

Recenzja pracy doktorskiej mgr Małgorzaty Grzegorzczak zatytułowanej „Analiza związku polimorfizmu insercyjno/delecyjnego promotora genu *PPP3R1* kodującego kalcyneurynę B z masą lewej komory serca.

Przysłana do recenzji praca mgr Małgorzaty Grzegorzczak jest 58 stronicową rozprawą, zredagowaną w klasyczny sposób obejmujący Wstęp, Cele, Metodologię, Wyniki, Dyskusję oraz Wnioski. Wykorzystane w pracy wyniki są kontynuacją serii wcześniej publikowanych badań zespołu prof. Andrzeja Ciechanowicza i opartych na analizie kohorty zdrowych, donoszonych noworodków, od których pobierano próbki DNA. Są to badania oparte na bardzo ciekawym projekcie obejmującym poza bankowaniem DNA pobranym od zdrowych noworodków również zebranie danych uzyskanych z nieinwazyjnych badań klinicznych i obrazowych. Uzyskane dotychczas wyniki pozwoliły na opisanie różnych zależności fenotypowo-genotypowych. Publikowane przez zespół prace koncentrowały się między innymi na analizie zależności między wybranymi polimorfizmami/wariantami genetycznymi a masą lewej komory, wielkością nerek i ciśnieniem tętniczym.

Tematem badania mgr Małgorzaty Grzegorzczak była analiza związku między polimorfizmem insercyjno-delecyjnym promotora genu *PPP3R1* kodującego kalcyneurynę z masą lewej komory. W kolejnych częściach Recenzji omówię poszczególne części rozprawy. Ograniczenia pracy i uwagi krytyczne zostaną przedstawione oddzielnie.

W kilkunastostronicowym Wstępie, Doktorantka omawia podstawy embriogenezy serca, działanie kalcyneuryny i jej rolę w przeroście kardiomiocytów. Schemat ilustrujący aktywację kalcyneuryny pomaga w lekturze. Polimorfizmowi genu *PPP3R1* i opisanym dotąd związkom z przerostem lewej komory i nadciśnieniem tętniczym został poświęcony oddzielny podrozdział. Wstęp, nie jest tekstem zbyt obfitym, ale jest napisany zwięźle i podaje najważniejsze informacje pomocne w dalszej lekturze. Może stanowić też dobry materiał do rozwinięcia w przyszłości w pełną pracę poglądową.

W części poświęconej metodyce poza opisem analizy laboratoryjnej, Autorka bardzo dokładnie opisała metodologię pomiarów echokardiograficznych. To ważny, bardzo pozytywny aspekt pracy ponieważ indeksacja masy lewej komory jest bardzo ważnym elementem standaryzacji wyników badania echokardiograficznego, szczególnie u

noworodków i niemowląt, i w analizach oceniających t.zw. zdrową populację, w której nie obserwuje się wartości patologicznych ale tak zwany szeroki zakres wartości prawidłowych. Z tym wiąże się rodzaj wykonywanych analiz statystycznych. Ponieważ w badanej grupie nie obserwowano przerostu lewej komory (brak takiej informacji w pracy), Doktorantka poddała analizie rozkład poszczególnych polimorfizmów w zależności od tertyla masy lewej komory. Głównym wynikiem pracy jest stwierdzenie większej częstości allelu delecyjnego u noworodków z wartościami masy lewej komory w górnych tertylach. Analiza statystyczna, przedstawiona w tej części pracy jest bardzo rzetelnie przedstawiona. Wnioski są zgodne z uzyskanymi wynikami.

Dyskusja jest ciekawie przeprowadzona i na podkreślenie zasługuje fragment dotyczący porównania wyników uzyskanych przez Doktorantkę z wynikami publikacji Akhmetov i wsp. i Tang i wsp..

Uwagi krytyczne, ograniczenia pracy, wyzwania na przyszłość .

Chociaż ogólna ocena pracy jest pozytywna mam jednak kilka uwag krytycznych i dotyczą one głównie klinicznych aspektów pracy.

W części dotyczącej metodologii Doktorantka nie podała wartości indeksowanych wartości masy lewej komory, które są uznawane za patologiczne i świadczą o przeroście lewej komory. Podobnie, w części Wyniki, nie znalazłem informacji o tym czy stwierdzono przypadki przerostu lewej komory.

Zarówno we Wstępie jak i w Dyskusji Doktorantka nie poddała dyskusji wpływu inhibitorów kalcyneuryny na mięsień sercowy. Są to obecnie powszechnie stosowane leki i w piśmiennictwie jest stosunkowo dużo prac poświęconych temu problemowi zarówno doświadczalnych jak i klinicznych. Czy polimorfizmy genu *PPP3R1* mają wpływ na mięsień prawej komory ?

Materiał zebrany przez Doktorantkę jest unikatowy, i według mojej wiedzy nie będący przedmiotem analiz innych zespołów w kraju. Jednak ogólna liczba badanych, szczególnie po uwzględnieniu podziału na poszczególne polimorfizmy jest mała – w całym materiale stwierdzono tylko 1 układ homozygotyczny 5D/5D. Wynikała stąd konieczność analizy łącznie

heterozygot 5I/5D z jedną homozygotą 5D/5D. Ten problem, wynikający ze stosunkowo małej liczebności grupy powinien być dokładniej omówiony w Dyskusji. Drobną uwagą jest brak podania wartości odsetkowych w poszczególnych grupach pacjentów przedstawionych w Tabeli 4.

Możliwość korzystania z tak unikatowej bazy danych implikuje wiele pytań dotyczących przyszłych możliwości wykorzystania wyników. Nie są to już uwagi krytyczne, ale ciekawość recenzenta:

czy badanie noworodków jest kontynuowane ?

czy planowana jest obserwacja prospektywna i ocena po np. 5 i 10 latach trwania projektu obejmująca badanie echokardiograficzne i pomiary ciśnienia tętniczego oraz innych parametrów klinicznych ?

Podsumowując, przedstawiona do oceny praca jest rzetelną analizą wyników uzyskanych z analizy unikatowej bazy danych. Pomimo przedstawionych powyżej uwag krytycznych, które są pytaniem z prośbą o wyjaśnienie w trakcie obrony pracy, ogólna ocena pracy jest pozytywna i rekomenduję ją Wysokiej Radzie do dalszych etapów procedury przewodu doktorskiego

1057546 / prof. dr hab. med. Mieczysław Litwin
specjalista pediatrii, nefrologii,
nefrologii dziecięcej, hipertensjologii