

Lublin, 17 października 2022

dr hab. n. med. Jolanta Masiak prof. UM w Lublinie
II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Macieja Dulewicza
The assessment of selected proteins related to synaptic plasticity in Alzheimer's Disease.

Chociaż choroba Alzheimera stanowi 60-70% wszystkich przypadków otępienia, obecnie brakuje biomarkerów, które umożliwiłyby wczesne rozpoznanie tej choroby. We wczesnych stadiach choroby Alzheimera obserwuje się już patologię synaps. Dlatego badania nad zmianami stężenia białek zaangażowanych w plastyczność i transmisję synaptyczną są obiecującym kierunkiem poszerzania wiedzy o patofizjologii tej choroby, a badania podjęte przez autora rozprawy są częścią tego kierunku.

Rozprawa oparta jest na spójnym tematycznie zbiorze 5 opublikowanych, recenzowanych artykułów (2 prace przeglądowe i 3 prace oryginalne), które stanowią rozprawę doktorską. Wszystkie publikacje zawarte w rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w czasopismach naukowych o dużym znaczeniu, które są wykazane na liście czasopism MNiSzW wraz z przypisaną im punktacją. Są to czasopisma: (1) International Journal of Molecular Sciences. współczynnik wpływu IF=6.208 i 140 pkt. MNiSzW; (2) Journal of Clinical Medicine, IF=4.964 i 140 pkt.) We wszystkich artykułach zawartych w rozprawie doktorskiej Doktorant jest pierwszym autorem. Rozprawa została podzielona na 14 rozdziałów rozmieszczonych na 165 stronach tekstu.

Struktura rozprawy jest zgodna z klasyczną organizacją raportu badawczego. Część wprowadzająca dobrze opisuje współczesną wiedzę na temat choroby Alzheimera. Cele pracy są dobrze uzasadnione. Projekt badania wraz z metodologią badania korespondują ze sformułowanymi celami pracy. Wyniki są jasno przedstawione, odpowiednio omówione, a wyciągnięte wnioski odwołują się do postawionych celów badawczych. Autor rozprawy zacytował odpowiednią liczbę aktualnych źródeł bibliograficznych. Ryciny są prawidłowo przedstawione. Język i styl jakim napisana jest rozprawa jest zrozumiały i spójny, a błędy i nieścisłości są stosunkowo rzadkie.

Celem badań była ilościowa ocena i analiza potencjalnej użyteczności diagnostycznej wybranych białek odzwierciedlających zaburzenie plastyczności synaptycznej w przebiegu choroby Alzheimera. Autor ustalił 5 etapów, które przeprowadził następnie w badaniach: ocenę stężeń wybranych białek związanych z plastycznością synaptyczną, w tym Ng, NPTXR i FABP3 w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z AD, łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI) oraz osób z grupy kontrolnej bez demencji. Drugim etapem było porównanie stężeń badanych białek pomiędzy badanymi grupami, trzecim korelacja pomiędzy wyżej wymienionymi białkami, klinicznymi biomarkerami a zaburzeniami poznawczymi ocenianymi testami neuropsychologicznymi. Kolejnym etapem była analiza potencjalnej użyteczności diagnostycznej wybranych białek związanych z plastycznością synaptyczną. Ostatnim etapem była bioinformatyczna ocena związku między procesami biologicznymi patologii synaptycznej leżącej u podstaw AD.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Etyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (R-I-002/459/2018). W badaniu wzięło udział 70 pacjentów. Wkład autora w badania był główny w zakresie konceptualizacji, badań, metodologii, oprogramowania, wizualizacji, pisania oryginalnego projektu, edycji. Neurograninę, neuronalny receptor pentaksyny i białko wiążące kwasy tłuszczowe 3 oceniano metodami immunologicznymi (klasyczna metoda ELISA i technologia multipleksowania xMAP na platformie Luminex 200) w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów. Analizę bioinformatyczną przeprowadzono przy użyciu narzędzia do wzbogacania ontologii genów w celu określenia zachodzących zależności między biologicznymi procesami patologii synaptycznej a funkcjami molekularnymi wybranych białek odzwierciedlających patologię synaptyczną i aksonalną. Wyniki wykazały istotnie zwiększone stężenie neurograniny w grupach AD i MCI w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie neuronalnego receptora pentaksyny w płynie mózgowo-rdzeniowym było istotnie niższe w grupach AD i MCI w porównaniu z grupą kontrolną. Istotnie wyższe

stężenie białka wiążącego kwasy tłuszczowe 3 w płynie mózgowo-rdzeniowym zaobserwowano w grupie porównawczej AD, MCI i kontrolnej. Największy obszar pod krzywą zaobserwowano dla stosunku neuronalnego receptora pentraksyny/neurograniny w porównaniu z MCI i grupą kontrolną. Największy obszar pod krzywą zaobserwowano dla stosunku neuronalnego receptora pentraksyny/neurograniny w porównaniu z MCI i grupą kontrolną. Analiza bioinformatyczna powszechnych procesów biologicznych w oparciu o terminologię Gene Ontology dla biomarkerów kandydujących i klasycznych wykazała, że zarówno „modulacja chemicznej transmisji synaptycznej” jak i „regulacja sygnalizacji transsynaptycznej” są wspólne dla neurograniny, neuronalnego receptora pentraksyny, Tau i beta-amyloidu. Badania wykazały, że neurogranina, neuronalny receptor pentraksyny, neuronalny stosunek receptora pentraksyny do neurograniny oraz białko wiążące kwasy tłuszczowe 3 mogą być obiecującymi biomarkerami procesów związanych z funkcją synaptyczną.

PODSUMOWANIE I WNIOSEK

Myślenie badawcze Doktoranta wyraźnie cechuje niezależność i oryginalność. Rozprawa pokazuje bardzo dobrą wiedzę i umiejętności wykorzystania odpowiednich technik i metod badawczych. Mgr Maciej Dulewicz potrafił wykazać w swojej rozprawie, że umie krytycznie analizować wyniki i dyskutować je z odpowiednią literaturą. Wysokiej jakości są również aspekty językowe, stylistyczne i techniczne rozprawy.

Reasumując pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska mgr Macieja Dulewicza p.t. „*The assessment of selected proteins related to synaptic plasticity in Alzheimer's Disease.*”.

- 1 Stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktoranta zagadnień naukowych;
- 2 W przedstawionej do oceny rozprawie Doktorant wykazał ogólną wiedzę teoretyczną przedmiotu;
- 3 Recenzowana rozprawa doktorska potwierdza umiejętności Doktoranta do prowadzenia pracy naukowej;

4 Badania zaprezentowane w rozprawie doktorskiej są oryginalne i powinny być kontynuowane

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Ustawa Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce t.j.Dz.U. z 2022 poz 574 z późn. zm.). Wnoszę zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Macieja Dulewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. I wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej ze względu na nowatorski charakter badań.



dr hab. n. med. Jolanta Masiak prof. UM w Lublinie

Lublin, 17 października 2022