

Łódź, 5 kwietnia 2023

Prof. dr hab. med. Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
Tel. 426393571
E-mail: dariusz.moczulski@umed.lodz.pl

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

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zawiera typowy układ rozpraw doktorskich. Na początku zamieszczono wykaz najważniejszych skrótów i symboli, wykaz tabel oraz wykaz rycin. Kolejne rozdziały to wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski. Na końcu zamieszczono streszczenie w języku polskim oraz streszczenie w języku angielskim, piśmiennictwo i aneks. We wprowadzeniu omówiono rozwój serca, rolę kalcyneuryny oraz dostępne informacje na temat badanego polimorfizmu genu *PPP3R1*. Przedstawiono w ten sposób przesłanki do przeprowadzenia badania, w którym wyznaczono sobie trzy cele pracy. Pierwszym celem było opracowanie metody PCR-RFLP do identyfikacji polimorfizmu insercyjno/delecyjnego promotora genu *PPP3R1*. Drugi celem pracy była ocena rozpowszechnienia tego polimorfizmu w grupie zdrowych noworodków urodzonych o czasie. Trzecim celem była analiza związku pomiędzy badanym polimorfizmem a masą lewej komory serca u zdrowych donoszonych noworodków.

W rozdziale materiał i metody opisano grupę badanych noworodków. W badaniu użyto próbki genomowego DNA z krwi pępowinowej 162 zdrowych noworodków urodzonych po zakończeniu 37. tygodnia ciąży. Dla badanych noworodków dostępne były podstawowe dane kliniczne. U każdego z badanych noworodków wykonano ocenę ultrasonograficzną serca w trzeciej dobie po porodzie przez tego samego kardiologa dziecięcego. U każdego noworodka obliczono masę lewej komory na podstawie wyników badania ultrasonograficznego. Masa lewej komory była standaryzowana względem masy urodzeniowej, długości ciała i powierzchni ciała. W rozdziale materiał i metody przedstawiono również metodę, przy pomocy której identyfikowano badany polimorfizm. Metoda ta została zaprojektowana przez doktorantkę. Na końcu rozdziału materiał i metody wyjaśniono sposób przeprowadzenia analizy statystycznej.

W rozdziale wyniki przedstawiono zdjęcie żelu, który obrazuje końcowy efekt identyfikacji badanego polimorfizmu. Przedstawiono również chromatogram sekwencyjny dla każdego z genotypów tworzonych przez badany polimorfizm. Rozkład genotypów badanego polimorfizmu był zgodny z rozkładem teoretycznym wynikającym z równowagi Hardy'ego-Weinberga. Przedstawiono rozkład genotypów badanego polimorfizmu w całej grupie oraz w podgrupach podzielonych w zależności od płci. Porównano badane parametry pomiędzy podgrupą płci żeńskiej i męskiej. Następnie porównano badane parametry między grupą posiadającą genotyp II a grupą z genotypem ID+DD w badanym polimorfizmie. W kolejnej analizie porównano częstość rozkładu genotypów pomiędzy dolnym i górnym tertylem dla trzech wskaźników masy lewej komory standaryzowanych odpowiednio względem masy urodzeniowej, długości ciała i powierzchni ciała. Częstość genotypów

ID+DD była większa w górnym tertylu niż w dolnym tertylu dla wskaźników masy lewej komory standaryzowanych względem masy ciała i powierzchni ciała.

W dyskusji podsumowano uzyskane wyniki. Podkreślono znaczenie przeprowadzonego badania i jego innowacyjność. Porównano uzyskane wyniki do wyników innych grup badawczych, badających podobne aspekty kliniczne. Porównano częstość genotypów badanego polimorfizmu do innych populacji na świecie. Omówiono znaczenie kalcyneuryny jako czynnika indukcji przerostu mięśnia sercowego. Zacytowano wszystkie istotne publikacje naukowe na ten temat. Podkreślono korzyści z badania noworodków w celu poszukiwania zależności pomiędzy genotypem a fenotypem. Dyskusja jest prowadzona w sposób dojrzały i porusza wszystkie istotne problemy wykonanego badania.

Rozprawę doktorską kończą 3 wnioski odpowiadające na trzy postawione sobie cele. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że badany polimorfizm promotora genu *PPP3R1* jest związany z masą lewej komory serca u zdrowych donoszonych noworodków. W dyskusji odpowiednio zacytowano aktualne piśmiennictwo. W aneksie przedstawiono wszystkie analizowane dane dla każdego z badanych noworodków, co umożliwia innym grupom badawczym przeprowadzenie analiz porównawczych.

Na wyróżnienie zasługuje przejrzystość rozprawy doktorskiej. Z obowiązku recenzenta chciałem zwrócić jedynie uwagę, że w języku polskim znakiem używany do oddzielenia części całkowitej od części ułamkowej w zapisie liczby jest przecinek. W kilku miejscach w rozprawie doktorskiej wpisano w tym miejscu kropkę. Poza tym nie mam innych uwag krytycznych.

Przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Uważam, że spełnia ona warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Na podstawie mojej pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie mgr Małgorzaty Grzegorzczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dariusz Moczulski

Prof. dr hab. med. Dariusz Moczulski