Laboratory of Molecular Genetics
Department of Medical Sciences
Medical University Lublin
Collegium Universum
Chodzki 1, 20-093 Lublin, Poland

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Anny Szoszkiewicz

Mgr Anna Szoszkiewicz przedłożyła do recenzji rozprawę doktorską zatytułowaną „Analiza podłoża genetycznego wybranych wad rozwojowych kręgów u ludzi". Na rozprawę składają się: wstęp, jeden opublikowany artykuł o charakterze przeglądowym oraz dwa artykuły o charakterze badawczym. Ponadto manuskrypt zawiera liczne dokumenty powiązane z życiorysem naukowym (CV) oraz inne załączniki spełniające wymogi formalne, niemające jednak bezpośredniego związku z merytoryczną zawartością pracy.

We wstępie autorka wyjaśnia embrionalne pochodzenie kręgów, przybliża pojęcie wrodzonych wad rozwojowych kręgów (ang. *congenital vertebral malformations* – CVM) oraz opisuje znane mutacje powiązane z tym stanem chorobowym. Część wprowadzająca kończy się omówieniem wyzwań badawczych w określaniu podłoża genetycznego CVM. Następnie przedstawiono cel ogólny oraz cele szczegółowe rozprawy. W dalszej kolejności zamieszczono krótki opis artykułów wchodzących w skład rozprawy, a całość zamykają przedruki opublikowanych prac.

Przedłożona rozprawa doktorska jest interesująca i dostarcza koncepcji przydatnych w dalszych badaniach nad genetycznym i molekularnym podłożem CVM. Pracę ma jednak pewne mankamenty, do których autorka powinna się odnieść.

Wstęp jest znacznie słabszy merytorycznie niż załączony artykuł przeglądowy. Nie jest dla mnie jasne, dlaczego wspomniana praca przeglądowa nie została wykorzystana jako wstęp do rozprawy. Artykuł ten zawiera szereg kluczowych szczegółów, których we wstępie całkowicie zabrakło. Wprowadzenie charakteryzuje się zbyt dużym stopniem ogólności w ujęciu podjętej tematyki badawczej.

- **Pochodzenie struktur:** Kręgi nie wywodzą się bezpośrednio z somitów, lecz bardzo dobrze zdefiniowanej części somitu. Jest to w przeglądówce ale zabrakło we wstępie. Dlaczego?
- **Pominięcie struktur:** W tekście nie wspomniano o jądrze miażdżystym (łac. *nucleus pulposus*), podczas gdy zaburzenia jego formowania również prowadzą do powstania CVM.
- **Brak precyzji:** Sformułowano tezę o udokumentowanym związku przyczynowo-skutkowym między CVM a określonymi mutacjami, nie podano jednak żadnych szczegółów.

Laboratory of Molecular Genetics
Department of Medical Sciences
Medical University Lublin
Collegium Universum
Chodzki 1, 20-093 Lublin, Poland

- **Niejasność terminologiczna:** Nie jest dla mnie jasne, co dokładnie oznacza pojęcie „architektura genetyczna CMV" (ang. *Genetic Architecture of CMV*).
- **Brak dowodów:** Jedną z wysuniętych tez jest teza nr 3. W rozprawie nie odnalazłem jednak dowodów na jej poparcie, a jedynie przesłanki o charakterze poszlakowym. Jakie eksperymenty należałoby przeprowadzić, aby jednoznacznie zweryfikować i obronić tę tezę?

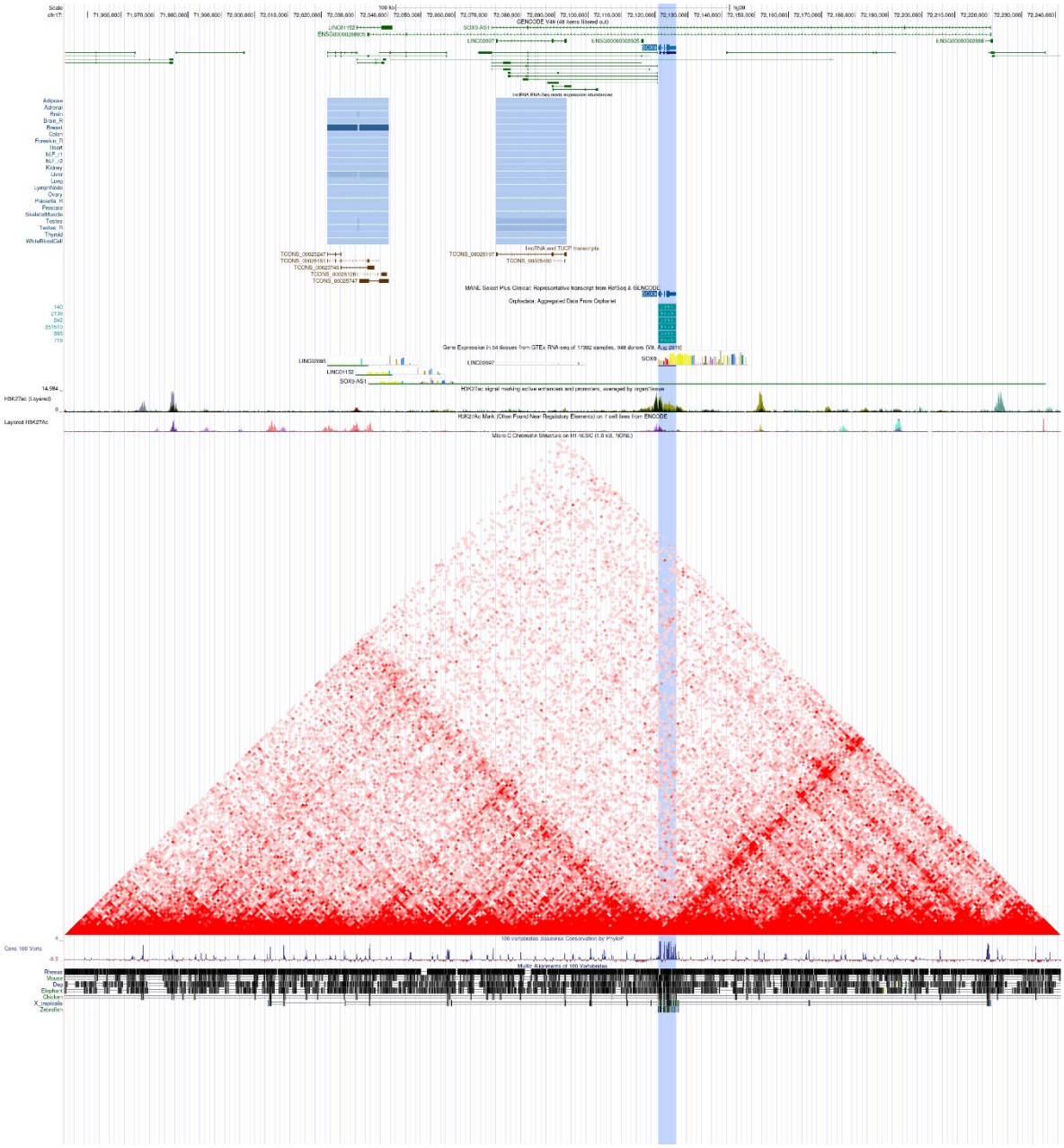
We wstępie widoczna jest również ważny brak. Choć cele rozprawy zostały sformułowane, zabrakło postawienia hipotezy badawczej – chciałbym dowiedzieć się, jak ta hipoteza brzmi.

W ramach doktoratu opublikowano dwa artykuły badawcze. Pierwszy z nich dotyczy delecji regionu położonego powyżej (w kierunku 5') genu *SOX9*, powiązanej z dysplazją kampomeliczną bez cech odwrócenia płci (ang. *acampomelic dysplasia*) oraz wrodzonym brakiem mini-pokwitania (ang. *absent minipuberty*). W odniesieniu do tej pracy mam dwa pytania:

- Jakie są molekularne podstawy determinacji płci i jak można wyjaśnić na poziomie molekularnym fakt, że u osoby o kariotypie XY występują w pełni wykształcone żeńskie cechy płciowe?

- Rycina 2 (panel D) jest niekompletna. Poniżej przedstawiam alternatywną wersję tej ryciny. Zastanawia mnie, dlaczego autorka przeoczyła dwie kwestie: gen *SOX9* wydaje się zlokalizowany bardzo blisko insulatora zdefiniowanego jako miejsca gdzie białko CTCF i kompleks kohezynowy się tworzy– jak można zinterpretować tę obserwację? Czy usunięty region opisany przez autorkę

znajduje się w obrębie tej samej domeny asocjującej topologicznie (TAD), czy poza nią? Jakie



implikacje niesie za sobą ta lokalizacja?

- Druga kwestia dotyczy faktu, że usunięty region zawiera bardzo dobrze scharakteryzowany, kluczowy element regulatorowy. Chciałbym usłyszeć, co to za element i jakie skutki – poza samą regulacją genu *SOX9* – może nieść za sobą jego delecja.

Drugi artykuł donosi o zidentyfikowaniu kilku mutacji kandydackich powiązanych z CVM. Jeden

Laboratory of Molecular Genetics
Department of Medical Sciences
Medical University Lublin
Collegium Universum
Chodzki 1, 20-093 Lublin, Poland

przypadek ma charakter dziedziczny, pozostałe są sporadyczne. W pracy przedstawiono spekulacje dotyczące potencjalnej korelacji między genotypem a fenotypem, nie przedstawiono jednak na to dowodów. Chciałbym dowiedzieć się, jakie konkretne eksperymenty należy przeprowadzić, aby podeprzeć tę tezę, wyjść poza sferę przypuszczeń i wykazać bezpośredni związek przyczynowo skutkowy między mutacją a fenotypem.

W odniesieniu do życiorysu naukowego doktorantki dostrzegam jedno słabe ogniwo. Brakuje w nim wyraźnego profilu badawczego – część projektów dotyczy genetyki, inne koncentrują się na antydepresantach, a jeszcze inne na chorobach nowotworowych. Nie jest to właściwa strategia budowania kariery naukowej; zbyt duża liczba tematów wprowadza chaos. Ponadto autorka odbyła dwa staże zagraniczne (w Finlandii i Danii), jednak w dokumentach nie określono zakresu prac ani zadań realizowanych podczas tych wyjazdów.

Jako odrębny wniosek, zwracam się z prośbą o przygotowanie graficznego ekstraktu (ang. *graphical abstract*) przedłożonej rozprawy doktorskiej.

Praca doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza wiedzę teoretyczną mgr Anny Szoszkiewicz w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, a także wykazuje jej umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668, z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie mgr Anny Szoszkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Do recenzji nie wykorzystano narzędzi AI



Signed by / Podpisano przez:

Przemysław Tylżanowski

Date / Data: 2026-07-27 08:40

Sincerely

Prof. Przemko Tylzanowski

Tylzanowski Lab
przemko@kuleuven.be