

Prof. dr hab. Krystyna Skwarło-Sońta
Zakład Fizjologii Zwierząt
Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego
e-mail: kss25@biol.uw.edu.pl

OCENA
ROZPRAWY DOKTORSKIEJ mgr JOANNY WIECZOREK zatytułowanej:
WPŁYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH
NA WYDZIELANIE MELATONINY W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Ewolucja organizmów zamieszkujących kulę ziemską wypracowała mechanizmy umożliwiające dostosowanie tempa i synchronizację procesów fizjologicznych do specyficznych warunków zewnętrznych, którymi są dzień i noc oraz pory roku. Czasową komponentą przebiegu większości procesów biologicznych zajmuje się **chronobiologia**, stosunkowo młoda dyscyplina, która swój warsztat pojęciowy i naukową metodologię badań tworzy od niespełna półwiecza, a ostatnie lata przyniosły ogromne przyspieszenie jej rozwoju. Złożyło się na to szereg czynników, z których najważniejsze wydaje się z jednej strony znaczne zaawansowanie metod biologii molekularnej umożliwiających identyfikację **zegara biologicznego** i zgłębianie szczegółów jego funkcjonowania, a z drugiej - postęp cywilizacyjny, pozwalający człowiekowi na „własnoręczne psucie” tego mechanizmu. Kiedy bowiem opisano podłoże genetyczne zegara biologicznego i wykryto jego uniwersalność w ziemskich organizmach, to szybko się okazało, że te struktury są wrażliwe na warunki, w jakich organizmy się znajdują, a pewne czynniki środowiskowe pełnią kluczową rolę w synchronizacji pracy zegara z otoczeniem, co pozwala dostosowywać procesy metaboliczne i behavior do aktualnych i przyszłych potrzeb. Najważniejszym z tych czynników jest światło a raczej względna długość następujących po sobie okresów światła (dzień) i ciemności (noc), które zamykając się zawsze w 24 godzinach zmieniają swoje wzajemne proporcje w ciągu roku, co jest szczególnie dobrze widoczne w naszej strefie klimatu umiarkowanego. Dla kręgowców, z człowiekiem na czele, ważnym źródłem przekazywanych do zegara informacji o proporcjach dnia i nocy jest **melatonina, hormon ciemności** syntetyzowany w szyszynce, gruczole neuroendokrynowym, którego aktywność pozostaje pod ścisłą kontrolą warunków świetlnych otoczenia. Z punktu widzenia fizjologii człowieka istotnym czynnikiem decydującym o zakłóceniach pracy zegara endogenego okazały się nowoczesne warunki życia, określane potocznie 24/7/365 oraz ogromna łatwość przemieszczania się ludzi, zwłaszcza w tzw. krajach rozwiniętych. W naszych programach życiowych przestaliśmy uwzględniać pory doby i odległości, co sprawia, że nasz zegar biologiczny często bywa jednocześnie adresatem przeciwstawnych dyspozycji środowiskowych. Dlatego wszelkie próby wyjaśniania, co się dzieje w organizmie człowieka, narażonego na nietypowe warunki świetlne otoczenia, spotykają się z dużym zainteresowaniem środowiska naukowego. W taki kontekst wpisuje się rozprawa doktorska mgr Joanny Wieczorek, doktorantki Wydziału Geografii, pracującej pod czujnym okiem klimatologa, prof. Krzysztofa Błażejczyka, we współpracy z japońskim zespołem prof. Takeshi Mority, zajmującego się od lat badaniami nad szyszynką u ludzi. Spojrzenie na regulację funkcji szyszynki okiem geografów okazało się ciekawe metodycznie i doprowadziło do istotnych obserwacji i wniosków, które omówię szczegółowo w głównej części tego opracowania.

Charakterystyka formalnej strony dysertacji

Rozprawa doktorska mgr Joanny Wieczorek jest bardzo obszerna, liczy bowiem aż 271 stron tekstu, podzielonego na następujące części: Wstęp (76), Materiały i metody (10), Wyniki I (37),

Na podstawie baz danych klimatologicznych Doktorantka scharakteryzowała klimat radiacyjny obydwu lokalizacji geograficznych, w których toczył się eksperyment (Warszawa, 52°N 21°E vs Tromso, 69°N 19°E) oraz przedstawiła mierzone przez siebie parametry promieniowania całkowitego i jego rozkład widmowy w obu miejscowościach w terminach badań. Dokonała także przeglądu piśmiennictwa, traktującego o tych cechach oświetlenia, które modyfikują funkcję szyszynki, tj. natężenie oświetlenia, temperatura barwowa czy zakres widmowy promieniowania. Zwróciła uwagę na tzw. historię fotyczną i konsumpcję światła, wiążące się bardzo ściśle z coraz powszechniejszym skażeniem światłem i jego konsekwencjami fizjologicznymi dla ludzi. Układ doświadczalny został skonstruowany w taki sposób, aby móc zweryfikować hipotezę mówiącą, że nagła zmiana warunków klimatycznych – długość dnia i warunki radiacyjne bez zmiany strefy czasowej – zmodyfikuje dobowy profil syntezy melatoniny u mieszkańców strefy klimatu umiarkowanego. Warunki klimatyczne zostały zmienione drastycznie, bowiem 8-osobowa grupa ochotników w skrajnych warunkach oświetleniowych, czyli podczas przesilenia letniego (dzień polarny) i zimowego (noc polarna), przelatywała z Warszawy do Tromso w Norwegii, miejscowości leżącej za kołem podbiegunowym. Aby wyznaczyć indywidualne profile dobowe syntezy melatoniny, próbki śliny pobierano od badanych w ciągu doby co 4 godziny, w warunkach referencyjnych (w warunkach domowych ochotników w ciągu sześciu dni poprzedzających przelot do Tromso) oraz poczynając od następnego dnia po przylocie do i z Tromso przez 6 kolejnych dni. Taki układ badania funkcji szyszynki pozwalał na określenie zarówno cech indywidualnych profilu nocnej syntezy melatoniny (wartość maksymalna i czas jej wystąpienia) jak i jego stabilność/adaptację do nowych warunków klimatycznych, w powiązaniu z dobową aktywnością ruchową, rejestrowaną indywidualnie dla każdego ochotnika przez cały czas pobierania materiału do oznaczania melatoniny. Poziom melatoniny w ślinie w pełni odzwierciedla strukturę dobową jej biosyntezy w szyszynce i jest często stosowany w tego typu badaniach, zamiennie z oznaczeniami w krwi. Dla potrzeb tej rozprawy oznaczenia melatoniny w próbkach śliny, przechowywanych w zamrożeniu do czasu badania, oznaczono powszechnie stosowaną metodą RIA.

Spośród czynników klimatycznych rejestrowano warunki radiacyjne (naturalne) i oświetleniowe w bezpośrednim otoczeniu ochotników, analizowane następnie szczegółowo w zakresie natężenia i długości fali promieniowania widzialnego, oraz szacowano możliwe korelacje pomiędzy tymi parametrami promieniowania w poszczególnych przedziałach czasowych doby a cechami syntezy melatoniny w konkretnych sytuacjach środowiskowych. Te analizy dostarczyły szczególnie licznych okazji do oceny wartości uzyskanych wyników i w znaczący sposób potwierdziły zależności, wykrywane w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych, że biosyntezę melatoniny najbardziej modyfikuje ekspozycja na światło niebieskie, a jego słabe natężenie, nawet poniżej 100 luxów bywa równie – a nawet bardziej – skuteczne niż oświetlenie bardzo intensywne. Jak należało oczekiwać – profil syntezy melatoniny okazał się rzeczywiście być „genetycznym odciskiem palca”, charakterystycznym dla poszczególnych osób, wykazując zarazem znaczną zmienność indywidualną w zakresie wartości maksymalnej i czasu jej wystąpienia w ciągu doby. Ujawniło się to pomimo, iż ochotników obu płci dobrano bardzo starannie pod względem wieku, stanu zdrowia, stylu życia, niestosowania leków i używek, tworząc grupę pozornie homogeną biologicznie. Co więcej – stabilność cech profilu syntezy melatoniny w zmieniających się warunkach klimatycznych była także zróżnicowana, pozwalając w ten sposób Autorce na wyodrębnienie grupy „reaktywnej i niereaktywnej” („responders” i „non responders”), zaś warunkami, które najbardziej modyfikowały syntezę melatoniny był pierwszy dzień po przybyciu do Tromso w czasie nocy polarnej. Kierunek zmian syntezy melatoniny (wzrost lub spadek wartości maksymalnej, przyspieszenie lub opóźnienie jej wystąpienia) był także zróżnicowany osobniczo. Podobne zależności obserwowano podczas dnia polarnego a także po powrocie do warunków standardowych (Warszawa). Spośród czynników klimatycznych, najsilniej z obserwowanymi zmianami profilu syntezy melatoniny korelowało natężenie światła w otoczeniu

Na str. 38 w przypisie nr 5 do wzoru definiującego BMI wkradła się pomyłka, bowiem w mianowniku powinien znajdować się wzrost do kwadratu a nie „waga”.

Autorka świetnie zna literaturę przedmiotu, czytana prawie wyłącznie w języku angielskim, czego konsekwencją są potknięcia językowe, wynikające z dosłownego tłumaczenia niektórych zwrotów, funkcjonujących nieco inaczej w polskim słownictwie biomedycznym, np. „szyszynka się kureczy” kiepsko się czyta biologowi i nie koniecznie dobrze oznacza jej regresję, związaną z wiekiem, polegającą głównie na zwapnieniu. Zegar nadrzędny nie „generuje sygnału do zegarów podrzędnych”, które są raczej „obwodowe” lub „peryferyczne”; „zaawansowanie” jako przeciwstawienie opóźnienia rytmu określane jest w polskim piśmiennictwie jako „przyspieszenie”; podobnie rzecz się ma z „wielkością i amplitudą rytmu” oraz wartością tau, która oznacza okres rytmu a nie „długość cyklu” lub „długość czasu zegarowego”.

Przytoczone przykłady potknięć językowych wskazują dobitnie, że Doktorantka zmagala się z obcym Językiem, także pojęciowo, złożonym problemem badawczym, i ze zmaganiach tych wyszła obronna ręką. Uzyskane wyniki są na tyle atrakcyjne, że powinny być opublikowane jak najszybciej – publikacja w języku angielskim uchroni Autorkę od błędów językowych, natomiast do popularyzacji swoich wyników na gruncie krajowym – do czego gorąco zachęcam zarówno Doktorantkę jak i Promotora – trzeba będzie nieco popracować nad polskimi sformułowaniami chronobiologicznymi.

Na szczególnie podkreślenie zasługuje natomiast perfekcyjna edytorska strona pracy, z bardzo starannie opracowanymi rycinami i ich podpisami oraz przejrzystą formą tekstu, w którym błędy literowe zdarzają się sporadycznie i są raczej zabawne, niż merytoryczne, np. str. 57 – „deprawacja snu” czy wyrażenie na str. 61: studia nad modelem ludzkim(potwierdzone) w baniach nad zwierzętami.

Wnioski końcowe

Wymienione nieliczne uwagi krytyczne nie umniejszają znacznego ciężaru gatunkowego przeprowadzonych badań, aspektów nowości i wskazania dalszych kierunków poszukiwań. Praca ma charakter pionierski a podjęty w niej problem badawczy i uzyskane konkluzje otwierają nowe perspektywy dalszych badań o charakterze nie tylko poznawczym ale także aplikacyjnym, dotyczą bowiem istotnych problemów cywilizacyjnych człowieka. W związku z tym spełnia z powodzeniem wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595) wraz z późniejszymi zmianami.

Dlatego z najgłębszym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Geografii i Studiów Regionalnych Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie magister **JOANNY WIECZOREK** do dalszych etapów przewodu doktorskiego na podstawie dysertacji, zatytułowanej: **WPLYW CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH NA WYDZIELANIE MELATONINY W ORGANZMIE CZŁOWIEKA**. Jednocześnie, uwzględniając pionierski charakter pracy, zachęcający do podejmowania wytyczonych w tej rozprawie kierunków dalszych badań, wysoki poziom interdyscyplinarny dyskusji problemu oraz potencjalne znaczenie aplikacyjne, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy stosowną nagrodą.

Warszawa, 12 grudnia 2014



Krystyna Skwarło-Sońta