



WYDZIAŁ BIOLOGII
I OCHRONY
ŚRODOWISKA

ul. Pomorska 146/147, 90-230 Łódź

Łódź, dnia 22.11.2019 r.

Dziekanat Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi

wpłynęło dnia 20.11.2019 r.

podpis P. Białko

Dr hab. Michał Bijak, prof. UŁ
Centrum Zapobiegania Zagrożeniom Biologicznym

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Macieja Szemraja pt.: „Molekularne podstawy rozwoju zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)”

Promotor pracy – Prof. dr hab. n. med. Piotr Jurowski

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska składa się z cyklu publikacji złożonego z trzech eksperymentalnych prac naukowych przygotowanych w języku angielskim. Wszystkie te prace zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR), w dwóch tych pracach Doktorant jest pierwszym Autorem. Łączna punktacja prac włączonych w cykl stanowiący podstawę rozprawy doktorskiej stanowi 60 pkt. MNiSW (według ujednoliconego wykazu z dnia 25.01.2017 r.) oraz 4,584 pkt. współczynnika oddziaływań Impact Factor (zgodnego z rokiem opublikowania prac). Na początku opisu rozprawy doktorskiej znajdują się inne dane dotyczące tej punktacji, co może wynikać z przyjętych różnych metod wybierania wartości poszczególnych współczynników.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD) jest to choroba oka bezpośrednio dotycząca centralnej części siatkówki czyli plamki. Rola plamki jest kluczowa dla prawidłowego procesu widzenia, ponieważ odpowiada za ostrość wzroku i związane z tym funkcje, np. zdolność czytania. Choroba ta występuje w dwóch postaciach: suchej, która jest częstsza, ma łagodniejszy i powolny przebieg i zwykle w mniejszym stopniu upośledza widzenie, oraz wysiękowej – rzadszej, ale charakteryzującej

się szybszym postępem. Sucha postać AMD dotyczy 85–90% wszystkich pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi w plamce. Postać wysiękowa występuje u pozostałych 10–15% pacjentów z AMD. Schorzenie to dotyczy głównie osób po 50. roku życia, a częstość zachorowania zwiększa się z wiekiem, na przykład u 80-latków wynosi prawie 40%.

Główne przyczyny tej choroby nie zostały jeszcze do końca scharakteryzowane. Stąd też w ostatnich latach badania naukowe skupiają się na morfologicznych i genetycznych czynnikach rozwoju zwyrodnienia plamki żółtej. Obecnie wiadomo o skłonności do dziedziczenia tej choroby, co potwierdza jej genetyczne podłoże. Duże znaczenie ma również wpływ środowiska (tzw. czynniki środowiskowe), np. palenie papierosów (palacze chorują 6-krotnie częściej niż osoby niepalące). Stąd też uzasadnione jest poznanie molekularnych podstaw rozwoju AMD, jak również znalezienie jego czułych markerów predykcyjnych, co zwiększy szybkość diagnostyki tego schorzenia i umożliwi skuteczną terapię.

Założenia pracy doktorskiej Pana Macieja Szemraja wpisują się idealnie w ten nurt badań związanych z molekularnymi podstawami występowania AMD. Za cele realizowanych badań Doktorant postawił sobie:

1. Identyfikację różnic w ekspresji wybranych microRNA w surowicy chorych na suchą lub wysiękową postać AMD.
2. Ocena ilości wybranych microRNA o udokumentowanym wpływie na ekspresję genów odpowiedzialnych za metabolizm jonów żelaza (TF, TFRC, DMT1, FTL, FPN1) w surowicy chorych z hemochromatozą i AMD oraz chorych na AMD bez hemochromatozy.
3. Określenie wpływu ekspresji wybranych genów (TF, TFRC, DMT1, FTL, FPN1) na stężenie ich produktów białkowych i żelaza w surowicy chorych na wrodzoną hemochromatozę.
4. Analizę częstości występowania poszczególnych alleli w wybranych polimorfizmach sekwencji pojedynczych nukleotydów w genach MMP-2 (-735 C/T), MMP-7 (-181 A/G), MMP-9 (-1702 T/A, -1562 C/T), TIMP-2 (-418 G/C), VEGF (+405 G/C, +936 C/T), VEGFR-2 (+1719 T/A, -271 G/A) wśród chorych na suchą i wysiękową postać AMD oraz ich wpływu na wystąpienie i progresję AMD.

Cele te zostały osiągnięte porze Doktoranta w trakcie realizacji swoich badań. W moim odczuciu w celu nr 3 powinna znajdować się informacja o komórkach, w których badano ekspresję mRNA dla wybranych genów.

We wprowadzeniu pracy Doktorant dokładnie opisuje patogenezę AMD z uwzględnieniem udziału stresu oksydacyjnego, w tym działania anionorodnika

przeprowadzono inkubację „(30 minut w 16 ° C i 30 minut w temperaturze 42 ° C) w termocyklerze (Biometra)”? W rozdziale 5 opisującym metodykę badań brakuje również informacji, że w publikacji „Serum MicroRNAs as Potential Biomarkers of AMD” wykorzystywano zestawy „TaqMan® Array Human MicroRNA Card”, które pozwalają na screeningowe zbadanie profilu transkryptomycznego cząsteczek miRNA co jest warte podkreślenia. Ostatnia moja uwaga dotycząca opisu metodyki jest związana z przeprowadzoną analizą statystyczną danych. W mojej opinii powinien tam znajdować się opis oceny kryteriów umożliwiających zastosowanie poszczególnych testów statystycznych.

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie opisowej w czytelny sposób. Doktorant wykazał wieloaspektowe zmiany, zarówno w poziomie miRNA, w ekspresji mRNA, w częstości występowania SNP oraz w stężeniach wybranych białek w surowicy u pacjentów z różnymi formami AMD. Bardzo ważnym aspektem wynikającym z przedstawionych przez Doktoranta wyników jest wykazanie zmian w poziomie miRNA, głównie miR-31, miR-133a, miR-141, miR-145, miR-149 i miR-182, które biorą udział w potranskrypcyjnej ekspresji genów związanych z metabolizmem żelaza, co bezpośrednio może przyczyniać się do rozwoju AMD.

Jako ostatni element pracy przedstawione są trzy wnioski, które konkludują badania oraz analizy odnosząc się do głównych celów postawionych w pracy doktorskiej.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej są interesujące i dotyczą bardzo ważnego i aktualnego zagadnienia naukowego obejmującego najnowszy trend badawczy, który dąży do poszukiwania molekularnych podstaw chorób związanych z wiekiem, stanowiących coraz to większy problem w społeczeństwach starzejących się.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska Pana lek. Macieja Szemraja pt. „Molekularne podstawy rozwoju zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)” posiada bardzo dużą wartość poznawczą i bez wątpienia spełnia warunki określone w przepisach wprowadzających ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce art. 179 (Dz. U. 2018, poz. 1669 Ustawa z dnia 3 lipca 2018 r.). Moje uwagi przedstawione w recenzji nie wpływają na wartość merytoryczną pracy. W związku z czym przekładam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Szemraja do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony pracy doktorskiej. Jednocześnie, mając na uwadze wysoki poziom zastosowanych w pracy metod biologii molekularnej, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

