

# RECENZJA

## pracy doktorskiej

AUTOR PRACY: mgr Dominik Kwiatkowski

TEMAT PRACY: „Związek pomiędzy uszkodzeniami, naprawą DNA oraz zmiennością genów kodujących białka szlaku naprawy DNA przez wycinanie zasad, a ryzykiem występowania choroby Alzheimer’a”

PROMOTOR PRACY: Prof. dr hab. Tomasz Śliwiński

Katedra Genetyki Molekularnej  
Uniwersytetu Łódzkiego

RECENZENT: Prof. WUM dr hab. n. med. Bartosz Łoza

specjalista psychiatra

Kierownik Kliniki Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Klinicznego Centrum Zdrowia Psychicznego SZP ZŁO  
Warszawa-Ochota

Prezes-Elekt Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego  
Prezes Towarzystwa Neuropsychiatrycznego

**korespondencja:**

Klinika Psychiatrii WUM  
02-353 Warszawa, Szczęśliwicka 36  
bartosz.loza@wp.pl  
tel. (+48) 602742919

*Warszawa*

*08 maja 2016*

## 1. PRZEDSTAWIONY DO OCENY MATERIAŁ

**W skład rozprawy doktorskiej wchodzi autoreferat oraz cykl czterech publikacji, w tym jedna przeglądowa i trzy doświadczalne:**

Praca przeglądowa:

1. Kwiatkowski D, Sliwiński T. Naprawa DNA przez wycinanie zasad azotowych w chorobie Alzheimer'a. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68 976-986. 15 pkt, IF 0.573, IF 5-letni 0.670

Prace doświadczalne:

2. Kwiatkowski D, Czarny P, Galecki P, Bachurska A, Talarowska M, Orzechowska A, Bobińska K, Bielecka-Kowalska A, Pietras T, Szemraj J, Maes M, Sliwinski T. Variants of Base Excision Repair Genes MUTYH, PARP1 and XRCC1 in Alzheimer's Disease Risk. *Neuropsychobiology*. 2015;71(3):176-86. 25 pkt, IF 2.261, IF 5-letni 2.610

3. Kwiatkowski D, Czarny P, Toma M, Jurkowska N, Sliwinska A, Drzewoski J, Bachurska A, Szemraj J, Maes M, Berk M, Su K, Galecki P, Sliwinski T. Associations between DNA damage, DNA base excision repair genes variability and Alzheimer's disease risk. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2016 doi: 10.1159/000443953.- 30 pkt, IF 3.547, IF 5-letni 3.240

4. Kwiatkowski D, Czarny P, Toma M, Korycinska A, Sowinska K, Galecki P, Bachurska A, Bielecka-Kowalska A, Szemraj J, Maes M, Sliwinski T. Association between single nucleotide polymorphisms of hOGG1, NEIL1, APEX, FEN1, LIG1 and LIG3 genes and Alzheimer's disease risk. *Neuropsychobiology*. 2016 doi: 10.1159/000444643. - 25 pkt, IF 2.261, IF 5-letni 2.610

Suma: 95 pkt MNiSW, IF 8.642, IF 5-letni 9.130

## 2. ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

1. Grant Narodowego Centrum Nauki nr UMO-2012/05/B/NZ7/03032 „Aspekty funkcjonalne, epigenetyczne oraz genetyczne szlaku naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych w chorobie Alzheimer'a” Kierownik – dr hab. Tomasz Śliwiński prof. nadzw. UŁ
2. Dotacja celowa na finansowanie działalności polegającej na prowadzeniu badań naukowych lub prac rozwojowych oraz zadań z nimi związanych, służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich przyznana przez Dziekana Wydziału BiOŚ UŁ w roku 2015.

### 3. POZOSTAŁY DOROBEK DOKTORANTA

Autor ponadto jest współautorem 3 publikacji o sumie parametrów bibliometrycznych: 65 pkt MNiSW, IF 6.33, IF 5-letni 6.540. Jest także współautorem 8 streszczeń zjazdowych.

### 4. OCENA ETYCZNA

Przedstawione prace nie naruszają zasad bioetycznych obowiązujących w medycynie. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr RRN/227/11/KE).

### 5. TEMATYKA PRACY

Choroba Alzheimerera jest głównym wyzwaniem współczesnej neuropsychiatrii. Chociaż jej rozpowszechnienie zostało w ostatnich latach skorygowane ujemnie, to i tak przed starzejącymi się społeczeństwami, takimi jak polskie, stają w najbliższych latach perspektywy epidemii zaburzeń otępiennych. Dlatego choroba Alzheimerera pozostaje jednym z głównych celów badań genetycznych i biochemicznych w neuropsychiatrii. Celem ostatecznym tych studiów jest stworzenie skutecznych metod leczenia. Obecnie w terapii dysponujemy wyłącznie środkami objawowymi – naczyniowymi, cholinergicznymi i antyglutaminergicznymi, tylko nieznacznie spowalniającymi proces chorobowy.

W badaniach choroby Alzheimerera ciężar prac zmienia się współcześnie z jawnymi klinicznie postaciami na jej wczesne stadia - subkliniczne zaburzenia poznawcze. Projektowane, eksperymentalne i dostępne terapie są skuteczniejsze w tych wczesnych fazach. To z kolei tworzy potrzebę rozwoju metod diagnostycznych opartych na odpowiednio trafnych markerach choroby.

Tematyka przedstawionych przez Doktoranta prac wpisuje się w istotę tych poszukiwań.

### 6. CZY CELE PRACY ZOSTAŁY ZREALIZOWANE ?

Główny cel pracy (w postaci cyklu publikacji) został zrealizowany. Stwierdzono, że obecność określonych genotypów, związanych z wydolnością systemów naprawy DNA, zwiększa bądź zmniejsza ryzyko występowania choroby Alzheimerera.

Doktorant wykazał korygujący wpływ mechanizmów naprawczych DNA na perspektywy rozwoju choroby Alzheimerera. Perspektywy te nie są zdeterminowane tylko genetycznie, ale zbadane mechanizmy antyoksydacyjne mają znaczenie zarówno ściśle biologiczne, jak i środowiskowe. Siłą i specyfiką prac Doktoranta jest zwrócenie uwagi na wpływ polimorfizmów genów kodujących białka naprawy. Uzyskane wyniki mogą być przydatne z punktu widzenia wczesnej diagnostyki i predyspozycji do choroby Alzheimerera.

Niezależnie od praktycznego wymiaru zaprezentowanych badań, Doktorant umacnia ogólniejszą, oksydacyjną hipotezę powstawania otępień. Wiele szczegółowych rezultatów, np. polimorfizmów, ich kombinacji, ma charakter pionierski w ocenie patomechanizmów chorobowych. Pozostaje obecnie pracować nad przeniesieniem rezultatów *in vitro* do praktyki terapeutycznej.

## 7. OGÓLNE UWAGI RECENZENTA

Poniższe uwagi mają charakter względny i nie wpływają na w całości pozytywną ocenę pracy.

Po pierwsze, Autor w swoim autoreferacie ulega akademickiej pokusie zdefiniowania choroby Alzheimera jako zjawiska, które pod względem molekularnym charakteryzuje się „stopniowym odkładaniem w neuronach (a także poza nimi) amyloidu  $\beta$  ( $A\beta$ ) w formie tzw. blaszek amyloidowych, czy też splątków neurofibrylarnych”. Takie stanowisko doktoranta jest nazbyt konserwatywne, niemal zgodne jeszcze z historycznym stanowiskiem samego Alojza Alzheimera. Tymczasem, liczba biochemicznych fenomenów jakie stwierdza się obecnie w przebiegu choroby Alzheimera jest praktycznie trudna do zliczenia. Jednak sama etiologia pozostaje, jak dotychczas, kwestią raczej spekulacji.

Po drugie, Autor deklaruje, że wyniki można będzie wykorzystywać wykonując w określonym zakresie identyfikacje genów związanych z ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera, ponieważ – jak twierdzi w autoreferacie – metoda leczenia „osiąga zadowalającą skuteczność, ale jedynie w przypadku jej odpowiednio wczesnego rozpoczęcia”. Niestety, żadna z metod leczenia nie osiąga obecnie „zadowalającej skuteczności”. Również cała debata naukowa o odpowiednio wczesnej diagnozie i interwencji w chorobie Alzheimera osiągnęła już pewną inflację pojęć. Po prostu nie wiemy, co to znaczy odpowiednio wczesny poziom tych zaburzeń i wymaga to eksperymentalnego ustalenia. Inaczej, owe wczesne zaburzenia staną się kolejnym Świętym Graalem dla poszukujących je badaczy.

Myślę, że uwagi te mogą okazać się pomocne przy przygotowaniu dalszych projektów badawczych i publikacji Autora.

## 8. PODSUMOWANIE

Należy pogratulować Doktorantowi i w nie mniejszym stopniu jego Promotorowi, wdrożenia systematycznych badań nad genetycznymi podstawami choroby Alzheimera. Autor, w tym zakresie, dokonał podstawowego uporządkowania zależności pomiędzy zjawiskami biochemicznymi i do pewnego stopnia także klinicznymi.

Rozprawa (cykl prac) dowodzi umiejętności samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i świadczy o posiadaniu dużej wiedzy teoretycznej i doświadczeniu, właściwie wykorzystywanych przy konstrukcji kolejnych publikacji. Pewne uwagi, które zaprezentowałem, są jedynie zachętą do naukowego doskonalenia się Kolegi.

Podjęcie przez Doktoranta tematyki genetycznych mechanizmów naprawczych w chorobie Alzheimera znacznie wzbogaca nasze rozumienie tego zjawiska. Praca została zrealizowana zgodnie z postawionymi na wstępie założeniami. Pracę w całości uważam za wartościową, stanowiącą oryginalny dorobek Autora.

## 9. WNIOSKI KOŃCOWE

Stwierdzam, iż kolega mgr Dominik Kwiatkowski spełnia warunki ustawowe niezbędne w przewodzie doktorskim.

Przedstawił monotematyczny cykl artykułów ze swoim znaczącym współautorstwem, składający się z 3 prac oryginalnych i 1 przeglądowej, opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Dodatkowo, do spójnego tematycznie cyklu artykułów, dołączył opracowanie (autoreferat) przedstawiający: celowość prowadzonych badań, cel i założenia prac, metodologię badań, wyniki z naukową dyskusją, podsumowanie i wnioski, a także streszczenie w języku angielskim.

Stwierdzam, w odniesieniu do zaprezentowanych dokonań doktoranta, **oryginalność rozwiązania problemu naukowego**, a ponadto adekwatną wiedzę teoretyczną kandydata oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej.

Równocześnie wnioskuję o **wyróżnienie** pracy doktorskiej.

---

z wyrazami szacunku  
dla Wysokiej Rady Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego  
PROF. WUM, DR HAB.N.MED. BARTOSZ ŁOZA

  
**Bartosz Łoza**  
Kierownik Kliniki Psychiatrii 2F3  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego