziedzicznych i spontanicznych mutacji wpływających na rozwój człowieka. Zasadniczo (w szczególności), autor zakłada, iż czytelnik posiada wiedzę ogólną na temat genetyki ludzkiej. Wprowadzenie należałoby rozszerzyć o przynajmniej jedną sekcję poświęconą temu zagadnieniu. W ten sposób zrozumienie przez czytelnika spontanicznych mutacji i ogólnej koncepcyjnej różnicy między konsekwencjami klasycznych mutacji punktowych i translokacji chromosomowych (zmiany wpływające na znacznie więcej niż tylko właściwości białka kodowanego przez zmutowany gen lub zmiany w jego regulacji) staje się bardziej oczywiste.
- Sekcja technologiczna skupia się na rzeczywistym postępie w metodzie sekwencjonowania, pomijając technologie NGS koncentrujące się na strukturze chromatyny i badaniu krajobrazu regulacyjnego, do których należałoby się odnieść.

## **Cele**

Sekcja „Cele” manuskryptu nie podaje informacji o faktycznie wykonanej pracy. Doktorant, oprócz identyfikacji *loci*, wykonał znacznie większą pracę próbując również powiązać znaną funkcję genów kandydatów z określonymi zaburzeniami. Chciałbym, aby sekcja „Cele” została zmieniona, tak aby lepiej odzwierciedlała wysiłek włożony przez doktoranta.

## **Materialy i metody**

Ta sekcja zawiera opis kliniczny probantów, ale nie jest jasne, kto to zrobił. Doktorant? Jeśli nie, należy jasno wyjaśnić, kto wykonał opis kliniczny, ponieważ kandydat wydaje się nie mieć stopnia medycznego.

Ponadto nie jest dla mnie jasne, w jaki sposób pobrano fibroblasty od pacjentów. Czy była to biopsja sztancowa?

## **Wyniki**

Sekcja jest napisana w jasny i zwięzły sposób. Jednak nie rozumiem ryciny 22 (lub 33). Jak określono TADy? Czy zostało to wykonane przez doktoranta? Gdzie jest opis metody? Jeśli informacje te zostały zebrane z baz danych, które z nich zostały wykorzystane? W jaki sposób to zrobiono?

Dodatkową ważną kwestią jest to, że w przypadku mutacji niekodujących dobrze byłoby sprawdzić, czy badane regiony są konserwowane w różnych gatunkach. Jeśli tak, wzmocniłoby to tezę, że

niekodujące mutacje są odpowiedzialne za fenotyp pacjenta. Konserwacja w regionach niekodujących zazwyczaj sugeruje obecność enhancerów lub innych sekwencji regulatorowych.

## Dyskusja

Dyskusja również jest napisana w przejrzysty sposób, ale pozostawia pewien niedosyt. Ta sekcja jest bardzo spekulatywna, w niektórych przypadkach funkcja genów może być rzeczywiście powiązana z fenotypami, ale w niektórych przypadkach nie jest to tak oczywiste. Na przykład, u probanda 11, fenotypy inaktywacji Dkk tak naprawdę nie pokrywają się z fenotypem pacjenta, ale nie jest to omawiane. Hiperaktywacja Dkk2 prowadzi do intrygujących fenotypów u Danio pręgowanego. Zastanawiam się, jak doktorant mógłby powiązać ten artykuł (<https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.035>) z wynikami probanda 11.

Ponadto, brakuje sekcji dotyczącej przyszłych perspektyw. Teraz, gdy zidentyfikowano potencjalne geny, jakie byłyby kolejne kroki? Jakie badania funkcjonalne należałoby przeprowadzić w celu udowodnienia lub obalenia biologicznego związku między translokacjami i genami kandydującymi a wykrytym fenotypem?

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.

Podsumowując, wnioskuję o dopuszczenie mgr Victora Murcia Pieńkowskiego do dalszych kroków wymaganych przez proces doktorski w Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z poważaniem,



Prof. dr hab. Przemysław Tylzanowski