

**OCENA ŚRÓDOKRESOWA
–ZA OKRES OD 01.10.2020 DO 30.09.2022**

SYLWIAK ZIÓŁKOWSKA

.....
(imię / imiona i nazwisko doktoranta)
(name/s and surname of PhD student)

1. Tytuł rozprawy doktorskiej (w języku dysertacji) / Original title of doctoral dissertation

Znaczenie uszkodzeń i naprawy mitochondrialnego DNA w występowaniu insulinooporności w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby.

The importance of mitochondrial DNA damage and repair in the occurrence of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease.

2. Komisja Ewaluacyjna ds. Oceny Śródkresowej Doktoranta Międzynarodowej Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (UM) w dyscyplinie: NAUKI MEDYCZNE, w składzie:/ Evaluation Commission for Mid-term Assessment the PhD student at UM International Doctoral School in the discipline: MEDICAL SCIENCES, consists of:

No.	Tytuł / stopień naukowy, imię, nazwisko / Scientific title / degree, Name, Surname	Rola / Role
1.	prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka	Przewodniczący Komisji / Head of the Commission
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI DYREKTOR MIĘDZYNARODOWEJ SZKOŁY DOKTORSKIEJ	
2.	prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna	Członek z UM / Member from UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI WYDZIAŁ LEKARSKI, ZAKŁAD BIOCHEMII	
3.	dr hab. n. med. Włodzimierz Mazur	Członek spoza UM / Member from outside UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut / University, Faculty, Institute: ŚLĄSKI UNIwersYTET MEDYCZNY W KATOWICACH	
4.	mgr inż. Łukasz Duda	Obserwator – doktorant / Observer – PhD student
	Uniwersytet, Wydział/University, Faculty: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI	

Ocena końcowa doktoranta SYLWIAK ZIÓŁKOWSKA

/ Final assessment of PhD student

Pozytywna / Positive

Uzasadnienie końcowej oceny Komisji, / Justification of Commission's final assessment result

Na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji dotyczącej działalności kształcenia w Międzynarodowej Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi komisja pozytywnie ocenia doktorantkę. Doktorantka podjęła się realizacji bardzo ambitnego, nowatorskiego i trudnego zagadanie związanego ze zdefiniowaniem wybranych aspektów molekularnych w szlakach patogenetycznych jednej z najczęściej rozpoznawanych patologii wątroby we współczesnym świecie, a mianowicie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. – nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD). Aktualnie jest to jedno ze schorzeń wątroby o szybko narastającej dynamice zapadalności i to w skali globalnej. Problem to dotyczy blisko 25% populacji na całym świecie, jednak o zróżnicowanym nasileniu i dominujący szczególnie w krajach wysoce rozwiniętych. Niestety, patomechanizm tej choroby nie jest jeszcze w pełni poznany, a leczenie, aczkolwiek wielokierunkowe jest stosunkowo mało skuteczne. Kluczowe znaczenie ma korygowanie leżących u podstaw choroby zaburzeń metabolicznych (otyłość, insulinooporność, cukrzyca, dyslipidemia) oraz stosowanie preparatów kwasu ursodezoksycholowego (UDCA) i leków wykorzystywanych w leczeniu cukrzycy (np. metformina). NAFLD jest chorobą szerokospektralną o progresywnym charakterze i może w niektórych sytuacjach klinicznych prowadzić do włóknienia wątroby, marskości tego narządu a nawet pierwotnego raka wątroby. NAFLD jest nazywane wątrobową manifestacją zespołu metabolicznego. Najnowsza literatura pokazuje związek między NAFLD a zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (RFT), na które wątroba może być szczególnie narażona, ze względu na dużą liczbę mitochondriów obecnych w hepatocytach. Może to prowadzić do uszkodzeń mitochondrialnego DNA (mtDNA). Za naprawę tego typu uszkodzeń w głównej mierze odpowiedzialny jest mechanizm naprawy DNA przez wycinanie zasad (ang. – base excision repair; BER).

Celem pracy doktorskiej doktorantki jest próba określenia molekularnych podstaw procesów związanych z IR w NAFLD w kontekście nagromadzenia uszkodzeń mtDNA i/lub upośledzenia ścieżki BER oraz degradacji uszkodzonego mtDNA. Aby sprawdzić rolę naprawy w NAFLD, przedstawiła następujące hipotezy:

- uszkodzenia mtDNA, liczba kopii i upośledzenie naprawy mtDNA w wątrobie może być związane z patofizjologią NAFLD i towarzyszącą jej IR,
- polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) genów zaangażowanych w szlak BER i degradację mtDNA mogą wpływać na integralność mtDNA i modulować ryzyko NAFLD i IR,
- uszkodzenia mtDNA, zmieniona liczba kopii i upośledzenie naprawy i degradacji uszkodzonego mtDNA, w NAFLD we krwi obwodowej mogą odzwierciedlać sytuację w wątrobie.

W ramach badań wykorzystując 461 próbek krwi przeprowadzono genotypowanie genów SNO rs4462560 (NEIL1), rs1065800 (EXO1), rs9838614 (EXO1), rs2977998 (ENDOG), rs1054875 (POLG), rs1130409 (APEX1), rs1760944 (APEX1), rs1760944 (APEX1) rs4796030 (LIG3) wskazując na allele których wystąpienie wiąże się ze zwiększonym, bądź zmniejszonym ryzykiem wystąpienia NAFLD.

Indywidualny Plan Badawczy jest realizowany zgodnie z założonym przez doktorantkę planem z niewielkimi modyfikacjami wynikającymi z czynników obiektywnych, co nie stwarza zagrożenia dla realizacji całości projektu.

Zrealizowane zostały lub aktualnie są kluczowe punkty założonego harmonogramu, czyli:

- zebranie próbek grupy badanej oraz grupy kontrolnej,
- genotypowanie wybranych genów (SNO)

- analiza statystyczna uzyskanych wyników w aspekcie związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia NAFLD a obecnością SNP,

Doktorantka dokonała :

- publikacja artykułu przeglądowego, będącego częścią rozprawy doktorskiej,
- przedstawienia uzyskanych wyników na międzynarodowych i ogólnopolskich konferencjach naukowych

Doktorantka jest w trakcie odbywania zagranicznego stażu naukowego- Fels Cancer Institute for Personalized Medicine, Temple University, Filadelfia, USA

Dodatkową wartością dodaną pracy jest zwiększenie liczebności grupy badanej (co niewątpliwie zwiększy wiarygodność statystyczną uzyskanych wyników) , jak również dodanie jednego eksperymentu, który nie został uwzględniony na początku planowania projektu (badanie ekspresji genów związanych z naprawą DNA i degradacją uszkodzonego mtDNA we krwi i wątrobach pacjentów (co niewątpliwie zwiększy wartość naukową realizowanego projektu)

Wskazywany przez doktorantkę stopień realizacji IPB na około 40%, komisja ocenia jako realistyczny w zakresie realizacji całościowo projektu w zamierzonym przedziale czasu. Wykorzystane przez doktorantkę metody oceniam za prawidłowe.

Pani Magister realizuje Indywidualny Plan Badawczy zgodnie z harmonogramem.

On the basis of the documentation submitted for evaluation regarding the activity of education at the International Doctoral School of the Medical University of Lodz, the committee assess the doctoral student positively.

PhD student started to realize very ambitious, innovative and difficult project regarding definition of some chosen molecular aspects of pathogenicity of one of most recognized actual pathology of the liver named nonalcoholic fatty liver disease- NAFLD). At present that is liver disease of very dynamic prevalence increase globally, affecting about 25% of world's population, especially in developed countries. Unfortunately its pathogenesis is not fully recognized and treatment options are very insufficient , limited to correction of some basic metabolic disturbances (obesity, insulin resistance, diabetes mellitus or dislipidemia) or therapy with very few drug like ursodezoxycholic acid (UDCA) or antidiabetic drugs (like metformin). NAFLD can lead to fibrosis, cancer and cirrhosis. NAFLD is also called a hepatic manifestation of a metabolic syndrome and is linked to the insulin resistance (IR). Recent literature shows the relationship between NAFLD and the increased production of reactive oxygen species (ROS), to which the liver can be particularly vulnerable, due to the large number of mitochondria present in the hepatocytes. It can lead to damage to the mitochondrial DNA (mtDNA). The DNA base-excision repair (BER) pathway is mainly responsible for repairing this type of damage.

The purpose of the project is to determine the molecular basics of IR processes in NAFLD in the context of the accumulation of mtDNA damage and/or impairment of the BER and degradation of damaged mtDNA. To evaluate the role of DNA repair in NAFLD, the following hypotheses will be tested:

- mtDNA damage, copies number and impairment of mtDNA repair in the liver may be associated with NAFLD pathophysiology and accompanying IR,
- polymorphisms of individual nucleotides (SNP) genes involved in the BER pathway and mtDNA degradation may affect mtDNA integrity and modulate the risk of NAFLD and IR,
- mtDNA damage, changed number of copies and impairment of repair and degradation of damaged mtDNA, in the peripheral blood in the peripheral blood may reflect the situation in the liver.

In the project using 461 blood samples genotyping of the following genes was : SNO rs4462560 (NEIL1), rs1065800 (EXOG), rs9838614 (EXOG), rs2977998 (ENDOG), rs1054875 (POLG), rs1130409 (APEX1), rs1760944 (APEX1) , rs1760944 (APEX1) rs4796030 (LIG3) indicating the allele of selected variants of genes involved in the BER pathway and mtDNA degradation can modulate the risk of NAFLD. It can be suspected that the other genes related to BER and/or mtDNA degradation may affect the development of fatty liver.

Progress in implementation of Individual Research Plan (IRP) is realized according to the schedule created by PhD student with slightly modifications related to independent factors , but not posing the whole project at risk.

The following schedule points were completed:

- collecting the study group and the control group samples,
- genotyping of chosen genes (SNO)

- statistical analysis of the obtained results in relation to study of the relationship between the risk of NAFLD and the presence of SNP

The PhD student performed:

- publication of a review article, which will be a part of the doctoral dissertation,
- presenting the results obtained at international and nationwide scientific conferences,

The PhD student now is carrying on - international scientific internship - Fels Cancer Institute for Personalized Medicine, Temple University, Filadelfia, USA

The additional value of the project is increase of number of study group (will increase the value of statistical analysis) as well as addition of an experiment that was not included at the beginning of the project planning; the evaluation of the expression of genes related to DNA repair and degradation of damaged mtDNA in the blood and liver of patients will be performed; this study will definitely enrich the scientifically potential of the project.

PhD student asses level of implementation IRP on approximately 40% and the committee assumes it as realistic in planned time frames for whole project.

The research methods used by PhD student are rated as correct.

The PdD student Sylwia Ziółkowska realizes Individual Research Plan (IRP) according to the scheduled plan.

Opinia dotycząca jakości opieki naukowej i wsparcia w prowadzeniu działalności naukowej
/ Opinion concerning scientific guidance and support in conducting scientific activities

Promotor / Supervisor **dr hab. n. med. JANUSZ SZEMRAJ**

BARDZO DOBRA/VERY GOOD

Ocena prezentacji osiągnięć doktoranta i dyskusja naukowa
/ Assessment of Presentation of Achievements and scientific discussion

SYLWIAK ZIÓLKOWSKA Prezentacja osiągnięć i dyskusja naukowa / Presentation of Achievements and scientific discussion	Ocena / Assesment
Prezentacja osiągnięć doktoranta / PhD student's Presentation of Achievements	BARDZO DOBRA/DOBRA/ DOSTATECZNA/NEGATYWNA* VERY GOOD/GOOD/ SATISFACTORY/UNSATISFACTORY *
Dyskusja naukowa / Scientific discussion	BARDZO DOBRA/DOBRA/ DOSTATECZNA/NEGATYWNA* VERY GOOD/GOOD/ SATISFACTORY/UNSATISFACTORY *

* niepotrzebne skreślić/ delete as appropriate