



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

Dr hab. Egbert Piasecki, prof. PAN
Laboratorium Wirusologii
Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirsztfelda
Polskiej Akademii Nauk

Wrocław, 2 listopada 2018 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Jabłońskiej pt. „Wybrane markery molekularne zakażeń wrodzonych wirusem cytomegalii: rola polimorfizmu genów kodujących kompleks gCIII wirusa i ekspresja receptorów RIG-I-podobnych”

wykonanej w Pracowni Wirusologii Molekularnej i Chemii Biologicznej
Instytutu Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk
pod opieką naukową dr hab. n. med. Edyty Paradowskiej

Zakażenie wirusem cytomegalii jest bardzo rozpowszechnione, przy czym większość osób zakażonych nie odczuwa dolegliwości lub są one mało charakterystyczne. Objawy pojawiają się głównie w szczególnych okolicznościach, jak na przykład stan immunosupresji. Istotnym problemem są również zakażenia wertykalne prowadzące do zaburzeń w rozwoju dziecka. W tym zakresie niezmiernie ważne byłoby przewidywanie zagrożenia, a jeszcze ważniejsze uzyskanie możliwości działań zapobiegawczych. Poznanie uwarunkowań zakażenia oraz skutecznej odpowiedzi odpornościowej jest zadaniem ważnym, stwarzającym podstawy do dalszych, praktycznych działań. Zadanie to mieści się w ramach celu określonego w pracy doktorskiej Pani mgr Agnieszki Jabłońskiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została napisana w postaci klasycznej monografii o objętości 161 stron. Układ pracy jest tradycyjny w formie, biorąc za punkt odniesienia rozprawy z zakresu nauk biologicznych i medycznych.



Wstęp jest bardzo dobrze napisany. Doktorantka klarownie przedstawiła zagadnienia związane z zakażeniem cytomegalowirusem, poczynając od charakterystyki wirusa, a kończąc na omówieniu receptorów zaangażowanych w rozpoznawanie materiału genetycznego CMV. Informacje zamieszczone we wprowadzeniu prowadzą do określenia celów badawczych. Obejmują one określenie zmienności genów kodujących białka osłonki wirusa w izolatach klinicznych oraz ocenę ekspresji receptorów RIG-I-podobnych w łożyskach.

Do osiągnięcia założonych celów Doktorantka wykorzystwała szereg metod, takich jak hodowle komórkowe, namnażanie i mianowanie wirusów, ocena ekspresji genów, oznaczanie poziomu cytokin, określanie wariantów białek wirusowych, wykrywanie polimorfizmów w genach wirusa. Zastosowane metody są adekwatne do realizowanych zadań.

Szczegółowo przedstawione wyniki stanowią znaczną część pracy. Kolejne etapy badań zostały dokładnie omówione i zilustrowane na 10 rycinach i 18 tabelach. Wyniki zaprezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w *Clinical and Experimental Immunology*, w której to publikacji Doktorantka jest pierwszą autorką.

Dyskusja jest bardzo krytyczna w odniesieniu do badań własnych. Doktorantka wykazała się dużą znajomością literatury w omawianej dziedzinie. Cytowane piśmiennictwo, zawierające 376 pozycji, obejmuje również najnowsze prace. Dyskusję wieńczy osiem wniosków, sformułowanych zwięźle i klarownie.

Na podkreślenie zasługuje wielka staranność edytorska, rozumiana zarówno jako ścisłe przestrzeganie i konsekwentne stosowanie reguł przyjętych w naukach biologiczno-medycznych, jak i widoczna precyzyjna korekta, która pozwoliła wyeliminować drobne błędy zawsze pojawiające się w czasie tworzenia tekstu.

W ramach obowiązków recenzenta przedstawiam następujące uwagi krytyczne w zakresie zarówno merytorycznym, jak i edytorskim. Odnotowuję je zgodnie z kolejnością występowania w pracy.

1. Strona 32, ryc. 5. Miejsca proponowane jako drogi zakażenia wertykalnego hCMV oznaczono liczbami. Brak w podpisie pod rysunkiem wyjaśnień co oznaczają kolejne liczby sprawia, że identyfikacja tych miejsc jest niejasna dla czytelnika nie zaznajomionego dobrze z tematem.

2. Strona 35. Rozwinięcie nazwy HLA zawiera błąd w pisowni wersji angielskiej.

3. Strony 40 i 41. Wirus z rodziny *Flaviviridae* powinien być opisany jako wirus dengi (z małej litery), gdyż denga nie jest nazwą własną, a określeniem choroby (tak jak grypa, ospa, itp.). Słowo „denga”, ang. „dengue”, wywodzi się prawdopodobnie z języka suahili i odnosi się do objawów choroby.

4. Strona 49 i 70.

a) Tabele 2 i 12 są w dużej części identyczne. W obu wyszczególnione są w ten sam sposób objawy związane z zakażeniem hCMV. Zważywszy, że tabela 12 zawiera więcej informacji ze względu na zamieszczenie wyników analizy statystycznej, tabela 2 wydaje się zbędna;

b) W tabeli 12 odsetek noworodków z zakażeniami objawowymi powinien wynosić 100, tak jak podano w tabeli 2;

c) W tabelach 2 i 12 wyliczone odsetki niemowląt z różnymi objawami nie odnoszą się do $n=100$, jak można by sądzić czytając nagłówek kolumny w tabeli, ale do $n=94$. Przypis z wyjaśnieniem jest słabo dostrzegalny i co gorsza odnosi się do zakażeń bezobjawowych, co jest nielogiczne. Zestawienie danych byłoby bardziej czytelne, gdyby było inaczej skonstruowane, np. lekkie przesunięcie w prawo danych odnoszących się do objawów, co dawałoby do zrozumienia, że mamy do czynienia z podgrupami w ramach zakażeń objawowych.

5. Strony 50 i 118. Wyliczenie odsetka przypadków objawowych podane jest jako „51/100 (54,3%)” oraz „9/100 (9,6%)”. W sposób oczywisty ułamek nie zgadza się z podanym obliczonym procentem. Doktorantka jako punkt odniesienia ma na myśli zapewne wartość „94”, która w tabeli 2 informuje o liczbie zakażeń objawowych w analizowanej grupie niemowląt. Zatem albo wartości ułamkowe powinny być skorygowane, albo forma zapisu powinna być inna.

6. Strona 119. Zdanie: „VSV rzadko wywołuje naturalne zakażenia u ludzi i w populacji ludzkiej nie stwierdza się obecności specyficznych przeciwciał anti-VSV” jest dyskusyjne. Jest to prawdziwe, gdy mówimy o populacji polskiej, czy szerzej europejskiej. W Ameryce Środkowej i Północnej infekcje tym wirusem występują i na niektórych obszarach wiejskich są nawet dość częste (20-30% populacji) co stwierdza się m.in. poprzez wykrywanie swoistych przeciwciał.

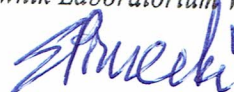
Należy zaznaczyć, że przedstawione uwagi krytyczne mają charakter techniczny bądź polemiczny i nie mają wpływu na ogólną bardzo wysoką ocenę pracy.

Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska jest oryginalnym i wartościowym opracowaniem rzucającym nowe światło na zagadnienie wertykalnych zakażeń cytomegalowirusem. Doktorantka opanowała różnorodne nowoczesne i pracochłonne metody badawcze z zakresu biologii molekularnej i technik hodowli komórkowych. Uzyskane wyniki poszerzają naszą wiedzę na temat uwarunkowań zakażeń CMV dając podstawy do poszerzania diagnostyki i udoskonalania terapii.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że praca doktorska Pani mgr Agnieszki Jabłońskiej spełnia wymogi stawiane osobom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora wynikające z Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami (Dz. U., 2016, poz. 882). W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi o dopuszczenie Pani mgr Agnieszki Jabłońskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na duże znaczenie podjętego przez Doktorantkę tematu, zakres i stopień trudności przeprowadzonych badań, uzyskanie wartościowych wyników oraz wzorową formę edytorską pracy, a także opublikowanie części wyników, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Kierownik Laboratorium Wirusologii



dr hab. Egbert Piasecki, prof. PAN