



Instytut Genetyki i Biotechnologii

UNIwersytet Warszawski

WYDZIAŁ BIOLOGII

ul. PAWIŃSKIEGO 5A, 02-106 WARSZAWA

TEL: (+22) 592-22-44, FAX: (+22) 658-41-76

<http://www.igib.uw.edu.pl>



Prof. dr hab. Ewa Bartnik

e-mail: ebartnik@igib.uw.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Mateusza Dawidziuka pt. „Molekularna identyfikacja oraz charakterystyka genów odpowiedzialnych za rozwój mózgu w badaniach genomowych pacjentów z małogłowie”

Promotor –dr hab. n. med. Wojciech Wiszniewski

Promotor pomocniczy: dr n. biol. Paweł Gawliński

Spadek kosztów sekwencjonowania genomowego w ostatnich latach spowodował ogromne przyspieszenie i ułatwienie ustalania przyczyn wielu chorób genetycznych i także bardziej złożonych zaburzeń, takich jak stanowiące temat ocenianej rozprawy doktorskiej małogłowie. Zadaniem doktoranta było tu wydzielenie określonej grupy pacjentów ze zdiagnozowanym małogłowie, zastosowanie sekwencjonowania eksomowego by ustalić – w miarę możliwości – jakie geny u badanych pacjentów mogą być odpowiedzialne za małogłowie, a także zastosowanie danio pręgowanego jako organizmu modelowego w celu określenia roli kilku genów podejrzewanych o powodowanie małogłowia.

Badana była dobrze określona grupa 129 pacjentów. Dla 62 udało się ustalić, w jakim genie wystąpiła mutacja powodująca małogłowie. Dla 56 pacjentów to się nie udało, a dla 11 pacjentów znaleziono mutacje w genach mogących potencjalnie powodować małogłowie. Praca doktoranta była jednak bardziej skomplikowana niż wynika to z powyższego streszczenia, bo aż u 53 rodzin przeprowadzono sekwencjonowanie trójek, w tym w 3 rodzinach analizowano oprócz pacjenta nie rodziców a chore rodzeństwo. Jednak te

badania nie dały żadnych ustaleń odpowiedzialnych za małogłowie genów u 34 pacjentów.

Dla pacjentów z mutacjami w genach „kandydackich” (nie do końca mi się podoba to określenie, może podejrzanych, kandydujących?) podano dokładniejsze opisy i rodowody, pokazujące zresztą jak wiele pracy musiał wykonać pan mgr Dawidziuk w celu zanalizowania znaczenia i patogenności wykrytych mutacji i/lub delecji. Dla mnie – ponieważ zajmowałam się kiedyś tym genem – najciekawsza jest rodzina z mutacją w genie *SUPV3L1*, choć podejrzewam, że mutacja wpływa na funkcje jądrowe a nie mitochondrialne produktu tego genu.

Uzyskanie sekwencji jest tylko etapem wstępnym tego typu analiz, konieczna jest bardzo wnikliwa analiza wyników, zarówno pod kątem potencjalnych błędów jak i pod kątem analizy patogenności/potencjalnej patogenności mutacji w genach kandydackich.

To co mi się bardzo podoba w pracy to wykorzystanie danio pręgowanego do próby weryfikacji roli genów podejrzanych o powodowanie małogłowia – jest ewidentne, że zastosowanie drożdży lub modeli komórkowych nie da odpowiedzi na pytanie co robi produkt danego genu w rozwoju mózgu. Doktorant bardzo ładnie we wstępie opisuje jak rozwija się mózg i bardzo dobrze pokazuje jak specyficznie działają geny, których produkty są potrzebne do jego rozwoju – pacjenci z badanej grupy charakteryzują się różnymi dodatkowymi objawami klinicznymi, ale jedynym wspólnym dla wszystkich objawem jest małogłowie.

Tak więc wyciszanie podejrzanego genu u danio pręgowanego jest bardzo ciekawym sposobem badania jego funkcji. Przy wyciszaniu genu *smpd4* uzyskano zarodki danio o zmniejszonych wymiarach głowy (a także zarodki miały zmniejszoną długość ciała, jednak na podstawie indeksu małogłowia jednak to zmniejszenie szerokości głowy było znaczące).

Praca bardzo mi się podobała, mam parę uwag dotyczących języka – przede wszystkim parokrotnie (np. na stronie 9) stosowana jest ilość zamiast liczby (geny są raczej policzalne, więc może istnieć większa liczba, nie ilość, genów), na str. 17 IUGR (intrauterine growth restriction) to hipo-, a nie jak podaje autor, hiper- trofia, na str. 20 microcephaly vera nie za bardzo jest po łacinie (a dokładniej nie całkiem). Bardziej merytorycznie, na str. 29 nie wszystkie choroby związane z mikrotubulami są określane mianem tauopatii. Nie będę dalej wyliczała literówek, są one trudne do uniknięcia ale jednak podam jeszcze jeden przykład – myślę, że pan mgr Dawidziuk (str. 44) stosował, zważywszy że praca nie dotyczy poezji, losowe heksamery, a nie heksametry.

Praca jest bardzo dobrze napisana, ma klasyczny układ z bardzo rozsądnym podaniem pewnych szczegółowych danych (charakterystyka pacjentów, długa lista genów, których mutacje potencjalnie wpływają na występowanie małopłowia, i lista mutacji znalezionych u pacjentów w wyniku sekwencjonowania eksomowego) na końcu w formie załączników. I wstęp i dyskusja świadczą o dużej dojrzałości doktoranta, i o umiejętnym doborze literatury, na której się opierał. Literatura jest zresztą bardzo bogata – 206 pozycji – w tym 45 z ostatnich trzech lat.

Ponieważ mam się ustosunkować do tego, czy spełnia ona warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopnia i tytule w zakresie sztuki, może zacytuję ten ustęp:

Art. 13.

1. Rozprawa doktorska, przygotowywana pod opieką promotora, powinna stanowić oryginalne rozwiązanie problemu naukowego lub artystycznego oraz wykazywać ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej lub artystycznej, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej.

Na pewno rozprawa pana mgr Dawidziuka stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego – ustalenia przyczyn małopłodności w grupie pacjentów; dodatkowo i wstęp i dyskusja i zastosowane metody wykazują ogólną wiedzę teoretyczną kandydata; i niewątpliwie całą pracą świadczy o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Zwracam się więc do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie pana mgr Dawidziuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponieważ niestety pan mgr Dawidziuk nie jest 1. autorem żadnej pracy związanej z doktoratem nie mogę wnioskować o wyróżnienie pracy.

Chciałabym jednak podkreślić, że pracę oceniam bardzo wysoko,

Warszawa, 26.06.2019

UNIwersytet Warszawski
Wydział Biologii
Instytut Genetyki i Biotechnologii
prof. dr hab. Ewa Bartnik

