

Łódź, 29.10.14

Dr hab. n. med. prof. nadz Elżbieta Miller
Zakład Medycyny Fizykanej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr. Anny Merez

pt. : *Znaczenie procesów naprawy DNA oraz polimorfizmów genów mechanizmu wycinania zasad azotowych: OGG1, MUTYH, ADPRT, APE1 w patogenezie neuropatii cukrzycowej.*

Przedstawiona do recenzji monografia liczy 151 stron posiada typowy dla dySSERTacji doktorskich układ treści. Praca porusza bardzo ważny i złożony problem medyczny jakim jest cukrzyca. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania koncentrują się w szczególności na najczęstszym jej powikłaniu neuropatii. Biorąc pod uwagę częstość występowania neuropatii cukrzycowej (około 110 mln ludzi na świecie) oraz niecharakterystyczny przebieg kliniczny dotyczący różnych części układu nerwowego, trudną wczesną diagnostykę oraz brak możliwości skutecznego leczenia wydaje się, iż poznanie molekularnych mechanizmów tej choroby stwarza potencjalną szansę na poprawę diagnostyki oraz leczenia. Dlatego przeprowadzone badania których celem była analiza wariantów polimorficznych genów naprawy uszkodzeń oksydacyjnych DNA: OGG1, MUTYH, ADPRT, APE1 w wyselekcjonowanej grupie chorych z cukrzycą typu 2 powikłaną i niepowikłaną neuropatią w odniesieniu do grupy kontrolnej oraz ocena poziomu uszkodzeń oksydacyjnych DNA wraz z efektywnością ich naprawy w limfocytach są ważnym badaniem klinicznym poszukiwania podłoża genetycznego udziału stresu oksydacyjnego w patogenezie tej choroby. Materiał badawczy stanowiła duża grupa 460 osób podzielonych na 3 grupy; 130 – chorych z cukrzycą typu 2 wraz z neuropatią (T2DM/DSPN), 140 z cukrzycą typu 2 bez polineuropatii (T2DM) oraz 190 osób z bez zaburzeń metabolicznych. Wyczerpująco przedstawiono kryteria włączające i wyłączające z badania oraz charakterystykę badanej populacji. Wstęp stanowi rzeczowe wprowadzenie w tematykę podjętych badań, szczególnie dużo uwagi poświęcono procesom stresu oksydacyjnego oraz mechanizmom naprawy DNA. Doktorantka jasno przedstawiła aktualne dane piśmiennictwa wprowadzając czytelnika w cele, które zostały sformułowane jasno i wyczerpująco. Wybór badanych genów OGG1, MUTYH, ADPRT, APE1 został podjęty przez Doktorantkę na podstawie analizy bazy danych National Center for Biotechnology Information (NCBI). Startery dla genów zostały wybrane na podstawie aktualnych danych z piśmiennictwa, które dokładnie zostały w pracy przedstawione.

W przeprowadzonych przed mgr. A. Merez badaniach wykazano zwiększony poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA obserwowany u pacjentów z T2DM i DSPN co może być

wynikiem nieprawidłowego procesu naprawy DNA związanego ze zmniejszoną aktywnością badanych genów naprawy DNA będącym skutkiem polimorfizmów w genach, takich jak 399 XRCC1 i 726 ADPRT. Stanowią one potencjalne czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy. Otrzymane przez Doktorantkę wyniki są bardzo istotną obserwacją kliniczną, gdyż stwarzają możliwości opracowania nowych testów diagnostycznych oraz efektywniejszych metod profilaktyki neuropatii cukrzycowej.

Według danych literaturowych rozważając możliwe genetyczne uwarunkowania neuropatii, bierze się pod uwagę głównie znaczenie innych polimorfizmów genów, również zaangażowanych w etiologię tego schorzenia, takich jak konwertazy angiotensyny, czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, UCP2, reduktazy aldozy, syntetazy NO, adiponektyny oraz apolipoproteiny. Dlatego też, zwraca uwagę przeprowadzenie przez mgr. A. Merez pionierskiego badania aktywności procesu BER w przypadku neuropatii cukrzycowej. Nieprawidłowości procesu naprawy DNA typu BER są często związane z neurodegeneracją, więc przeprowadzenie tego badania w aspekcie ryzyka neuropatii wydaje się być wysoce uzasadnione. Przedstawione przez Doktorantkę wyniki sugerują niższą choć nie istotną statystycznie aktywność procesu BER w ekstraktach białkowych w grupie pacjentów z T2DM/DSPN w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Dużą wartością kliniczną przeprowadzonych przez Doktorantkę badań jest analiza wrażliwości na nadtlenek wodoru i efektywność naprawy DNA, która to w 2 grupach badawczych chorych na cukrzycę t.2 jest zmieniona tzn. liczba pęknięć nici DNA była znacząco wyższa, a efektywność naprawy uszkodzeń znacząco obniżona, szczególnie w grupie neuropatii cukrzycowej. Istnieje w związku z tym możliwość, że pacjenci z neuropatią są bardziej wrażliwi na stres oksydacyjny i/lub ich system antyoksydacyjny nie jest dostatecznie wydolny. Warta podkreślenia jest również interpretacja porównawcza uzyskanych wyników prowadzona w dyskusji zwracająca uwagę na złożoność problemu badawczego jakim jest cukrzyca oraz nakreślenie planu dalszych badań dotyczących udziału stresu oksydacyjnego w tej chorobie.

Reasumując, wybór materiału badawczego jego uzasadnienie, sposób przedstawienia wyników i prowadzenie dyskusji nie budzi wątpliwości. Należy podkreślić oryginalny i nowatorski charakter badań dotyczący bardzo ważnego i złożonego problemu społecznego jakim jest cukrzyca, szczególnie w aspekcie zaburzeń neurologicznych. Wnioski uzyskane przez mgr. A. Merez są właściwe i rozważne znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach i odpowiadają przedstawionym celom. Literatura obejmuje 344 wyselekcjonowane, pozyceje piśmiennictwa anglojęzycznego.

Na podstawie przytoczonych powyżej rozważań stawiam wniosek do Wysokiej Rady o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Stawiam również wniosek do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy.

