

Łódź, 16 marca 2024

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii  
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź  
Tel. 426393571  
E-mail: [dariusz.moczulski@umed.lodz.pl](mailto:dariusz.moczulski@umed.lodz.pl)

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Leny Rutkowskiej  
zatytułowanej  
„Analiza podłoża genetycznego wybranych dyslipidemii pierwotnych  
z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji”**

Rozprawa doktorska składa się z cyklu publikacji, w skład którego wchodzi  
dwa oryginalne artykuły naukowe oraz jeden opis przypadku. Łączna punktacja Ministerstwa  
Nauki i Szkolnictwa Wyższego tego cyklu publikacji wynosi 270 punktów, natomiast łączny  
*impact factor* 10,600.

Mgr Lena Rutkowska jest pierwszym autorem we wszystkich 3 publikacjach  
składających się na rozprawę doktorską. Artykuły te zostały opublikowane  
w języku angielskim w 2022 roku w czasopismach, takich jak *Genes* i *Diagnostics*.  
Wszystkie publikacje dotyczą problematyki podłoża genetycznego dyslipidemii.

W pierwszej publikacji przedstawiono wyniki badania 57 dzieci z rodzinną  
hipercholesterolemią. Używając technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS)

przeanalizowano panel 21 genów, w których warianty genetyczne mogą być odpowiedzialne za występowanie rodzinnej hipercholesterolemii. Analizując dane sekwencjonowania wykryto warianty patogenne lub potencjalnie patogenne u 33 badanych dzieci. Warianty te znajdowały się w genach *LDLR*, *APOB*, *ABCG5* oraz *LPL*. Patogenność wykrytych po raz pierwszy wariantów była sprawdzana porównując dziedziczenia danego wariantu w rodzinie z dziedziczeniem hipercholesterolemii. Wykonanym badaniu potwierdzono, że zastosowana metoda badawcza jest skuteczna w wykrywaniu nowych wariantów genetycznych odpowiedzialnych za rodzinną hipercholesterolemię.

W drugiej publikacji przedstawiono wyniki badania 136 osób dorosłych i dzieci z rodzinną hipercholesterolemią, u których mimo przeprowadzonych badań nie wykryto wariantu genetycznego odpowiedzialnego za rodzinną hipercholesterolemię o charakterze zmiany pojedynczego nukleotydu. U tych osób przeprowadzono badania, których celem było znalezienie wariantu genetycznego o charakterze zmiany liczby kopii (CNV). Używając metody sekwencjonowania następnej generacji (NGS) wykryto wariant polegający na zmianie liczby kopii (CNV) u 57 osób z rodziną hipercholesterolemią. Następnie u 30 osób, u których nie wykryto wariantu odpowiedzialnego za rodzinną hipercholesterolemią używając metody NGS, wykonano badanie z użyciem techniki multipleksowej zależnej od ligacji amplifikacji sond (MLPA). Stosując technikę MLPA znaleziono patogenny wariant o charakterze zmiany liczby kopii (CNV) u 10 osób. Przy pomocy techniki MLPA wykryto duplikację eksonów 4-8, delecję eksonów 4-8 oraz delecję eksonów 9-10 w genie *LDLR*.

W trzecim artykule omówiono problematykę związaną z rodzinną lipodystrofią częściową. U pacjentki z tą chorobą oraz u członków jej rodziny przeprowadzono badania w celu wykrycia patogennego wariantu genetycznego. Zastosowano technologię

sekwencjonowania następnej generacji (NGS) i przeanalizowano panel zawierający geny *LMNA* oraz *PPARG*. U badanej pacjentki wykryto wariant genetyczny w eksonie 4 genu *PPARG*. Wariant ten został również wykryty u matki i syna tej pacjentki. Wariant ten nie był do tej pory przedstawiony w dostępnych bazach danych dotyczących rodzinnej lipodystrofii częściowej oraz genu *PPARG*. Na podstawie przeprowadzonej analizy, w tym dziedziczenia danego wariantu w rodzinie, oceniono wykryty wariant jako potencjalnie patogenny.

Poza zawartymi w rozprawie doktorskiej 3 artykułami w języku angielskim, omówiono również w języku polskim zagadnienia związane z opublikowanymi artykułami. Omówiono podział wrodzonych zaburzeń gospodarki lipidowej oraz rolę badań genetycznych w ich rozpoznaniu. Przedstawiono najczęściej stosowane kryteria diagnostyczne ułatwiające rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej.

W rozprawie doktorskiej jasno przedstawiono cel badania. Opisano badaną grupę chorych oraz zastosowaną metodykę badań genetycznych. Podsumowano opublikowane wyniki badań i wysunięto prawidłowe wnioski odpowiadające postawionemu celowi badania. W rozprawie doktorskiej prawidłowo zacytowano 28 aktualnych pozycji piśmiennictwa.

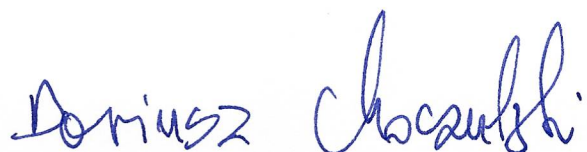
Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w sposób staranny. Jest spójna tematycznie i zawiera wszystkie wymagane elementy. Powstała ona na podstawie badań dotyczących ważnego zagadnienia klinicznego, jakim są dyslipidemie pierwotne. Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach międzynarodowych o szerokim zasięgu.

Rozprawa doktorska przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu.

Kandydatka do stopnia naukowego doktora wykazała się odpowiednią wiedzą teoretyczną oraz umiejętnościami samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska odpowiada wymaganiom określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dziennik Ustaw z 2023 roku pozycja 742 z późniejszymi zmianami).

Biorąc po uwagę powyższe fakty, pozytywnie oceniam przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską i składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.



Prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski