

# Ocena rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Jaśkiewicz pt. „Wielopoziomowa charakterystyka molekularna regionów topograficznych rogówki w stożku rogówki”

## Uwagi wstępne

Stożek rogówki (keratoconus) to postępujące schorzenie degeneracyjne rogówki, które charakteryzuje się jej stopniowym ścięciem i uwypukleniem w kształcie stożka. W wyniku tego dochodzi do zmian i zaburzenia refrakcji, co prowadzi do pogorszenia ostrości widzenia. Stożek rogówki występuje z częstością około 1:2000 osób. Najczęściej pojawia się w wieku dojrzewania i ulega progresji do 3 lub 4 dekady życia.

Przyczyna stożka rogówki nie jest w pełni poznana. Obecnie uważa się, że jego rozwój jest spowodowany przez nałożenie się na siebie kilku czynników. Wśród czynników przyczyniających się do rozwoju choroby wymienia się: nadmierną ekspozycję na promienie ultrafioletowe, nadmierne pocieranie oczu, atopowe zapalenie skóry zlokalizowane na powiekach, alergiczne choroby oczu, choroby uwarunkowane genetycznie, takie jak zespół Downa, zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa, wrodzoną ślepotę Lebera. Zidentyfikowane podłoże genetyczne obejmują warianty sekwencji różnych genów, do których należą m. in. VSX1, DOCK9, STK24, IPO5, TGFBI. Ponadto przyjmuje się obecnie, że przewlekły stan zapalny wraz z nagromadzeniem cytokin, proteaz i reaktywnych form tlenu ma udział w rozwoju stożka rogówki.

Przebudowa nabłonka rogówki stanowi istotny obraz kliniczny choroby. Nadal, mimo szerokiego zakresu prowadzonych na świecie badań, nie do końca przeanalizowano podłoże molekularne zmian w obrębie epithelium. Zatem podjęcie przez Doktorantkę badań zmierzających do poznania aspektów transkryptomicznych, proteomicznych oraz dotyczących wariantów sekwencji genomu w poszczególnych regionach topograficznych nabłonka rogówki jest w pełni uzasadnione. Temat pracy doktorskiej należy uznać za zadanie badawcze aktualne, interesujące i ważne z naukowego punktu widzenia.

## Ocena formalna pracy

Oceniana przeze mnie rozprawa jest osiągnięciem naukowym przedstawionym przez Doktorantkę w cyklu powiązanych tematycznie publikacji naukowych zatytułowanych „Wielopoziomowa charakterystyka molekularna regionów topograficznych rogówki w stożku rogówki”. Tytuł oddaje zawartość rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa obejmuje 185 stron i zawiera wykaz stosowanych skrótów, wykaz nazw genów, wprowadzenie, cele pracy doktorskiej, omówienie publikacji stanowiących



rozprawę, kopie publikacji, podsumowanie i wnioski, streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim i streszczenie w języku angielskim. Dalsze numerowane strony zawierają oświadczenia współautorów publikacji oraz piśmiennictwo, które obejmuje 53 pozycje, w większości z ostatnich 10 lat.

Publikacje uwzględnione w cyklu obejmują 4 artykuły oryginalne opublikowane w międzynarodowych monografiach i czasopismach naukowych znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters): Genetic Diseases of the Eye 3rd Edition (2023), Investigative Ophthalmology and Visual Science (2023), PLoS One (2023), Frontiers in Immunology (2023). Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF dla cyklu prac (wg Web of Science 2023) wynosi 15,3 a punktacja według MEiN 420.

We wszystkich 4-ch pracach mgr Katarzyna Jaśkiewicz jest pierwszym autorem. Udział własny Kandydatki, jak wynika z dołączonych oświadczeń, określających indywidualny wkład autorów w powstawaniu prac stanowiących rozprawę doktorską, był wiodący.

Należy podkreślić, że prace wykonano w ramach projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (projekt OPUS 2018/31/B/NZ5/03280).

#### Ocena merytoryczna pracy

We wprowadzeniu Doktorantka klarownie uzasadnia potrzebę podjęcia zaplanowanych zagadnień. Skupia się na stożku rogówki, uwzględniając zarówno epidemiologię jak i patogenezę tego schorzenia. Autorka prezentuje aktualne poglądy na rolę czynników genetycznych i molekularnych. Cel pracy został ogólnie określony jako poszerzenie wiedzy na temat zmian molekularnych w poszczególnych regionach topograficznych nabłonka rogówki wraz z identyfikacją czynników środowiskowych warunkujących fenotyp keratoconus. Następnie doktorantka przedstawiła listę 4 zadań badawczych, które prowadziły do osiągnięcia celu.

Omawiając poszczególne prace cyklu należy nadmienić że otwierająca cykl pierwsza praca jest pracą przeglądową. Po dokonaniu analizy 282 pozycji literaturowych, kandydatka w 7 rozdziałach kolejno dokonała charakterystyki stożka rogówki, omówiła etiologię, częstość jego występowania i naturalną historię choroby, obraz kliniczny, dostępne możliwości terapeutyczne, środowiskowe i behawioralne czynniki ryzyka, wyniki badań molekularnych umożliwiające zrozumienie patogenezы keratoconus, przedstawiła choroby współwystępujące i wskazała przyszłe kierunki badawcze. Rozdział wzbogacony jest o tabele z zestawieniem najważniejszych genów sprawczych stożka rogówki.

W drugiej publikacji postawiono hipotezę, że zmiany molekularne w nabłonku rogówki są różne w poszczególnych regionach topograficznych i mają one wpływ na przebudowę nabłonka w przebiegu choroby. Badanie przeprowadzono na próbkach epithelium od 23 pacjentów ze stożkiem rogówki, z kolei materiałem kontrolnym był nabłonek od 5 osób zdrowych. W poszczególnych regionach



topograficznych rogówki stwierdzono istotne różnice w gęstości i ilości jąder komórkowych, różnice w intensywności procesów apoptozy, naprawy DNA, przejścia epithelialno-mezenchymalnego. Dodatkowo zidentyfikowano 11 białek sklasyfikowanych jako odróżniające centralny region rogówki osób ze stożkiem od osób z grupy kontrolnej. Należy podkreślić, że opisana ocena morfologiczna i molekularna w zależności od regionów topograficznych rogówki należy do pierwszych tego typu badań w literaturze światowej.

W kolejnej części cyklu Autorka skupiła się na czynnikach środowiskowych, behawioralnych i społeczno-ekonomicznych mających udział w etiologii stożka rogówki. W badaniu wzięło udział 118 pacjentów ze stożkiem i 73 zdrowe osoby przyporządkowane do grupy kontrolnej. Pacjentów przebadano klinicznie oraz przeprowadzono ankietę z pytaniami dotyczącymi środowiskowych, behawioralnych i społeczno-ekonomicznych czynników ryzyka stożka. Po analizie statystycznej uzyskanych danych autorka wysunęła wniosek, że przede wszystkim pocieranie oczu wywołujące uszkodzenie epithelium i aktywację procesu zapalnego wpływa na apoptozę, migrację i adhezję komórek, które kształtują fenotyp keratokonus.

W ostatniej pracy cyklu Autorka wykorzystwała metodę sekwencjonowania całego genomu pozyskanego z komórek epithelium do badania zmienności genomowej. W badaniu wykorzystwała epithelium 4 niespokrewnionych pacjentów z keratoconus i 2 osób bez stożka. W pracy Kandydatka znalazła liczne warianty sekwencji kodujących i niekodujących w genach mogące mieć znaczenie w procesach wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Powyższe wskazuje na genetyczne aspekty procesu zapalnego obecnego w stożku rogówki.

W mojej ocenie postawione przez Doktorantkę cele zostały osiągnięte, co znajduje potwierdzenie w wynikach i wnioskach prezentowanych w cyklu. Forma opracowania rozprawy doktorskiej spełnia wymagania precyzyjnego przedstawienia wyników uzyskanych za pomocą różnych metod biologii i badania klinicznego pacjentów. Zobowiązany jako recenzent podnoszę zauważony drobny błąd. Zwracam uwagę na niewłaściwy zapis dystrofii Fuchsa na stronie 17.

## Podsumowanie

Praca w mojej opinii jest interesującym opracowaniem o istotnej wartości poznawczej i posiada implikacje kliniczne. Ważność, a równocześnie skala trudności podjętej problematyki, wykorzystanie wielu technik biologii molekularnej, skuteczna współpraca ze specjalistami chorób oczu zasługuje na szczególne uznanie i wyróżnienie.

W mojej ocenie praca pod tytułem „Wielopoziomowa charakterystyka molekularna regionów topograficznych rogówki w stożku rogówki” w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych oraz spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 487 ze zm.). Pozwalam sobie zatem przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej wniosek o dopuszczenie mgr Katarzyny

Jaśkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy w przypadku uzyskania stopnia doktora.

Poznań, 10.11.2023

prof. dr hab. n. med. Marcin Stopa  
specjalista chorób oczu  
1058938

